

Даний винахід відноситься до нової системи для інгаляції сухим порошком, придатної для транспульмонарного застосування. Більш точно, даний винахід відноситься до системи для інгаляції сухим порошком для транспульмонарного застосування, згідно з якою ліофілізований склад, який надається уміщеним у флаконі, може бути приготований у вигляді, придатному для транспульмонарного застосування шляхом перетворення в тонкодисперсні частки в момент використання і застосовуваний за допомогою інгаляції.

Крім того, даний винахід охоплює нижченаведені винаходи, що стосуються системи для інгаляції сухим порошком для транспульмонарного застосування. Окремі приклади таких винаходів включають в себе ліофілізований склад, який може бути перетворений в тонкодисперсний порошок, придатний для транспульмонарного застосування (сухий порошокоподібний препарат для транспульмонарного застосування), в момент використання, пристрій (механізм/засіб), що застосовується для приготування і інгаляції сухого порошокоподібного препарату для транспульмонарного застосування, спосіб приготування сухого порошокоподібного препарату для транспульмонарного застосування, спосіб транспульмонарного застосування за допомогою інгаляції із застосуванням ліофілізованого складу, і використання ліофілізованого складу для приготування сухого порошокоподібного препарату для транспульмонарного застосування в момент застосування.

Нижче, в даному описі термін "тонкодисперсні частки" включає в себе тонкоподрібнений порошок (пудру).

У загальному випадку, відносно транспульмонарного застосування, відомо, що активний інгредієнт, який міститься в препараті, може ефективно доставлятися в легені шляхом утворення часток активного інгредієнта із середнім діаметром 10 мікрон або менше, переважно, 5 мікрон або менше. Сучасний стан із звичайними інгаляціями для транспульмонарного застосування є таким, що для попереднього приготування ліків, що мають діаметр часток, відповідний для транспульмонарного застосування, тонкодисперсні частки готуються способом розпилювального сушіння, способом струминного подрібнення або до них подібними способами, і, можливо, здійснюється додаткова обробка, а потім тонкодисперсні частки застосовують засипаними в інгалятор сухого порошку.

Більш точно, нерозглянута заявка на патент, Японія, №1999-171760 розкриває три типи порошкових інгаляцій, а саме (1) препарат, засипаний у відповідний флакон, що містить порошокоподібний склад, в який входять тільки тонкодисперсні частки лікарської речовини, (2) препарат, засипаний у відповідний флакон, що містить порошокоподібний склад, в якому тонкодисперсні частки лікарської речовини знають слабкої грануляції для формування часток відносно великого діаметра, і (3) препарат, що засипаний у відповідний флакон, що містить порошокоподібний склад, в який входить суміш часток, в якій тонкодисперсні частки лікарської речовини і частки носія (лактози і т.п.), що мають діаметр часток більший, ніж тонкодисперсні частки лікарської речовини, рівномірно змішані разом. Крім того, відомо, що при застосуванні вказаних порошкових інгаляцій через дихальний тракт спостерігається наступна поведінка лікарського складу: (1) тонкодисперсні частки лікарської речовини складу досягають більшої глибини дихального тракту, наприклад, трахеї і бронхів, і там осаджуються, (2) гранульовані ліки розділяються на тонкодисперсні частки при проходженні по дихальному тракту, і отримані тонкодисперсні лікарські частки досягають більшої глибини дихальних шляхів, наприклад, трахеї і бронхів і там осаджуються, і (3) носій осаджується в ротовій порожнині, в глотці або гортані, і тільки тонкодисперсні частки лікарської речовини досягають більшої глибини дихальних шляхів, наприклад, трахеї або бронхів і там осаджуються.

З цієї точки зору при звичайній порошковій інгаляції для транспульмонарного застосування інгредієнти, призначені для вдихання, повинні бути заздалегідь перетворені в необхідні тонкодисперсні частки, і потім тонкодисперсні частки або, тонкодисперсні частки, додатково оброблені яким-небудь способом, засипаються в інгалятор сухого порошку, і здійснюється транспульмонарне застосування з їх використанням.

Для перетворення лікарської речовини з низькою молекулярною вагою в тонкодисперсні частки звичайно використовують спосіб розпилювального сушіння (наприклад, спосіб представлений в нерозглянутій заявці на патент, Японія №1999-171760), спосіб струминного подрібнення (наприклад, спосіб, розкритий в нерозглянутій заявці на патент, Японія №2001-151673) або до них подібні. Спосіб струминного подрібнення полягає в застосуванні до низкомолекулярного препарату повітряного удару при витраті потоку повітря, щонайменше, 1000л/хв. і при швидкості повітря не меншій, ніж швидкість звуку, для перетворення препарату в тонкодисперсні частки. Не відомий спосіб, який перетворює препарат в тонкодисперсні частки за допомогою слабого повітряного удару.

З іншого боку, для високомолекулярного препарату такого, як пептид або протеїн, наприклад, відомий спосіб, в якому розпилювальний початковий розчин лікарського засобу, що містить домішки, піддають сушінню в процесі розпилення, таким чином, початковий розчин перетворюють в тонкодисперсні частки, що мають середній діаметр часток від 5 мікрон або менше за один етап, а потім вказані тонкодисперсні частки засипають в інгалятор сухого порошку (спосіб розпилювального сушіння: WO 95/31479), і спосіб, в якому пептид або протеїн сублімують разом з домішками, і потім ліофілізований склад формують в тонкодисперсні частки за допомогою струминного подрібнення або подібним способом, і такі тонкодисперсні частки засипають в інгалятор сухого порошку (ліофілізація способом струминного подрібнення: WO 91/16038).

Однак звичайні порошкові інгаляції для транспульмонарного застосування, приготовані за допомогою вищезазначеного способу розпилювального сушіння або методу ліофілізації струминним подрібненням, не є неодмінно ідеальними при приготуванні високомолекулярних лікарських речовин, зокрема, пептидів і протеїнів. Наприклад, як показано в розкритті винаході в WO 95/31479, під час процесу розпилювального сушіння відбувається дезактивація інтерферону приблизно на 25%, і передбачалося, що при застосуванні способу розпилювального сушіння, протеїни і до них подібні речовини будуть дезактивуватися в процесі виробництва і, таким чином, активність препарату буде знижена.

Не відомі способи, які перетворюють високомолекулярні лікарські речовини в тонкодисперсні частки за допомогою слабого повітряного удару, також як і низкомолекулярні лікарські речовини.

Більш того і при способі розпилювального сушіння, і при способі ліофілізації зі струминним

подрібненням необхідний процес, при якому приготований тонкодисперсний порошок збирають з пристрою розпилювального сушіння або пристрою струминного подрібнення, розділяють і засипають у флакони. Таким чином, є неминучим, що при проведенні цього процесу будуть виникати такі проблеми, як зменшення кількості зробленого лікарського препарату внаслідок втрат в процесі збору або заповнення і, відповідно, збільшення вартості і забруднення лікарського препарату домішками. Більш того звичайно буває складно розділяти і заповнювати порошок невеликими порціями з хорошою точністю. Якщо використовують спосіб розпилювального сушіння або спосіб ліофілізації зі струминним подрібненням, для яких є істотним таке розділення і заповнення - невеликими порціями порошку, то необхідно визначити спосіб заповнення невеликих порцій порошку з хорошою точністю. Насправді деталі системи, пристрою і способу для заповнення тонкодисперсним порошком розкриті в патенті США №5,826,633.

Задачею даного винаходу є розв'язання різних проблем згаданих вище звичайних порошкових інгаляцій для транспульмонарного застосування. Зокрема, задачею даного винаходу є надання нової системи приготування і системи застосування, яка має можливість перетворювати ліофілізований склад, який міститься у флаконах до розділення на одиничні дози активного інгредієнта, в тонкодисперсні частки аж до діаметра часток, відповідного для транспульмонарного застосування шляхом інгаляції у флакон в момент використання, і потім використати для транспульмонарного застосування.

Автори даного винаходу провели ретельні дослідження для досягнення вищезгаданої задачі, і в результаті виявили, що, якщо фармакологічно активну речовину заповнюють у флакони у вигляді рідини, розділяють на необхідні порції, і потім ліофілізують, то згодом, приготований таким чином ліофілізований склад в непорошковій формі може різко перетворитися в тонкодисперсні частки при впливі відносно слабкого повітряного удару, все ще знаходячись у флаконі.

Виходячи з цих даних, автори даного винаходу провели додаткові дослідження і в результаті виявили, що при використанні ліофілізованого складу, одиничну дозу якого в непорошковому вигляді вміщують у флакон, в поєднанні з пристроєм, що включає в себе засіб для подачі повітря із заданою швидкістю і витратою потоку у флаконі, що дозволяють застосувати до складу необхідний повітряний удар, і засіб для викидання з флакону порошкоподібного складу, який перетворився в тонкодисперсні частки, ліофілізований лікарський препарат може бути приготований у вигляді тонкодисперсного порошку, придатного для транспульмонарного застосування пацієнтами без ускладнень в момент використання (зокрема, безпосередньо під час інгаляції), і тонкодисперсний порошок може застосовуватися за допомогою інгаляції, "як є". Крім цього, було перевірено, що згідно з такою системою для транспульмонарного застосування, всі вищезгадані проблеми звичайних порошкових інгаляцій для транспульмонарного застосування також вирішуються.

Таким чином, згідно з вищезгаданою системою для транспульмонарного застосування даного винаходу немає необхідності збирати лікарський препарат у вигляді порошку і потім засипати його у флакони, але легше виконувати приготування шляхом точного заповнення кожного флакону рідиною з подальшою ліофілізацією, і, отже, система для транспульмонарного застосування може використовуватися для транспульмонарного застосування з надзвичайно високою точністю і з високим виходом ліків, що виробляються, при відсутності проблеми забруднення. Більш того згідно з вищезгаданою системою застосування активні інгредієнти такі, як протеїни або пептиди, не піддають дії високої температури в процесі виробництва, як у випадку зі способом розпилювального сушіння і подібним до нього, і, отже, відсутня проблема фармакологічної активності, зменшеної внаслідок дії високої температури. Отже, система застосування даного винаходу являє собою надзвичайно корисну систему, придатну, зокрема, для фармакологічно активних речовин таких, як пептиди і протеїни, які є ліками, що дорого коштують, оскільки може бути знижена вартість виробництва.

Крім цього, згідно з системою для інгаляції сухим порошком відповідно до даного винаходу отримують надзвичайно високу фракцію тонкодисперсних часток (кількість ліків, що досягає легенів: фракція тонкодисперсних часток, вдихувана фракція), і, отже, ліки можуть ефективно доставлятися в легені.

Система для інгаляції сухим порошком даного винаходу відрізняється використанням ліофілізованого складу в непорошковій пастилкоподібній формі як препарат для транспульмонарного застосування. Система для інгаляції сухим порошком даного винаходу, в якій в інгаляторі сухого порошку застосовують ліофілізований склад в пастилкоподібній формі, виконана з можливістю отримання значно більш високих фракцій тонкодисперсних часток, в порівнянні з випадком, в якому в інгаляторі сухого порошку даного винаходу застосовують препарат, перетворений в тонкодисперсний порошок, що має розмір часток, придатний для транспульмонарного застосування, із застосуванням раніше відомих способів для отримання порошкових інгалянтів, таких, як спосіб струминного подрібнення або спосіб розпилювального сушіння.

Виходячи з цього, система для інгаляції сухим порошком даного винаходу може бути визначена як високоефективна система для транспульмонарного застосування.

Даний винахід був розроблений, ґрунтуючись на наведених даних.

(I) Даний винахід включає в себе нижченаведену систему для інгаляції сухим порошком для транспульмонарного застосування.

Система для інгаляції сухим порошком для транспульмонарного застосування включає в себе поєднання ліофілізованого складу, який знаходиться у флаконі в непорошковому вигляді і здатний перетворюватися в тонкодисперсні частки, що мають середній діаметр часток 10 мікрон або менше при впливі встановленого повітряного удару на ліофілізований склад у флаконі, пристрою для застосування вищезгаданого повітряного удару до ліофілізованого складу у флаконі, і пристрою для викидання отриманих таким способом тонкодисперсних часток.

Нижченаведене може бути представлене як конкретні варіанти здійснення вказаної системи для інгаляції сухим порошком для транспульмонарного застосування.

Система для інгаляції сухим порошком для транспульмонарного застосування, що використовує поєднання:

- (1) флакону, що містить ліофілізований склад, який містить одну дозу активного інгредієнта, і має:
 - (i) непорошкову пастилкоподібну форму,

(ii) індекс дезінтеграції 0,015 або більше, і
(iii) властивість перетворюватися в тонкодисперсні частки, що мають середній діаметр часток 10 мікрон або менше, або фракцію тонкодисперсних часток 10% або більше, що отримуються під впливом повітряного удару при швидкості повітря, щонайменше, 1м/сек і витраті потоку повітря, щонайменше, 17мл/сек; і

(2) пристрій, що має засіб, виконаний з можливістю застосування вказаного повітряного удару до ліофілізованого складу у вказаному флаконі, і засіб для викидання ліофілізованого складу в порошковій формі, який був перетворений в тонкодисперсні частки.

(II) Крім цього, даний винахід включає в себе нижченаведені ліофілізовані склади, подрібнені за допомогою повітряного удару в тонкодисперсні частки, що мають розмір часток, придатний для транспульмонарного застосування.

- ліофілізований склад для транспульмонарного застосування, що має нижченаведені властивості від (i) до (iii):

(i) має непорошкову пастилкоподібну форму,
(ii) має індекс дезінтеграції 0,015 або більше, і
(iii) перетворюється в тонкодисперсні частки, що мають середній діаметр часток 10 мікрон або менше, або фракцію тонкодисперсних часток 10% або більше, що отримуються під впливом повітряного удару при швидкості повітря, щонайменше, 1м/сек і витраті потоку повітря, щонайменше, 17мл/сек.

(III) Крім цього, даний винахід включає в себе нижченаведені інгалятори сухого порошку, придатні в системі для інгаляції сухим порошком для транспульмонарного застосування. Інгалятори використовують при інгаляції тонкодисперсних часток, отриманих при впливі повітряного удару на ліофілізований склад, який міститься у флаконі в непорошковому вигляді. Окремі приклади таких інгаляторів включають в себе (1) засіб, виконаний з можливістю застосування повітряного удару, що має швидкість повітря, щонайменше, 1м/сек і витраті потоку повітря, щонайменше, 17мл/сек до ліофілізованого складу у флаконі, і (2) засобу для викидання порошкоподібного ліофілізованого складу, подрібненого до тонкодисперсних часток. Більш точно, інгалятори виконані у вигляді інгаляторів сухого порошку струминного типу, як в (a) нижче і у вигляді керованих вдихом інгаляторів сухого порошку, як в (b) нижче.

(a) Інгалятор сухого порошку струминного типу: Активний порошковий інгалятор.

Пристрій, що застосовується для перетворення ліофілізованого складу, що міститься в непорошковому вигляді у флаконі, в тонкодисперсні частки і використання користувачами отриманих тонкодисперсних часток при інгаляції,

що включає в себе вузол голки, що має канал потоку повітряного струменя, вузол голки, що має канал потоку викидання, засіб стиснення і подачі повітря для подачі повітря в канал потоку повітряного струменя вузла голки, і інгаляційний порт, сполучений з каналом потоку викидання,

виконаний таким чином, що пробка, яка запечатує вказаний флакон, проколюється за допомогою вказаних вузлів голки, таким чином з'єднуючи канал потоку повітряного струменя і канал потоку викидання з внутрішньою частиною вказаного флакону, і повітря вводиться у вказаний флакон по вказаному каналу потоку повітряного струменя, використовуючи вказаний пристрій стиснення і подачі повітря, таким чином подрібнюючи вказаний ліофілізований склад до тонкодисперсних часток при впливі повітряного удару, і викидаючи отримані тонкодисперсні частки з порту інгаляції через вказаний канал потоку викидання.

(b) Керований вдихом інгалятор сухого порошку: пасивний порошковий інгалятор.

Пристрій, що застосовується для перетворення ліофілізованого складу, який міститься в непорошковому вигляді у флаконі, в тонкодисперсні частки, і використання користувачами отриманих тонкодисперсних часток при інгаляції,

що включає в себе вузол голки, що має канал потоку всмоктування, вузол голки, що має канал потоку введення повітря, і інгаляційний порт, що сполучається з каналом потоку всмоктування,

виконаний таким чином, що в стані, при якому вказана пробка проколена вказаними вузлами голки внаслідок тиску, що створюється при вдиху користувачем, повітря у вказаному флаконі вдихається через вказаний інгаляційний порт і в той же самий час повітря, завдяки створеному негативному тиску, надходить у вказаний флакон по вказаному каналу потоку введення повітря, і в результаті вказаний ліофілізований склад подрібнюється до тонкодисперсних часток при впливі удару вхідного повітря, і отримані тонкодисперсні частки викидаються з інгаляційного порту через вказаний канал потоку всмоктування.

(IV) Крім цього, даний винахід включає в себе нижченаведені способи виробництва порошкоподібного лікарського препарату для транспульмонарного застосування.

Спосіб виробництва сухого порошкоподібного лікарського препарату для транспульмонарного застосування, що містить:

введення повітря у флакон для нанесення по ліофілізованому складу повітряного удару при швидкості повітря, щонайменше, 1м/сек і витраті потоку повітря щонайменше, 17мл/сек із застосуванням пристрою, виконаного з можливістю нанесення вказаного повітряного удару по ліофілізованому складу у флаконі,

перетворення, таким чином, вказаного ліофілізованого складу в тонкодисперсні частки, що мають середній діаметр часток 10 мікрон або менше, або фракцію тонкодисперсних часток 10% або більше; причому ліофілізований склад містить одну дозу активного інгредієнта і має наступні властивості:

(i) має непорошкову пастилкоподібну форму,
(ii) має індекс дезінтеграції 0,015 або більше, і
(iii) перетворюється в тонкодисперсні частки, що мають середній діаметр часток 10 мікрон або менше, або фракцію тонкодисперсних часток 10% або більше при впливі повітряного удару.

(V) Крім цього, даний винахід включає в себе наступні способи транспульмонарного застосування, які відрізняються застосуванням системи для інгаляції сухим порошком для транспульмонарного застосування, описаної вище. Згідно з способом транспульмонарного застосування ліофілізований склад, який міститься в непорошковому вигляді у флаконі, в момент використання подрібнюється до тонкодисперсного порошку, придатного для транспульмонарного застосування, таким чином, щоб користувач (пацієнт) міг використати тонкодисперсний порошковий препарат шляхом інгаляції. Спосіб застосування містить наступні варіанти здійснення.

Спосіб транспульмонарного застосування, що містить:

перетворення ліофілізованого складу в тонкодисперсні частки, що мають середній діаметр частки 10 мікрон або менше, або фракцію тонкодисперсних часток 10% або більше при впливі повітряного удару, що має швидкість повітря, щонайменше, 1м/сек і витраті потоку повітря, щонайменше, 17мл/сек по ліофілізованому складу в момент застосування, і

застосування користувачем отриманого тонкодисперсного порошку за допомогою інгаляції;

причому ліофілізований склад містить одну дозу активного інгредієнта і має нижченаведені властивості:

(i) має непорошкову пастилкоподібну форму,

(ii) має індекс дезінтеграції 0,015 або більше, і

(iii) перетворюється в тонкодисперсні частки, що мають середній діаметр часток 10 мікрон або менше, або фракцію тонкодисперсних часток 10% або більше при впливі повітряного удару.

(VI) Крім цього, даний винахід включає в себе нижченаведене застосування ліофілізованого складу для транспульмонарного застосування.

- Застосування ліофілізованого складу для транспульмонарного застосування шляхом інгаляції,

вказаний ліофілізований склад містить одну дозу активного інгредієнта і має наступні властивості:

(i) має непорошкову пастилкоподібну форму,

(ii) має індекс дезінтеграції 0,015 або більше, і

(iii) перетворюється в тонкодисперсні частки, що мають середній діаметр часток 10 мікрон або менше або фракцію тонкодисперсних часток 10% або більше при впливі повітряного удару, що має швидкість повітря, щонайменше, 1м/сек і витраті потоку повітря, щонайменше, 17мл/сек, і що застосовується шляхом подрібнення до тонкодисперсних часток, що мають вказаний середній діаметр часток або вказану фракцію тонкодисперсних часток.

(VII) Крім цього, в даний винахід включені наступні застосування ліофілізованого складу для виробництва сухого препарату в порошковій формі для транспульмонарного застосування.

- Застосування ліофілізованого складу для виробництва сухого препарату в порошковій формі для транспульмонарного застосування шляхом інгаляції,

вказаний ліофілізований склад має нижченаведені властивості:

(i) має непорошкову пастилкоподібну форму,

(ii) має індекс дезінтеграції 0,015 або більше, і

(iii) перетворюється в тонкодисперсні частки, що мають середній діаметр часток 10 мікрон або менше або фракцію тонкодисперсних часток 10% або більше при впливі повітряного удару, що має швидкість повітря, щонайменше, 1м/сек і витраті потоку повітря, щонайменше, 17мл/сек, і що застосовується шляхом розпилення в тонкодисперсні частки, що мають вказаний середній діаметр часток або вказану фракцію тонкодисперсних часток в момент застосування.

Фіг.1 - переріз, що показує інгалятор сухого порошку (струминного типу 1) варіанту 1 здійснення даного винаходу. Необхідно зазначити, що на Фігурі стрілки позначають потік зовнішнього повітря (так само, як і на Фіг.2 і Фіг.3 нижче).

Крім цього, різні посилання означають наступне: 1 - флакон, 1а - пробка, 2 - ліофілізований склад, 3 - канал потоку повітряного струменя, 4 - канал потоку викидання, 5 - вузол голки, 6 - інгаляційний порт, 7 - елемент введення повітря, 8 - трубчастий запобіжний ковпак, 9 - засіб стиснення і подачі повітря, 10 - сильфон, 11 - впускний клапан, 12 - впускний порт, 13 - випускний клапан, 14 - випускний порт, 15 - з'єднувальний порт (так само на Фіг.2-11 нижче).

Фіг.2 - переріз, що показує інгалятор сухого порошку (керований вдихом 1) варіанту 2 здійснення даного винаходу. Крім цього, різні посилання означають наступне: 16 - канал потоку всмоктування, 17 - канал потоку введення повітря, 18 - інгаляційний порт, 19 - елемент введення повітря (так само на Фіг.3 нижче).

Фіг.3 - переріз, що показує інгалятор сухого порошку (керований вдихом типу 2) варіанту 3 здійснення даного винаходу.

Фіг.4 - перспективний вигляд, що показує інгалятор сухого порошку (керований вдихом типу 3) варіанту 4 здійснення даного винаходу. Крім цього, різні посилання означають наступне: 21 - корпус, 22 - вузол фіксації, 27 - кришка, 28 - вікно, 32 - мундштук, 32а - кришка мундштука, 39 - з'єднувач (так само на Фіг.5-13 нижче).

Фіг.5 - переріз вищезгаданого інгалятора сухого порошку (керованого вдихом типу 3). Крім цього, різні посилання означають наступне: 20 - камера корпусу, 21а - шарнір, 23 - напрямний вузол, 24 - робочий вузол фіксатора, 26 - основний корпус, 29 - порт введення, 30 - запірний клапан, 31 - порт всмоктування, 33 - вузол розгалуження, 35 - знімач, 36 - важіль, 37 - механічний вузол, 39 - з'єднувач, 40 - шарнір, 41 - шарнір (так само на Фіг.6-13 нижче).

Фіг.6(а) - частковий переріз вищезгаданого інгалятора сухого порошку (керованого вдихом типу 3).

Фіг.6(б) - вигляд збоку вузла голки даного інгалятора сухого порошку. Крім цього, різні посилання означають наступне: 16а - кінцевий отвір каналу 16 потоку всмоктування, 17а - кінцевий отвір каналу 17 потоку введення повітря, 34 - вузол зовнішньої стінки, 42 - другий канал введення, 42а - жолоб введення у вузлі 33 розгалуження, 42 - жолоб введення у вузлі 34 зовнішньої стінки, 43 - зазор, 44 - одне закінчення другого каналу 42 введення, 45 - інше закінчення другого каналу 42 введення, 46 - випускний отвір, 47 - перегородка (також на Фіг.7-13 нижче).

Фіг.7-10 - перерізи для пояснення механізму дії вищезгаданого інгалятора сухого порошку (керованого вдихом типу 3). Посилання 25 означає порт видалення/вставки.

Фіг.11 - перспективний вигляд інгалятора сухого порошку (керованого вдихом типу 4), який є іншим варіантом здійснення даного винаходу. Посилання 48 означає робочий елемент.

Фіг.12 і 13 - перспективні вигляди інгалятора сухого порошку (керованого вдихом типу 5) іншого варіанту здійснення даного винаходу. Посилання 49 означає робочий елемент.

Фіг.14 - діаграма, що показує розподіл розміру тонкодисперсних часток, розпилених інгалятором сухого порошку в Прикладі 1.

Фіг.15 - діаграма, що показує розподіл розміру тонкодисперсних часток, розпилених інгалятором сухого порошку в Прикладі 2.

Фіг.16 - діаграма, що показує розподіл розміру тонкодисперсних часток, розпиливаних інгалятором сухого порошку в Прикладі 3.

Фіг.17 - діаграма, що показує розподіл частки тонкодисперсних часток, розпиливаних інгалятором сухого порошку в Прикладі 4.

Фіг.18 - діаграма, що показує розподіл розміру тонкодисперсних часток, розпиливаних інгалятором сухого порошку в Прикладі 5.

Фіг.19 - діаграма, що показує розподіл розміру тонкодисперсних часток, розпиливаних інгалятором сухого порошку в Прикладі 6.

(1) Інгалятор сухого порошку.

Інгалятор сухого порошку, що застосовується в даному винаході, є пристроєм, що застосовується для подрібнення у флаконі ліофілізованого препарату (ліофілізованого складу), який міститься в непорошковому вигляді у флаконі, до тонкодисперсних часток, і що дозволяє користувачеві вдихати сухий порошокоподібний препарат.

Якщо пристрій включає в себе (1) засіб, виконаний з можливістю застосування повітряного удару до ліофілізованого складу у непорошковому вигляді такої сили, що ліофілізований склад може бути подрібнений до тонкодисперсних часток, і (2) засіб, який користувач може застосувати для інгаляції порошокоподібного складу, який перетворюється в тонкодисперсні частки, то вказаний пристрій може здійснювати як подрібнення ліофілізованого складу до тонкодисперсних часток, так і застосування порошокоподібного складу користувачем шляхом інгаляції. Необхідно зазначити, що засіб (1) можна також розглядати, як засіб для введення повітря, виконаний з можливістю застосування вищезгаданого повітряного удару, у флакон, що містить ліофілізований склад. Крім того, засіб (2) також можна розглядати, як засіб для викидання з флакону порошокоподібного препарату, який у флаконі перетворюється в тонкодисперсні частки. У системі для інгаляції сухим порошком даного винаходу, також може бути використаний або звичайний загальновідомий пристрій або пристрій, який буде розроблений в майбутньому, якщо тільки до складу пристрою входять вказані засоби.

Більш точно, засіб (1) може бути реалізований шляхом введення повітря, здатного зробити повітряний удар, у флакон, що містить ліофілізований склад, як це згадано вище. Необхідно зазначити, що засіб (1) може бути замінений на засіб, виконаний з можливістю застосування повітряного удару при швидкості повітря, щонайменше, 1м/с і витраті потоку повітря, щонайменше, 17мл/сек, до ліофілізованого складу у флаконі.

Шляхом застосування засобу (2) або за допомогою цього засобу, сухий порошокоподібний лікарський препарат, приготований в формі, придатній для транспульмонарного застосування, може бути застосований користувачем, таким як пацієнт, шляхом інгаляції. Необхідно зазначити, що засіб (2) може додатково забезпечуватися, наприклад, камерою або каналом потоку такими, що склад перетворюється в тонкодисперсні частки або розсіюється.

Даний пристрій охоплює інгалятори сухого порошку струминного типу, як описано нижче в (а), і керовані вдихом інгалятори сухого порошку, як описано нижче в (b).

(а) Інгалятор сухого порошку струминного типу: активний порошоківий інгалятор.

(а-1) Інгалятор сухого порошку, що застосовується для перетворення в тонкодисперсні частки і інгаляції ліофілізованого складу, який міститься в непорошковому вигляді у флаконі,

який містить вузол голки, що має канал потоку повітряного струменя, вузол голки, що має канал потоку викидання, засіб стиснення і подачі повітря для подачі повітря в канал потоку повітряного струменя вузла голки, і інгаляційний порт, який пов'язаний з каналом потоку викидання,

виконаний таким чином, що пробка, яка запечатує флакон, проколюється за допомогою вузлів голки, таким чином з'єднуючи канал потоку повітряного струменя і канал потоку викидання з внутрішньою частиною флакону, і повітря вводиться у флакон по каналу потоку повітряного струменя, використовуючи пристрій стиснення і подачі повітря, подрібнюючи, таким чином ліофілізований склад до тонкодисперсних часток при впливі повітряного удару, і викидаючи отримані тонкодисперсні частки з порту інгаляції через канал потоку викидання.

(а-2) Інгалятор сухого порошку, описаний вище в (а-1), виконаний таким чином, що пристрій стиснення і подачі повітря приводиться в дію вручну і включає в себе сильфон, що має впускний порт, оснащений впускним клапаном, і випускний порт, оснащений випускним клапаном, і, шляхом стиснення сильфону і, відкриваючи, таким чином, випускний клапан в стані, при якому впускний клапан закривається, повітря нагнітається у флакон через канал потоку повітряного струменя вузла голки, який пов'язаний з випускним портом, і при розтягненні сильфону завдяки поворотній пружній силі, в стані, при якому випускний клапан закривається, а впускний клапан відкривається, повітря вводиться в сильфон.

(а-3) Інгалятор сухого порошку, описаний вище в (а-1) або (а-2), в якому канал потоку повітряного струменя, і канал потоку викидання формуються в одному вузлі голки.

(b) Керований вдихом інгалятор сухого порошку: пасивний порошоківий інгалятор.

(b-1) Інгалятор сухого порошку, що застосовується для інгаляції тонкодисперсних часток, утворених при подрібненні ліофілізованого складу, який міститься в непорошковому вигляді у флаконі,

який містить вузол голки, що має канал потоку всмоктування, вузол голки, що має канал потоку введення повітря, і інгаляційний порт, який пов'язаний з каналом потоку всмоктування,

виконаний таким чином, що в стані, в якому пробка проколена вказаними вузлами голки внаслідок тиску, що створюється при вдиху користувачем, повітря у флаконі вдихається через інгаляційний порт і, в той же самий час, повітря завдяки створеному негативному тиску, надходить у флакон по каналу потоку введення повітря, і в результаті ліофілізований склад подрібнюється до тонкодисперсних часток при впливі удару вхідного повітря, і отримані тонкодисперсні частки викидаються з інгаляційного порту через канал потоку всмоктування.

(b-2) Інгалятор сухого порошку, описаний вище в (b-1), виконаний таким чином, що найбільша частина ліофілізованого складу перетворюється в тонкодисперсні частки і вдихається користувачем з інгаляційного порту за одну інгаляцію.

(b-3) Інгалятор сухого порошку, описаний вище в (b-1) або (b-2), в якому канал потоку всмоктування, і

канал потоку введення повітря сформовані в одному вузлі голки.

Засіб для введення повітря у флакон (вказаний вище засіб (1)) може бути призначений для введення зовнішнього повітря при нормальному тиску. Немає необхідності використовувати стиснуте повітря з струминного млина або подібного пристрою. На засіб для введення зовнішнього повітря обмеження відсутні. Наприклад, у випадку, якщо використовується інгалятор сухого порошку струминного типу (активний порошковий інгалятор), описаний вище, може застосовуватися засіб для примусового введення зовнішнього повітря у флакон шляхом уприскування. У випадку якщо використовується керований вдихом інгалятор сухого порошку (пасивний порошковий інгалятор), може застосовуватися засіб для природного введення зовнішнього повітря у флакон шляхом всмоктування завдяки негативному тиску, що створюється у флаконі, при вдиху користувачем. Більше того в раніше розглянутому випадку, тобто у випадку інгалятора сухого порошку струминного типу (активного порошкового інгалятора), спосіб введення зовнішнього повітря у флакон шляхом примусового уприскування може бути ручним або способом, який здійснюється автоматично із застосуванням якого-небудь пристрою.

Інгалятор сухого порошку даного винаходу, незалежно від типу інгалятора, чи він є активним порошковим інгалятором, чи пасивним порошковим інгалятором, здатний подрібнювати до тонкодисперсних часток ліофілізований склад, який зберігається в непорошковому вигляді у флаконі, ударом (тиску повітряного струменя) зовнішнього повітря, що вводиться (яке втікає всередину) у флакон за допомогою засобу введення повітря.

Наприклад, флакон, що застосовується для ліофілізування може бути використаний в даному винаході без обмежень на речовину і форму. Як приклад речовини можуть бути звичайні пластик, включаючи поліолефін такий, як поліетилен, поліпропілен або полістирол, скло, алюміній. Крім цього, як приклади форми можуть розглядатися круговий циліндр, чашоподібна форма, і полігональна призма (полігональна піраміда) така, як трикутна призма (трикутна піраміда), квадратна призма (квадратна піраміда), гексагональна призма (гексагональна піраміда) або октагональна призма (октагональна піраміда).

Для ефективного отримання ефектів місткість флакону, що містить ліофілізований склад, повинна знаходитися в межах від 0,2 до 50мл, переважно від 0,2 до 25мл і більш переважно від 1 до 15мл. Крім цього, бажано, щоб діаметр основи флакону, що використовується був від 2 до 100мм, переважно, від 2 до 75мм, більш переважно, від 2 до 50мм.

Крім цього, кількість ліофілізованого складу, що міститься у флаконі, складає переважно кількість, що містить одиничну дозу (одну дозу) або набір доз, зокрема від 2 до 3 доз активного інгредієнта. Більш переважно, якщо це є кількістю, що містить одиничну дозу (одну дозу) активного інгредієнта. Крім цього, конкретна кількість ліофілізованого складу може мінятися в залежності від типу і вмісту активного інгредієнта, що міститься в ліофілізованому складі, і вибирається без конкретних обмежень, як відповідна для інгаляції кількість; проте, звичайно ця кількість становить 30мг або менше, переважно, 20мг або менше, більш переважно, 10мг або менше, особливо переважно, 5мг або менше.

Крім цього, повітряний удар, що генерується зовнішнім повітрям, яке вводиться у флакон, зумовлений витратою потоку повітря, з якою повітря втікає у флакон завдяки, щонайменше, одному або декільком вдихам пацієнта, або швидкістю повітря, що генерується таким чином. Відсутні конкретні обмеження на введення зовнішнього повітря з деякою витратою потоку повітря або швидкістю повітря, що перевищує вказану, крім, звичайно, обмеження, що накладається міцністю флакону. Звичайно витрата потоку повітря за один вдих пацієнта складає від 5 до 300л/хв., більш точно від 10 до 200л/хв. Крім цього, у випадку інгалятора сухого порошку пристрій може використовуватися таким чином, щоб кількість повітря, що вводиться кожний раз, складала від 5 до 100мл, переважно, від 10 до 50мл. Переважно, здійснюється регулювання таким чином, що верхній шар ліофілізованого складу, того, що міститься у флаконі, відчуває повітряний удар, що генерується при швидкості повітря, щонайменше, 1м/сек. Більш переважно, удар повітря є ударом, що генерується при швидкості повітря, щонайменше, 2м/сек, ще більш переважно, удар повітря є ударом, що генерується при швидкості повітря, щонайменше, 5м/сек, і найбільш переважно, удар повітря є ударом, що генерується при швидкості повітря, щонайменше, 10м/сек. Отже, не існує конкретних обмежень на верхню межу повітряного удару, але як приклад може бути розглянутий удар, що генерується при швидкості повітря 300м/сек. Верхню межею переважно є удар, що генерується при швидкості повітря 250м/сек, більш переважний удар, що генерується при швидкості повітря 200м/сек, ще більш переважний удар, що генерується при швидкості повітря 150м/сек.

Не існує конкретних обмежень на удар повітря за умови, якщо він генерується за допомогою повітря, що має швидкість повітря, яку довільно вибирають в межах діапазону від нижньої межі до верхньої межі. Окремими прикладами є удари, що генеруються при швидкостях повітря в межах від 1 до 300м/сек, від 1 до 250м/сек, від 2 до 250м/сек, від 5 до 250м/сек, від 5 до 200м/сек, від 10 до 200м/сек або від 10 до 150м/сек.

Отже, швидкість повітря, що впливає на ліофілізований склад, може вимірюватися таким чином. Отже, в інгаляторі сухого порошку струминного типу, описаному нижче як варіант 1 здійснення винаходу, застосований пристрій, в якому повітря, що міститься в сильфоні 10, з силою вводиться в ліофілізований склад (пастилкоподібний ліофілізований склад: який нижче в даному описі також називається ліофілізована пастилка), який втікає у флакон з каналу 3 потоку повітряного струменя, таким чином, здійснюючи повітряний удар, і викидання отриманих тонкодисперсних часток з каналу 4 потоку викидання. У цьому випадку витрата потоку повітря, що входить по каналу 3 потоку повітряного струменя, може бути розрахований шляхом розподілу кількості повітря, що міститься в сильфоні 10 на час, за який повітря подається у флакон. Потім, за допомогою розподілу вказаної витрати потоку повітря на площу перерізу каналу введення повітря у вказаний флакон, такий як канал 3 потоку повітряного струменя, може бути обчислена швидкість повітря, при якій наноситься удар по ліофілізованому складу (ліофілізований пастилки).

Швидкість повітря (см/сек)=витрата потоку повітря (мл=см³/сек)/площа перерізу каналу потоку введення повітря (см²).

Більш точно, наприклад, у випадку інгалятора сухого порошку струминного типу, розробленого таким чином, що калібр каналу 3 потоку повітряного струменя становить 1,2мм, калібр каналу потоку всмоктування становить 1,8мм, і кількість повітря, що міститься в сильфоні 10 складає близько 20мл, у випадку якщо, кількість повітря близько 20мл, що міститься в сильфоні 10, з силою подається на

ліофілізований склад у флаконі з каналу 3 потоку повітряного струменя протягом приблизно 0,5 секунд, витрата потоку повітря становить приблизно 40мл/сек. Розподіл цього значення на площу перерізу каналу потоку введення повітря (канал потоку повітряного струменя) ($0,06 \times 0,06 \times 3,14 = 0,0113 \text{ см}^2$), дає 3540см/сек. Швидкість повітря, таким чином, складає близько 35м/сек.

Крім цього, в керованих вдихом інгаляторах сухого порошку, приведених нижче як варіанти 2, 3 і 4 здійснення винаходу, застосовується механізм, в якому повітря, яке втікає по каналу 17 потоку введення повітря, завдає удару по ліофілізованій пастилці, і потім отримувані тонкодисперсні частки викидаються з каналу 16 потоку всмоктування, діаметри каналу 17 потоку введення повітря і каналу 16 потоку всмоктування, таким чином, обумовлюють витрату потоку повітря, що протікає по каналах. Швидкість повітря, діючого на ліофілізований склад у флаконі, таким чином, може бути обчислена шляхом вимірювання витрати потоку повітря, яке протікає по каналу 17 потоку введення повітря, і ділення цього значення на площу перерізу каналу 17 потоку введення повітря.

Швидкість повітря (см/сек)=витрата потоку повітря (мл/с)/площа перерізу каналу 17 потоку введення повітря (см²).

Більш точно, витрата потоку повітря, що протікає по каналу 17 потоку введення повітря, може бути виміряна шляхом установа інгалятора сухого порошку, що містить флакон, в слот пристрою А (подвійний імпрінжер: виробництво Copley, UK) як це описано в The European Pharmacopoeia [Third Edition Supplement 2001, стор. 113-115], і використовуючи витратомір (KOFLOC DPM-3).

Наприклад, в керованому вдихом інгаляторі сухого порошку, розробленому таким чином, що калібр каналу 17 потоку введення повітря становить 1,99мм і калібр каналу потоку всмоктування становить 1,99мм, у випадку, якщо витрата потоку повітря, яке протікає по каналу 17 потоку введення повітря, що вимірюється за допомогою витратоміра (KOFLOC DPM-3), становить 17,7л/хв., тобто 295мл/сек, швидкість повітря може бути визначена шляхом ділення цього значення на площу перерізу каналу 17 потоку введення повітря ($0,0995 \times 0,0995 \times 3,14 = 0,0311 \text{ см}^2$) (9486см/сек, тобто 95м/сек).

Крім цього, як приклад витрати потоку повітря, що впливає на ліофілізований склад, що міститься у флаконі, може розглядатися значення, щонайменше, 17мл/сек. Витрата потоку повітря становить переважно, щонайменше, 20мл/сек, більш переважно, щонайменше, 25мл/сек. Отже, відсутні конкретні обмеження на верхню межу витрати потоку повітря, але, як приклад, може бути приведена величина 900л/хв. Вказана верхня межа становить, переважно, 15л/сек, більш переважно, 10л/сек, більш переважно, 5л/сек, більш переважно, 4л/сек, і найбільш переважно, 3л/сек. Більш точно, витрата потоку повинна знаходитися в межах, що визначаються нижньою межею і верхньою межею, що визначається відповідним чином з вказаних вище, без особливих обмежень; проте, як приклади діапазону можуть бути приведені значення від 17мл/сек до 15л/сек, від 20мл/сек до 10л/сек, від 20мл/сек до 5л/сек, від 20мл/сек до 4л/сек, від 20мл/сек до 3л/сек, і від 25мл/сек до 3л/сек.

Крім цього, як засіб для збільшення тиску удару повітря, що вводиться ззовні, інгалятор сухого порошку, що використовується в даному винаході, може мати засіб для викидання повітря з порту викидання, як це більш детально розкрито нижче, переважно з невеликим діаметром, з каналом потоку, розташованим поблизу ліофілізованого складу, що знаходиться на дні флакону, наприклад, вузол голки, що має канал потоку введення повітря або канал потоку повітряного струменя, як описано нижче у варіантах здійснення винаходу. Що стосується діаметра порту викидання каналу потоку, переважний діапазон змінюється відповідно до розміру флакону без конкретних обмежень; проте, діаметр може знаходитися в межах від 0,3 до 10мм, переважно, від 0,5 до 5мм, більш переважно, від 0,8 до 5мм, найбільш переважно, від 1 до 4мм.

Ліофілізований склад, що міститься в непорошковому вигляді у флаконі, може перетворюватися в тонкодисперсні частки за допомогою введення повітря у флакон. Отже, ступінь перетворення в тонкодисперсні частки повинний бути таким, щоб діаметр часток був відповідним для транспюльмонарного застосування; як приклад може бути розглянутий діаметр часток 10мкм або менше, переважно, 5мкм або менше.

Як це використовується в даному описі, середній діаметр тонкодисперсних часток означає середній діаметр часток, що звичайно використовується при виробництві інгаляторів. Більш точно середній діаметр часток не є геометричним діаметром часток, але аеродинамічним середнім діаметром часток (масовий серединний аеродинамічний діаметр, ОСАД). Аеродинамічне значення діаметра часток може бути виміряно звичайним способом.

Наприклад, масовий серединний аеродинамічний діаметр може бути виміряний з використанням вимірювача розподілу розміру сухих часток в поєднанні з Aerobreather, який є штучною моделлю легеня (виробництва Amherst Process Instrument, Inc., USA), подвійним імпрінжером (G. W. Hallworth and D. G. Westmoreland: J. Pharm. Pharmacol, 39, 966-972 (1987), U.S. Pat. No. 6,153,224), багатоканальним рідинним імпрінжером, імпактором (пробовідбірником часток) Marple-Miller, каскадним імпактором Andersen. Крім цього, B. Olsson et al. повідомляв, що проникнення часток в легені збільшується пропорціонально до частки часток, що мають масовий серединний аеродинамічний діаметр 5мкм або менше (за B. Olsson et al.: Respiratory Drug Delivery V, 273-281(1996)). Фракція тонкодисперсних часток і частка тонкодисперсних часток вимірюється за допомогою подвійного імпрінжера, багатоканального рідинного імпрінжера, імпактора Marple-Miller, каскадного імпактора Andersen або подібними способами оцінки кількості, яка може потрапити в легені. У даному винаході співвідношення ефективних часток (фракція тонкодисперсних часток) становить, щонайменше, 10%, переважно, щонайменше, 20%, більш переважно, 25%, ще більш переважно, щонайменше, 30%, особливо переважно, щонайменше, 35%.

Інгалятор сухого порошку для використання в даному винаході охоплює конкретні варіанти здійснення винаходу, описані в нижченаведених пунктах з 100 по 111:

100. Інгалятор сухого порошку для транспюльмонарного застосування, що застосовується для перетворення ліофілізованого складу, який міститься в непорошковому вигляді у флаконі, в тонкодисперсні частки при впливі повітряного удару, і застосування отриманих тонкодисперсних часток користувачем за допомогою інгаляції.

101. Інгалятор сухого порошку для транспюльмонарного застосування згідно з пунктом 100, що є

пристроєм, який застосовується для перетворення ліофілізованого складу, який міститься в непорошковому вигляді у флаконі, в тонкодисперсні частки, і застосування тонкодисперсних часток, що одержуються, користувачем за допомогою інгаляції,

що містить вузол голки, що має канал потоку повітряного струменя, вузол голки, який має канал потоку викидання, засіб стиснення і подачі повітря для подачі повітря в канал потоку повітряного струменя вказаного вузла голки і інгаляційний порт, який сполучається з каналом потоку викидання вказаного вузла голки,

і відрізняється тим, що виконаний таким чином, що пробка, яка запечатує вказаний флакон, проколюється за допомогою вказаного вузла голки, зв'язуючи, таким чином, канал потоку повітряного струменя і канал потоку викидання з внутрішньою частиною вказаного флакону, і повітря вводиться у вказаний флакон по вказаному каналу потоку повітряного струменя, використовуючи вказаний пристрій стиснення і подачі повітря, подрібнюючи, таким чином, вказаний ліофілізований склад до тонкодисперсних часток за допомогою удару повітряного струменя, і викидаючи отримані тонкодисперсні частки з інгаляційного порту через вказаний канал потоку викидання.

102. Інгалятор сухого порошку для транспульмонарного застосування згідно з пунктом 100, що є пристроєм, який застосовується для подрібнення ліофілізованого складу, який міститься в непорошковому вигляді у флаконі, до тонкодисперсних часток, і застосування тонкодисперсних часток, що одержуються, користувачем за допомогою інгаляції,

який містить вузол голки, що має канал потоку всмоктування, вузол голки, який має канал потоку введення повітря і порт інгаляції, який сполучається з вказаним каналом потоку всмоктування,

і відрізняється тим, що виконаний таким чином, що в стані, при якому вказана пробка проколена вказаними вузлами голки внаслідок тиску, що створюється при вдиху користувачем, повітря у вказаному флаконі вдихається через вказаний інгаляційний порт і в той же самий час повітря завдяки негативному тиску, надходить у вказаний флакон по вказаному каналу потоку введення повітря, і в результаті вказаний ліофілізований склад подрібнюється до тонкодисперсних часток при впливі удару вхідного повітря, і отримані тонкодисперсні частки викидаються з інгаляційного порту через вказаний канал потоку всмоктування.

103. Інгалятор сухого порошку для транспульмонарного застосування згідно з пунктом 101, який відрізняється тим, що виконаний таким чином, що вказаний ліофілізований склад подрібнюється до тонкодисперсних часток і викидається з вказаного інгаляційного порту завдяки струменю повітря, що входить у вказаний флакон.

104. Інгалятор сухого порошку для транспульмонарного застосування згідно з пунктом 101, який відрізняється тим, що виконаний таким чином, що вказаний ліофілізований склад подрібнюється до тонкодисперсних часток із середнім діаметром часток 10 мікрон або менше, або фракцію тонкодисперсних часток, що становить 10% або більше, і викидається з вказаного інгаляційного порту під дією повітряного струменя, що входить у вказаний флакон.

105. Інгалятор сухого порошку для транспульмонарного застосування згідно з пунктом 101, в якому вказаний канал потоку повітряного струменя і вказаний канал потоку викидання формуються в одному вузлі голки.

106. Інгалятор сухого порошку для транспульмонарного застосування згідно з пунктом 102, який відрізняється тим, що виконаний таким чином, що вказаний ліофілізований склад подрібнюється до тонкодисперсних часток і викидається з вказаного інгаляційного порту за одну інгаляцію користувача.

107. Інгалятор сухого порошку для транспульмонарного застосування згідно з пунктом 102, який відрізняється тим, що створений таким чином, що вказаний ліофілізований склад подрібнюється до тонкодисперсних часток таких, що середній діаметр часток становить 10 мікрон або менше, або фракцію тонкодисперсних часток, що становить 10% або більше, і викидається з вказаного інгаляційного порту при інгаляції користувача.

108. Інгалятор сухого порошку для транспульмонарного застосування згідно з пунктом 102, в якому вказаний канал потоку всмоктування і вказаний канал потоку введення повітря формуються в одному вузлі голки.

109. Інгалятор сухого порошку для транспульмонарного застосування згідно з пунктом 108, що містить: вузол фіксації для закріплення флакону, який запечатаний пробкою і містить ліофілізований склад в непорошковому пастилкоподібному вигляді, який перетворюється в тонкодисперсні частки при впливі повітряного удару,

пристрій для застосування повітряного удару до вищезгаданого ліофілізованого складу у вказаному флаконі,

і всмоктування вказаного ліофілізованого складу в порошкоподібному вигляді, який перетворювався в тонкодисперсні частки при впливі повітряного удару з вказаного флакону,

вузол голки, що має канал потоку всмоктування для всмоктування вказаного ліофілізованого складу з вказаного флакону, і канал потоку введення повітря для введення зовнішнього повітря у вказаний флакон,

порт всмоктування, який пов'язаний з вказаним каналом потоку всмоктування вказаного вузла голки, напрямний вузол для спрямовування вказаного вузла фіксації в осьовому напрямі вказаного вузла голки,

робочий вузол фіксатора, який має механічний вузол, який, якщо вказаний флакон закріплений за допомогою вказаного вузла фіксації, призначений для просування флакону у напрямі до вістря вказаного вузла голки для проколювання пробки флакону вказаним вістрям голки, і зворотного руху флакону від вказаного вістря голки для відділення пробки флакону від вказаного вістря голки, робочий елемент, який приводить в рух механічний вузол, і виконаний таким чином, що вказаний робочий елемент може приводитися в рух з силою меншою, ніж сила, необхідна для механічного вузла, щоб проколоти пробку флакону вказаним вузлом голки,

і корпус, який служить опорою вказаному вузлу голки і служить для забезпечення вказаного порту всмоктування, вказаної направляючої частини і вказаного робочого вузла фіксатора,

і виконаний таким чином, що, знаходячись в стані, в якому вказана пробка проколена вказаним вузлом

голки для з'єднання каналу потоку всмоктування і каналу потоку введення повітря вказаного вузла голки з внутрішньою частиною вказаного флакону і позиціонування кінцевого отвору каналу потоку введення повітря поблизу вказаного ліофілізованого складу внаслідок тиску, що створюється при вдиху користувача, повітря у вказаному флаконі вдихається з вказаного порту всмоктування, і повітря вимушене втікати у вказаний флакон по каналу потоку введення повітря, таким чином, завдаючи повітряного удару по ліофілізованому складу у вказаному флаконі.

110. Інгалатор сухого порошку для транспульмонарного застосування згідно з пунктом 109, який відрізняється тим, що вказаний корпус має циліндричну форму, причому вказаний порт всмоктування знаходиться у верхній частині корпусу, камера корпусу для вмісту вказаного флакону за допомогою вказаного фіксатора знаходиться у вказаному корпусі, вказаний вузол голки розташований у вказаному корпусі таким чином, що вказане вістря голки направлено у бік вказаної камери корпусу, і порт введення для введення зовнішнього повітря, який пов'язаний з каналом потоку введення повітря вказаного вузла голки, передбачений в стінці вказаного корпусу,

і інгалатор сухого порошку виконаний таким чином, що вказаний вузол фіксації висувається уперед і відходить в осьовому напрямі вказаного корпусу у вказаний камеру корпусу за допомогою вказаного робочого вузла фіксатора.

111. Інгалатор сухого порошку для транспульмонарного застосування згідно з пунктом 110, який відрізняється тим, що вказаний корпус сформований з основного корпусу, що має порт видалення/вставки для вказаного флакону, сформованого в ньому в положенні, в якому вказаний вузол фіксації відведений назад, і кришки для вказаного порту видалення/вставки, яка сполучена з вказаним основним корпусом за допомогою шарніра,

і інгалатор сухого порошку виконаний таким чином, що вказаний робочий вузол фіксації має вказаний механічний вузол, який просуває вказаний вузол фіксації в напрямі вістря вузла голки, коли вказана кришка притискається вниз, щоб закрити вказаний порт видалення/вставки, і відводить назад вказаний вузол фіксації від вказаного вістря голки, коли вказана кришка підіймається, щоб відкрити вказаний порт видалення/вставки, і вказана кришка використовується як робочий елемент вказаного механічного вузла.

(2) Ліофілізований склад

Ліофілізований склад даного винаходу є складом, який готується в непорошковому вигляді за допомогою заповнення флакону розчином, що містить одну ефективну дозу або декілька ефективних доз ліків і подальшої його ліофілізації. Переважний ліофілізований склад, що містить одну ефективну дозу ліків. Ліофілізований склад в непорошковій формі може бути зроблений тим же способом, як і при звичайному способі виробництва, що використовується для ліофілізованих лікарських препаратів (ліофілізований склад) таких, як ін'єкція, що розчиняється в момент використання, при якому рідина заповнюється у флакони окремими порціями; за допомогою вибору відповідного складу (типів і кількості активного інгредієнта і носія, що використовується спільно з активним інгредієнтом) таким чином, що індекс дезінтеграції приготованого ліофілізованого складу становить 0,015 і більше, ліофілізований склад може бути вмити перетворений в тонкодисперсні частки з діаметром часток, придатним для транспульмонарного застосування під впливом удару зовнішнього повітря (повітряного удару, тиску струменя), що вводиться (яке втікає) у флакон.

Необхідно зазначити, що індекс дезінтеграції в даному винаході є кількісною характеристикою ліофілізованого складу, яка може бути отримана при вимірюванні, слідуєчи способу, що приводиться нижче.

Індекс дезінтеграції

Від 0,2 до 0,5мл суміші, що містить необхідні компоненти, що входять до складу ліофілізованого складу, наливається у флакон, що має діаметр від 18мм до 23мм, і виконується ліофілізація. Потім, від 1,0мл негексану обережно вливається по стінці флакону в отриманий ліофілізований склад, що має непорошкову форму. Здійснюється збовтування протягом приблизно 10 секунд при 3000об./хв., і потім суміш вміщується в УФ осередок з оптичною довжиною 1мм і оптичною шириною 10мм, і негайно проводиться вимірювання каламутності за допомогою спектрофотометру на довжині хвилі 500нм. Отримане значення каламутності ділиться на загальну кількість (вагу) компонентів, що входять в ліофілізований склад, і отримане значення визначається як індекс дезінтеграції.

Отже, прикладом нижньої межі індексу дезінтеграції ліофілізованого складу даного винаходу може служити вищезгадане значення 0,015, переважно, 0,02, більш переважно, 0,03, ще більш переважно, 0,04, однак більш переважно, 0,05. Особливо переважно значення 0,1. Крім цього, відсутні особливі обмеження на верхню межу індексу дезінтеграції ліофілізованого складу даного винаходу, але як приклад можна привести значення 1,5, переважно, 1, більш переважно, 0,9, ще більш переважно, 0,8, однак більш переважно, 0,7. Ліофілізований склад даного винаходу має індекс дезінтеграції в ділянці, що визначається нижньою межею і верхньою межею, які вибирають з приведених вище, з умовою, що індекс дезінтеграції становить, щонайменше, 0,015. Конкретними прикладами області значень індексу дезінтеграції є від 0,015 до 1,5, від 0,02 до 1,0, від 0,03 до 0,9, від 0,04 до 0,8, від 0,05 до 0,7 і від 0,1 до 0,7.

Крім цього, переважно готувати ліофілізований склад даного винаходу у вигляді непорошкової пастилки за допомогою ліофілізації. У даному винаході "непорошковий ліофілізований склад" означає сухий твердий об'єкт, отриманий за допомогою ліофілізації розчину, і звичайно називається "ліофілізованою пастилкою". Однак навіть якщо в пастильці присутні тріщини, пастилка розламується на безліч великих шматків, або частина пастилки руйнується в порошок під час процесу ліофілізації або під час подальшої обробки, ця пастилка все ще вважається непорошковим ліофілізованим складом, який є предметом даного винаходу, причому це не послабляє ефекти даного винаходу.

Як описано вище, ліофілізований склад даного винаходу має індекс дезінтеграції 0,015 або більше і непорошкову пастилкоподібну форму, і перетворюється в тонкодисперсні частки, що мають середній діаметр часток 10 мікрон або менше, або фракцію тонкодисперсних часток від 10% або більше під впливом повітряного удару, при швидкості повітря, щонайменше, 1м/сек і витраті потоку повітря, щонайменше, 17мл/сек.

Переважним ліофілізованим складом є такий, що при отриманні згаданого вище повітряного удару

середній діаметр часток становить 10 мікрон або менше і, переважно, 5 мікрон або менше, або фракцію тонкодисперсних часток 10% або більше, переважно, 20% або більше, більш переважно, 25% або більше, більш переважно, 30% або більше, і найбільш переважно, 35% або більше.

Як описано вище, повітряний удар, що застосовується до ліофілізованого складу, не обмежується, якщо він генерується повітрям, з швидкістю, щонайменше, від 1м/сек і витратою потоку повітря, щонайменше, 17мл/сек.

Конкретні приклади повітряного удару включають в себе удар, що генерується за допомогою повітря, що має швидкість 1м/сек або більше, переважно, 2м/сек або більше, більш переважно, 5м/сек або більше і найбільш переважно, 10м/сек або більше. Таким чином, відсутні конкретні обмеження на верхню межу швидкості повітря, але звичайно вона становить 300м/сек, переважно, 250м/сек, більш переважно, 200м/сек і найбільш переважно, 150м/сек. Швидкість повітря не обмежується за умови, що вона довільно вибирається в межах, від нижньої межі до верхньої межі, однак межі від 1 до 300м/сек, від 1 до 250м/сек, від 2 до 250м/сек, від 5 до 250м/сек, від 5 до 200м/сек, від 10 до 200м/сек або від 10 до 150м/сек можуть бути приведені як приклади.

Приклади повітряного удару включають в себе ті, що генеруються повітрям, звичайно при витраті потоку повітря 17мл/сек або більше, переважно, від 20мл/сек або більше і більш переважно, від 25мл/сек або більше. Обмеження на верхню межу витрати потоку повітря відсутні; однак, звичайно витрата потоку повітря становить 900л/хв., переважно, 15л/сек, більш переважно, 5л/сек, найбільш переважно, 4л/сек. Особливо переважною величиною є 3л/сек. Більш точно, витрата потоку повітря не обмежується за умови, що він вибирається в межах від нижньої межі до верхньої межі; проте, приклади таких діапазонів включають в себе від 17мл/сек до 15л/сек, від 20мл/сек до 10л/сек, від 20мл/сек до 5л/сек, від 20мл/сек до 4л/сек, від 20мл/сек до 3л/сек і від 25мл/сек до 3л/сек.

У принципі, відсутні конкретні обмеження на ліки, що використовуються в даному винаході, за умови, що ліки є такими, які можуть застосовуватися у вигляді порошкової інгаляції (порошкова інгаляція для транспульмонарного застосування); проте, як окремі приклади можуть бути приведені синтетичні низькомолекулярні лікарські засоби і високомолекулярні лікарські засоби. Високомолекулярні ліки включають в себе фізіологічно активні речовини такі, як протеїни, пептиди або поліпептиди, антитіла, гени, нуклеїнові кислоти, ферменти, гормони і подібні до них.

Крім цього, відносно захворювання, на яке впливає лікарський засіб, може розглядатися, в залежності від виду захворювання, як терапія тіла цілком, так і місцева терапія.

Приклади синтетичних низькомолекулярних ліків включають в себе, наприклад, гідрокортизон, преднізолон, триамцинолон, дексаметазон, бетаметазон, беклометазон, флутиказон, мометазон, будезонід, сальбутамол, сальметерол, прокаторол, бупренорфіну гідрохлорид, апоморфін, таксол і антибіотики такі, як тобраміцин.

Приклади біоліків (фізіологічно активних речовин) таких, як протеїни, пептиди або поліпептиди, антитіла, гени, нуклеїнові кислоти, ферменти і гормони включають в себе, наприклад, інтерферони (α , β , γ), інтерлейкіни (наприклад, інтерлейкін-1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 і т.д.), антитіла до інтерлейкіну-1 α , рецептор інтерлейкіну-1, антагоніст рецептору інтерлейкіну, рецептор інтерлейкіну-4, антитіла до інтерлейкіну-2, антитіла до рецептору інтерлейкіну-6, антагоніст інтерлейкіну-4, антагоніст інтерлейкіну-6, антитіла до інтерлейкіну-8, антагоніст рецептору хемокіну, рецептор інтерлейкіну-7, антитіла до інтерлейкіну-7, антитіла до інтерлейкіну-5, рецептор інтерлейкіну-5, антитіла до інтерлейкіну-9, рецептор інтерлейкіну-9, антитіла до інтерлейкіну-10, рецептор інтерлейкіну-10, антитіла до інтерлейкіну-14, рецептор інтерлейкіну-14, антитіла до інтерлейкіну-15, рецептор інтерлейкіну-15, рецептор інтерлейкіну-18, антитіла до інтерлейкіну-18, еритропоетин (ЕРО), похідні еритропоетину, гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор (Г-КСФ), гранулоцитарномacroфагальний колонієстимулюючий фактор (ГМ-КСФ), макрофагальний колонієстимулюючий фактор (М-КСФ), кальцитонін, інсулін, похідні інсуліну (LisPro, NovoRapid, HOE901, NN-304), інсулінотропін, інсуліноподібний фактор росту, глюкагон, соматостатин і його аналоги, вазопресин і його аналоги, амелін, людський фактор росту, лютеїнізуючий гормон, що вивільняє гормон росту, фолікулостимулюючий гормон, фактор, що вивільняє гормон росту, паратиреоїдний гормон, фактор росту ендотеліальних клітин, тромбоцитпохідний фактор росту, фактор росту кератиноцитів, епідермальний фактор росту, фактор росту фібробласту, нейротрофний фактор головного мозку, гліальний нейротрофний фактор, фактор некрозу пухлин (TNF), рецептор TNF, інгібітор TNF, що трансформує фактор росту, фактор росту гепатоцитів (HGF), нейротрофний фактор росту (NGF), фактор росту стовбурових клітин крові, стимулятор утворення тромбоцитів, натрійуретичний пептид, фактор коагуляції крові, фактор росту гепатоцитів крові (S-CSF), FLT3 ліганд, моноклональні антитіла інгібітору адгезії тромбоцитів, тканинний плазміноген-активатор і його похідні, супероксид дисмутаза, антисмислові препарати, агенти імуносупресії (наприклад, циклоспорин, такролімус і т.д.) ген пухлинного супресора p53, ген муковісцидозного трансмембранного регулятора провідності (CFTR), α -1 антитрипсин, тромбopoетин (TPO), метастатин, дезоксирибонуклеаза (Dnase), пролактин, окситоцин, тиротропінвивільняючий гормон (TRH), білок, що посилює бактерицидну дію (BPI), і приготування вакцин, наприклад, вакцин проти грипу, СНІД-вакцини, ротавірусні вакцини, малярійні вакцини і туберкульозні вакцини такі, як Mtb72f.

Може бути використаний тільки один з цих активних інгредієнтів, або можуть використовуватися в поєднанні два або більше. Необхідно зазначити, що різні вказані вище пептиди, природні поліпептиди, поліпептиди генного рекомбінанту, синтезовані хімічним способом поліпептиди.

Ліофілізований склад даного винаходу може містити тільки активний інгредієнт, за умови, якщо кінцеві продукти відповідають вищезгаданому індексу дезінтеграції, або з ним може бути змішаний відповідний носій. У випадку застосування носія додатково до активного інгредієнту відсутні конкретні обмеження на тип і кількість використовуваного носія за умови, якщо кінцевий ліофілізований склад, приготований за допомогою змішування з активним інгредієнтом, відповідає вищезгаданому індексу дезінтеграції і досягаються цілі даного винаходу (перетворення в тонкодисперсні частки).

Конкретні приклади носія включають в себе гідрофобні амінокислоти, такі як валін, лейцин, ізолейцин і фенілаланін, і їхні солі і аміді; гідрофільні амінокислоти такі, як гліцин, пролін, аланін, аргінін і глутамінова

кислота, і їхні солі і аміди; похідні амінокислот; і дипептиди, трипептиди або до них подібні, утримуючі дві або більше однакових або різних вищезгаданих амінокислот, і їхні солі і аміди. Може використовуватися одна з вказаних сполук, або можуть використовуватися в комбінації дві або більше. При цьому, приклади солей амінокислот або пептидів включають в себе солі лужних металів таких, як натрій або калій або лужноземельних металів таких, як кальцій, і, додатково, солі неорганічних кислот таких, як фосфорна кислота або соляна кислота або органічних кислот таких, як сульфонова кислота, тоді як приклади амідів включають в себе L-лейцин амід гідрохлорид.

Крім цього, як носії можуть використовуватися амінокислоти, відмінні від α -амінокислоти. Приклади таких амінокислот включають в себе β -аланін, γ -аміномасляну кислоту, гомосерин і таурин. Інші приклади носіїв включають в себе моносахариди, такі як глюкоза; дисахариди такі, як сахароза, мальтоза, лактоза і трегалоза; сахароспирти такі, як манітол; олігосахариди такі, як циклодекстрин; полісахариди такі як декстан 40 і пулунан; багатоатомні спирти такі, як поліетиленгліколь; і солі натрію жирних кислот такі, як капрат натрію. Може використовуватися одна з них, або дві або декілька можуть використовуватися в поєднанні.

З вищезгаданих носіїв конкретні приклади носіїв, які є переважними для ефективної доставки активного інгредієнта в легені, включають в себе гідрофобні амінокислоти такі, як ізолейцин, валін, лейцин і фенілаланін, і їхні солі і аміди; гідрофобні дипептиди такі, як лейцил-валін, лейцил-фенілаланін і фенілаланін-ізолейцин; і гідрофобні трипептиди такі, як лейцил-лейцил-лейцин і лейцил-лейцил-валін. З іншого боку, може використовуватися тільки один з них, або два або декілька можуть використовуватися в поєднанні.

Відсутні конкретні обмеження на кількісне співвідношення активного інгредієнта (інгредієнтів) (лікарського засобу (засобів)), що входять до складу ліофілізованого складу; проте, приклади величини вмісту становлять 20мг або менше, переважно, 10мг або менше, більш переважно, 5мг або менше, найбільш переважно, 2мг або менше, і особливо переважно, 1мг або менше.

Крім цього, відсутні особливі обмеження на кількісне співвідношення в суміші носія (носіїв), якщо кінцевий ліофілізований склад відповідає вищезгаданому індексу дезінтеграції; проте, як приклад, на 100мас.% ліофілізованого складу діапазон звичайно складає від 0,1 до менше ніж 100мас.%, переважно, від 1 до менше ніж 100мас.%, більш переважно, від 10 до менше, ніж 100мас.%, найбільш переважно, від 20 до менше ніж 100мас.%.

Необхідно зазначити, що додатково до згаданих вище компонентів, ліофілізований склад, який є предметом даного винаходу, може змішуватися з різними домішками, наприклад, для стабілізації активного інгредієнта (інгредієнтів) в розчині до сушіння, для стабілізації активного інгредієнта (інгредієнтів) в розчині після сушіння, або для запобігання прилипанню активного інгредієнта (інгредієнтів) до флакону, за умови, що дотримуються згадані вище значення індексу дезінтеграції і не меншають ефекти даного винаходу. Наприклад, ліофілізований склад може містити альбумін людської сироватки, солі неорганічних кислот, поверхнево-активні речовини, буферизуючі агенти. Може бути використаний широкий діапазон поверхнево-активних речовин, безвідносно до того, чи є вони аніонними поверхнево-активними речовинами, катіонними поверхнево-активними речовинами або неіонними поверхнево-активними речовинами, за умови, що вони є поверхнево-активними речовинами, які звичайно використовуються в медицині. Переважними прикладами є неіонні поверхнево-активні речовини такі, як сорбіт-триолеат і ефіри поліоксіетиленсорбіту і жирної кислоти (наприклад, поверхнево-активні речовини типу Tween).

Ліофілізований склад для використання в даному винаході охоплює конкретні варіанти здійснення, описані в нижченаведених пунктах з 201 по 220.

201. Ліофілізований склад для транспульмонарного застосування, що має нижченаведені властивості:

- (i) має непорошкову пастилкоподібну форму,
- (ii) має індекс дезінтеграції 0,015 або більше, і
- (iii) перетворюється в тонкодисперсні частки, що мають середній діаметр часток 10 мікрон або менше, або фракцію тонкодисперсних часток 10% або більше, при впливі повітряного удару, що має швидкість повітря, щонайменше, 1м/сек і витраті потоку повітря, щонайменше, 17мл/сек.

202. Ліофілізований склад згідно з пунктом 201, в якому індекс дезінтеграції становить 0,02 або більше.

203. Ліофілізований склад згідно з пунктом 201, в якому індекс дезінтеграції складає від 0,015 до 1,5.

204. Ліофілізований склад згідно з пунктом 201, що перетворюється в тонкодисперсні частки, що мають середній діаметр часток 10 мікрон або менше, або фракцію тонкодисперсних часток 10% або більше, які утворюються при впливі повітряного удару, що має швидкість повітря, щонайменше, 2м/сек і витраті потоку повітря, щонайменше, 17мл/сек.

205. Ліофілізований склад згідно з пунктом 201, що перетворюється в тонкодисперсні частки, що мають середній діаметр часток 10 мікрон або менше, або фракцію тонкодисперсних часток 10% або більше, при впливі повітряного удару з швидкістю повітря, щонайменше, від 1м/сек до 300м/сек і витратою потоку повітря, щонайменше, 17мл/сек.

206. Ліофілізований склад згідно з пунктом 201, що перетворюється в тонкодисперсні частки, що мають середній діаметр часток 10 мікрон або менше, або фракцію тонкодисперсних часток 10% або більше, при впливі повітряного удару з швидкістю повітря, щонайменше, 1м/сек і витратою потоку повітря, щонайменше, 20мл/сек.

207. Ліофілізований склад згідно з пунктом 201, що перетворюється в тонкодисперсні частки, що мають середній діаметр часток 10 мікрон або менше, або фракцію тонкодисперсних часток 10% або більше, при впливі повітряного удару з швидкістю повітря, щонайменше, 1м/сек і витратою потоку повітря, щонайменше, від 17мл/сек до 15л/сек.

208. Ліофілізований склад згідно з пунктом 201, що перетворюється в тонкодисперсні частки, що мають середній діаметр частки 5 мікрон або менше, або фракцію тонкодисперсних часток 20% або більше при впливі повітряного удару.

209. Ліофілізований склад згідно з пунктом 201, що містить синтетичну низькомолекулярну лікарську речовину як активний інгредієнт.

210. Ліофілізований склад згідно з пунктом 201, що містить високомолекулярну лікарську речовину таку,

як протеїн, пептид як активний інгредієнт.

211. Ліофілізований склад згідно з пунктом 209, що містить синтетичну низькомолекулярну лікарську речовину в якості інгредієнта, і, щонайменше, одну сполуку, вибрану з групи, що складається з амінокислот, дипептидів, трипептидів і сахаридів як носій.

212. Ліофілізований склад згідно з пунктом 210, що містить високомолекулярну лікарську речовину таку, як протеїн, пептид як активний інгредієнт, і, щонайменше, одну сполуку, вибрану з групи, що складається з амінокислот, дипептидів, трипептидів і сахаридів як носій.

213. Ліофілізований склад згідно з пунктом 211, що містить синтетичну низькомолекулярну лікарську речовину в якості інгредієнта, і, щонайменше, одну сполуку вибрану з групи, що складається з гідрофобних амінокислот, гідрофобних дипептидів, гідрофобних трипептидів як носій.

214. Ліофілізований склад згідно з пунктом 212, що містить високомолекулярну лікарську речовину таку, як протеїн, пептид, як активний інгредієнт, і, щонайменше, одну сполуку, вибрану з групи, що складається з гідрофобних амінокислот, гідрофобних дипептидів і гідрофобних трипептидів як носій.

215. Ліофілізований склад згідно з пунктом 201, який являє собою склад, розчинний у воді.

216. Ліофілізований склад згідно з пунктом 201, що містить одиничну дозу активного інгредієнта.

217. Ліофілізований склад згідно з пунктом 201, що є ліофілізованим складом для транспульмонарного застосування, що має нижченаведені властивості:

(i) має непорошкову пастилкоподібну форму,

(ii) має індекс дезінтеграції від 0,015 до 1,5, і

(iii) перетворюється в тонкодисперсні частки, що мають середній діаметр часток 10 мікрон або менше, або фракцію тонкодисперсних часток 10% або більше, при впливі повітряного удару з швидкістю повітря в межах від 1м/сек до 300м/сек і витратою потоку повітря в межах від 17мл/сек до 15л/сек.

218. Ліофілізований склад згідно з пунктом 217, в якому індекс дезінтеграції складає від 0,02 до 1,0.

219. Ліофілізований склад згідно з пунктом 217, в якому швидкість повітря складає від 1м/сек до 250м/сек.

220. Ліофілізований склад згідно з пунктом 217, в якому витрата потоку повітря складає від 20мл/сек до 10л/сек.

(3) Система для інгаляції сухим порошком для транспульмонарного застосування

Система для інгаляції сухим порошком для транспульмонарного застосування даного винаходу являє собою систему, яка об'єднує ліофілізований склад, що має склад такий, що при впливі повітряного удару на ліофілізований склад, який знаходиться в непорошковому вигляді, будучи ліофілізованим у флаконі і що не зазнавав такої обробки як подрібнення, ліофілізований склад може бути перетворений у флаконі в тонкодисперсні частки, що мають діаметр часток 10 мікрон або менше або фракцію тонкодисперсних часток 10% або більше, і пристрій для інгаляції, що містить необхідні засоби. Згідно з вказаною системою для інгаляції сухим порошком для транспульмонарного застосування користувач в момент застосування (під час інгаляції) сам може приготувати з ліофілізованого складу, який надається в непорошковому вигляді, порошкоподібний лікарський препарат, що містить тонкодисперсні частки, що мають середній діаметр часток 10 мікрон або менше або фракцію тонкодисперсних часток 10% або більше, який є лікарським препаратом, придатним для транспульмонарного застосування, і застосувати (прийняти) порошкоподібний лікарський препарат.

Для отримання ефективного впливу системи для інгаляції сухим порошком для транспульмонарного застосування важливо відповідним чином вибрати комбінацію з ліофілізованого складу, пристрою інгаляції, флакону. Як пристрій інгаляції переважно прийняти пристрій, що містить (1) засіб для застосування повітряного удару (або засіб для введення повітря) і (2) засіб для викидання тонкодисперсних часток (або засіб для застосування за допомогою інгаляції), в якому за допомогою засобу для введення повітря (засіб (1)) повітря вводиться (входить всередину) у флакон, який містить непорошковий ліофілізований склад, і ліофілізований склад подрібнюється до тонкодисперсних часток з використанням удару (тиск струменя) повітря, яке вводиться (входить всередину) у флакон, і потім, використовуючи засіб (2) для викидання тонкодисперсних часток, сухий порошковий склад, перетворений в тонкодисперсні частки, за допомогою засобу (1) викидається з флакону. Потім тонкодисперсні частки безпосередньо застосовуються користувачем.

Прикладом такого пристрою є інгалятор сухого порошку даного винаходу описаний раніше. Крім цього, ліофілізований склад, описаний раніше, є відповідним прикладом ліофілізованого складу, який може бути легко перетворений в тонкодисперсні частки під дією повітряного удару (тиску струменя) зовнішнього повітря введенного (що увійшло всередину) у флакон за допомогою засобу для нанесення повітряного удару (засіб для введення повітря) вищезгаданого пристрою.

Система для інгаляції з сухим порошком, придатна для транспульмонарного застосування згідно з даним винаходом включає в себе флакон, що містить ліофілізований склад даного винаходу і інгалятор сухого порошку даного винаходу, що використовуються в поєднанні під час інгаляції. Іншими словами, система для інгаляції сухим порошком даного винаходу, щонайменше, при використанні для інгаляції містить флакон, що містить ліофілізований склад даного винаходу і інгалятор сухого порошку даного винаходу.

Згідно з системою даного винаходу за допомогою введення повітря у флакон, використовуючи інгалятор сухого порошку для застосування повітряного удару при швидкості повітря, щонайменше, 1м/сек і витраті потоку повітря, щонайменше, 17мл/сек до ліофілізованого складу у флаконі, може бути отриманий сухий порошкоподібний лікарський препарат, що має розмір часток, відповідний для транспульмонарного застосування. До того ж, система надає можливість для транспульмонарного застосування отриманого сухого порошкоподібного лікарського препарату безпосередньо користувачем шляхом інгаляції. Отже, система для інгаляції сухим порошком для транспульмонарного застосування даного винаходу являє собою систему для виробництва сухого порошкоподібного лікарського препарату, придатного для транспульмонарного застосування і, в той же самий час, систему для транспульмонарного застосування користувачем сухого порошкоподібного лікарського препарату.

Система для інгаляції сухим порошком для транспульмонарного застосування даного винаходу

охоплює конкретні варіанти здійснення винаходу, описані в нижченаведених пунктах з 301 по 322:

301. Система для інгаляції сухим порошком для транспульмонарного застосування, що використовує комбінацію з:

(1) флакону, що містить ліофілізований склад, який містить одну дозу активного інгредієнта, і має:

(i) непорошкову пастилкоподібну форму,

(ii) індекс дезінтеграції 0,015 або більше, і

(iii) здатність утворення тонкодисперсних часток, що мають середній діаметр часток 10 мікрон або менше, або фракцію тонкодисперсних часток 10% або більше при впливі повітряного удару, що має швидкість повітря, щонайменше, 1м/сек і витраті потоку повітря, щонайменше, 17мл/сек; і

(2) пристрій, що містить засіб застосування вказаного повітряного удару до ліофілізованого складу у вказаному флаконі і засіб для викидання ліофілізованого порошкоподібного складу, який перетворився в тонкодисперсні частки.

302. Система для інгаляції сухим порошком для транспульмонарного застосування згідно з пунктом 301, в якій флакон і пристрій використовуються в комбінації під час інгаляції.

303. Система для інгаляції сухим порошком для транспульмонарного застосування згідно з пунктом 301, в якій індекс дезінтеграції ліофілізованого складу становить 0,02 або більше.

304. Система для інгаляції сухим порошком для транспульмонарного застосування згідно з пунктом 301, в якій індекс дезінтеграції ліофілізованого складу знаходиться в межах від 0,015 до 1,5.

305. Система для інгаляції сухим порошком для транспульмонарного застосування згідно з пунктом 301, в якій повітряний удар за (iii) генерується повітрям, що має швидкість повітря, щонайменше, 2м/сек і витраті потоку повітря, щонайменше, 17мл/сек.

306. Система для інгаляції сухим порошком для транспульмонарного застосування згідно з пунктом 301, в якій повітряний удар за (iii) генерується повітрям, що має швидкість повітря в межах від 1м/сек до 300м/сек і витрату потоку повітря, щонайменше, 17мл/сек.

307. Система для інгаляції сухим порошком для транспульмонарного застосування згідно з пунктом 301, в якій повітряний удар за (iii) генерується повітрям, що має швидкість повітря, щонайменше, 1м/сек і витрату потоку повітря, щонайменше, 20мл/сек.

308. Система для інгаляції сухим порошком для транспульмонарного застосування згідно з пунктом 301, в якій повітряний удар за (iii) генерується повітрям, що має швидкість повітря, щонайменше, 1м/сек і витрату потоку повітря в межах від 17мл/сек до 15л/сек.

309. Система для інгаляції сухим порошком для транспульмонарного застосування згідно з пунктом 301, в якій ліофілізований склад має властивість перетворюватися в тонкодисперсні частки, що мають середній діаметр часток 5 мікрон або менше або фракцію тонкодисперсних часток 20% або більше під впливом повітряного удару.

310. Система для інгаляції сухим порошком для транспульмонарного застосування згідно з пунктом 301, в якій ліофілізований склад містить синтетичну низькомолекулярну лікарську речовину як активний інгредієнт.

311. Система для інгаляції сухим порошком для транспульмонарного застосування згідно з пунктом 301, в якій ліофілізований склад містить високомолекулярну лікарську речовину таку, як протеїн, пептид або подібну речовину як активний інгредієнт.

312. Система для інгаляції сухим порошком для транспульмонарного застосування згідно з пунктом 310, в якій ліофілізований склад містить синтетичну низькомолекулярну лікарську речовину в якості інгредієнта, і, щонайменше, одну сполуку, вибрану з групи, що складається з амінокислот, дипептидів, трипептидів і сахаридів як носій.

313. Система для інгаляції сухим порошком для транспульмонарного застосування згідно з пунктом 311, в якій ліофілізований склад містить високомолекулярну лікарську речовину таку, як протеїн або пептид як активний інгредієнт, і, щонайменше, одну сполуку, вибрану з групи, що складається з амінокислот, дипептидів, трипептидів і сахаридів як носій.

314. Система для інгаляції сухим порошком для транспульмонарного застосування згідно з пунктом 312, в якій ліофілізований склад містить синтетичну низькомолекулярну лікарську речовину як активний інгредієнт, і, щонайменше, одну сполуку, вибрану з групи, що складається з гідрофобних амінокислот, гідрофобних дипептидів, гідрофобних трипептидів як носій.

315. Система для інгаляції сухим порошком для транспульмонарного застосування згідно з пунктом 313, в якій ліофілізований склад містить високомолекулярну лікарську речовину таку, як протеїн або пептид як активний інгредієнт, і, щонайменше, одну сполуку, вибрану з групи, що складається з гідрофобних амінокислот, гідрофобних дипептидів і гідрофобних трипептидів як носій.

316. Система для інгаляції сухим порошком для транспульмонарного застосування згідно з пунктом 301, в якій ліофілізований склад містить склад, розчинний у воді.

317. Система для інгаляції сухим порошком для транспульмонарного застосування згідно з пунктом 301, в якій пристрій є:

i) інгалятором сухого порошку для транспульмонарного застосування, що є пристроєм, який використовується для перетворення ліофілізованого складу, який міститься в непорошковому вигляді у флаконі, в тонкодисперсні частки, і застосування тонкодисперсних часток, що виходять користувачами за допомогою інгаляції,

що містить вузол голки, що має канал потоку повітряного струменя, вузол голки, який має канал потоку викидання, засіб стиснення і подачі повітря для подачі повітря в канал потоку повітряного струменя вказаного вузла голки і інгаляційний порт, який сполучається з каналом потоку викидання вказаного вузла голки,

і який відрізняється тим, що виконаний таким чином, що пробка, яка запечатує вказаний флакон, проколюється за допомогою вказаних вузлів голки, таким чином з'єднуючи канал потоку повітряного струменя і канал потоку викидання з внутрішньою частиною вказаного флакону, і повітря вводиться у вказаний флакон по вказаному каналу потоку повітряного струменя, використовуючи вказаний пристрій стиснення і подачі повітря, таким чином подрібнюючи вказаний ліофілізований склад до тонкодисперсних

часток при впливі повітряного удару, і викидаючи отримані тонкодисперсні частки з порту інгаляції через вказаний канал потоку викидання, або

ii) інгалятор сухого порошку для транспульмонарного застосування, що є пристроєм, який використовується для перетворення ліофілізованого складу, який міститься в непорошковому вигляді у флаконі, в тонкодисперсні частки, і застосування отриманих тонкодисперсних часток користувачем за допомогою інгаляції,

який містить вузол голки, що має канал потоку всмоктування, вузол голки, який має канал потоку введення повітря і порт інгаляції, який сполучається з вказаним каналом потоку всмоктування,

і який відрізняється тим, що виконаний таким чином, що в стані, при якому вказана пробка проколена вказаними вузлами голки внаслідок тиску, що створюється при вдиху користувача, повітря у вказаному флаконі вдихається через вказаний інгаляційний порт і в той же самий час повітря, завдяки негативному тиску, надходить у вказаний флакон по вказаному каналу потоку введення повітря, і в результаті вказаний ліофілізований склад подрібнюється до тонкодисперсних часток при впливі удару вхідного повітря, і отримані тонкодисперсні частки викидаються з інгаляційного порту через вказаний канал потоку всмоктування.

318. Система для інгаляції сухим порошком для транспульмонарного застосування згідно з пунктом 317, що використовує як пристрій інгалятор сухого порошку, що містить:

вузол фіксації для закріплення флакону, який запечатаний пробкою і містить ліофілізований склад в непорошковому пастилкоподібному вигляді, який перетворюється в тонкодисперсні частки при впливі повітряного удару,

пристрій для застосування повітряного удару до вищезгаданого ліофілізованого складу у вказаному флаконі, і всмоктування вказаного ліофілізованого складу в порошкоподібному вигляді, який перетворився в тонкодисперсні частки при впливі повітряного удару, з вказаного флакону,

вузол голки, який має канал потоку всмоктування для всмоктування вказаного ліофілізованого складу з вказаного флакону, і канал потоку введення повітря для введення зовнішнього повітря у вказаний флакон,

порт всмоктування, який пов'язаний з вказаним каналом потоку всмоктування вказаного вузла голки,

напрямний вузол для спрямовування вказаного вузла фіксації в осьовому напрямі вказаного вузла голки, робочий вузол фіксатора, який має механічний вузол, який, якщо вказаний флакон закріплений за допомогою вказаного вузла фіксації, призначений для просування флакону у напрямі до вістря вказаного вузла голки для проколювання пробки флакону вказаним вістрям голки, і зворотного руху флакону від вказаного вістря голки для відділення пробки флакону від вказаного вістря голки, робочий елемент, який приводить в рух механічний вузол, і виконаний таким чином, що вказаний робочий елемент може приводитися в рух з силою меншою, ніж сила, необхідна для механічного вузла, щоб проколоти пробку флакону вказаним вузлом голки,

і корпус, який служить опорою вказаному вузлу голки і служить для забезпечення вказаного порту всмоктування вказаної направляючої частини і вказаного робочого вузла фіксатора,

і виконаний таким чином, що, знаходячись в стані, при якому вказана пробка проколена вказаним вузлом голки для з'єднання каналу потоку всмоктування і каналу потоку введення повітря вказаного вузла голки з внутрішньою частиною вказаного флакону і позиціонування кінцевого отвору каналу потоку введення повітря поблизу вказаного ліофілізованого складу внаслідок тиску, що створюється при вдиху користувача, повітря у вказаному флаконі вдихається з вказаного порту всмоктування, і повітря вимушене втікати у вказаний флакон по каналу потоку введення повітря, таким чином завдаючи повітряного удару по ліофілізованому складу у вказаному флаконі.

319. Система для інгаляції сухим порошком для транспульмонарного застосування згідно з пунктом 301, що використовує комбінацію з:

(1) флакону, що містить ліофілізований склад, який містить одну дозу активного інгредієнта, і має:

(i) непорошкову пастилкоподібну форму,

(ii) індекс дезінтеграції в межах від 0,015 до 1,5, і

(iii) здатність утворення тонкодисперсних часток, що мають середній діаметр часток 10 мікрон або менше, або фракцію тонкодисперсних часток 10% або більше, при впливі повітряного удару, що має швидкість повітря в межах від 1м/сек до 300м/сек і витрату потоку повітря в межах від 17мл/сек до 15л/сек; і

(2) пристрою, що містить засіб, виконаний з можливістю застосування вказаного повітряного удару до ліофілізованого складу у вказаному флаконі, і засобу для викидання ліофілізованого порошкоподібного складу, який перетворився в тонкодисперсні частки.

320. Система для інгаляції сухим порошком для транспульмонарного застосування згідно з пунктом 319, в якій індекс дезінтеграції складає від 0,02 до 1,0.

321. Система для інгаляції сухим порошком для транспульмонарного застосування згідно з пунктом 319, в якій швидкість повітря складає від 1 до 250м/сек.

322. Система для інгаляції сухим порошком для транспульмонарного застосування згідно з пунктом 319, в якій витрата потоку повітря складає від 20мл/сек до 10л/сек.

(4) Спосіб виробництва сухого порошкоподібного лікарського препарату Крім цього, даний винахід відноситься до способу виробництва сухого порошкоподібного лікарського препарату, що містить тонкодисперсні частки із середнім діаметром часток, придатним для транспульмонарного застосування (сухий порошкоподібний лікарський препарат для транспульмонарного застосування), за допомогою інгаляції шляхом перетворення ліофілізованого складу, який міститься в непорошковому вигляді у флаконі, в тонкодисперсні частки. Спосіб виробництва може здійснюватися у флаконі, що містить непорошковий ліофілізований склад при впливі певного повітряного удару. Більш точно, спосіб виробництва сухого порошкоподібного лікарського препарату даного винаходу може здійснюватися при впливі повітряного удару при витраті потоку повітря, щонайменше, 17мл/сек до вищезгаданого непорошкового ліофілізованого складу даного винаходу. Таким чином, непорошковий ліофілізований склад може бути перетворений в сухий порошкоподібний лікарський препарат, що має середній діаметр частки 10 мікрон або менше, переважно, 5 мікрон або менше або фракцію тонкодисперсних часток 10% або більше, переважно, 20% або більше, більш переважно, 25% або більше, і найбільш переважно, 30% або більше. Спосіб застосування

повітряного удару до ліофілізованого складу не обмежується; однак, переважне використання вищезгаданого інгалятора сухого порошку даного винаходу.

Переважним є здійснення способу виробництва за допомогою введення повітря, здатного зробити описаний вище повітряний удар по ліофілізованому складу у флакон, що містить непорошковий ліофілізований склад. Спосіб виробництва сухого порошкоподібного лікарського препарату даного винаходу відрізняється тим, що пацієнт, який застосовує сухий порошкоподібний лікарський препарат, може приготувати самостійно порошкоподібний лікарський препарат в момент використання (інгаляції) шляхом перетворення ліофілізованого складу, що міститься у флаконі, в тонкодисперсні частки, що мають діаметр часток, відповідний для транспульмонарного застосування.

Спосіб виробництва сухого порошкоподібного лікарського препарату даного винаходу охоплює конкретні варіанти здійснення, що описуються в нижченаведених пунктах з 401 по 424:

401. Спосіб виробництва сухого порошкоподібного лікарського препарату для транспульмонарного застосування, що містить:

введення повітря у флакон для застосування до ліофілізованого складу повітряного удару, що має швидкість повітря, щонайменше, 1м/сек і витраті потоку повітря, щонайменше, 17мл/сек, використовуючи пристрій, виконаний з можливістю застосування вказаного повітряного удару до ліофілізованого складу у флаконі,

таким чином перетворюючи вказаний ліофілізований склад в тонкодисперсні частки, що мають середній діаметр часток 10 мікрон або менше або фракцію тонкодисперсних часток 10% або більше, причому ліофілізований склад, містить одну дозу активного інгредієнта і має нижченаведені властивості:

(i) має непорошкову пастилкоподібну форму,

(ii) має індекс дезінтеграції в межах 0,015 або більше, і

(iii) перетворюється в тонкодисперсні частки, що мають середній діаметр часток 10 мікрон або менше, або фракцію тонкодисперсних часток 10% або більше при впливі повітряного удару.

402. Спосіб виробництва сухого порошкоподібного лікарського препарату для транспульмонарного застосування згідно з пунктом 401, в якому отримані тонкодисперсні частки мають середній діаметр часток 5 мікрон або менше або фракцію тонкодисперсних часток 20% або більше.

403. Спосіб виробництва сухого порошкоподібного лікарського препарату для транспульмонарного застосування згідно з пунктом 401, в якому індекс дезінтеграції ліофілізованого складу становить 0,02 або більше.

404. Спосіб виробництва сухого порошкоподібного лікарського препарату для транспульмонарного застосування згідно з пунктом 401, в якому індекс дезінтеграції ліофілізованого складу знаходиться в межах від 0,015 до 1,5.

405. Спосіб виробництва сухого порошкоподібного лікарського препарату для транспульмонарного застосування згідно з пунктом 401, в якому ліофілізований склад містить синтетичну низькомолекулярну лікарську речовину як активний інгредієнт.

406. Спосіб виробництва сухого порошкоподібного лікарського препарату для транспульмонарного застосування згідно з пунктом 401, в якому ліофілізований склад містить високомолекулярну лікарську речовину таку, як протеїн або пептид як активний інгредієнт.

407. Спосіб виробництва сухого порошкоподібного лікарського препарату для транспульмонарного застосування згідно з пунктом 405, в якому ліофілізований склад містить синтетичну низькомолекулярну лікарську речовину як активний інгредієнт, і, щонайменше, одну сполуку, вибрану з групи, що складається з амінокислот, дипептидів, трипептидів і сахаридів як носій.

408. Спосіб виробництва сухого порошкоподібного лікарського препарату для транспульмонарного застосування згідно з пунктом 406, в якому ліофілізований склад містить високомолекулярну лікарську речовину таку, як протеїн або пептид як активний інгредієнт, і, щонайменше, одну сполуку, вибрану з групи, що складається з амінокислот, дипептидів, трипептидів і сахаридів як носій.

409. Спосіб виробництва сухого порошкоподібного лікарського препарату для транспульмонарного застосування згідно з пунктом 407, в якому ліофілізований склад містить синтетичну низькомолекулярну лікарську речовину як активний інгредієнт, і, щонайменше, одну сполуку, вибрану з групи, що складається з гідрофобних амінокислот, гідрофобних дипептидів, гідрофобних трипептидів як носій.

410. Спосіб виробництва сухого порошкоподібного лікарського препарату для транспульмонарного застосування згідно з пунктом 408, в якому ліофілізований склад містить високомолекулярну лікарську речовину таку, як протеїн або пептид як активний інгредієнт, і, щонайменше, одну сполуку, вибрану з групи, що складається з гідрофобних амінокислот, гідрофобних дипептидів і гідрофобних трипептидів як носій.

411. Спосіб виробництва сухого порошкоподібного лікарського препарату для транспульмонарного застосування згідно з пунктом 401, в якому ліофілізований склад містить склад, розчинний у воді.

412. Спосіб виробництва сухого порошкоподібного лікарського препарату для транспульмонарного застосування згідно з пунктом 401, що є способом перетворення ліофілізованого складу в тонкодисперсні частки у флаконі, що має об'єм від 0,2 до 50мл.

413. Спосіб виробництва сухого порошкоподібного лікарського препарату для транспульмонарного застосування згідно з пунктом 401, здійснюваний шляхом використання пристрою, що має засіб, виконаний з можливістю застосування вказаного повітряного удару при швидкості повітря, щонайменше, 2м/сек і витраті потоку повітря, щонайменше, 17мл/сек до ліофілізованого складу у флаконі, і введення повітря, що генерує повітряний удар у флаконі, що містить ліофілізований склад.

414. Спосіб виробництва сухого порошкоподібного лікарського препарату для транспульмонарного застосування згідно з пунктом 401, здійснюваний шляхом використання пристрою, що має засіб, виконаний з можливістю застосування вказаного повітряного удару при швидкості повітря в межах від 1 до 300м/сек і витраті потоку повітря, щонайменше, 17мл/сек до ліофілізованого складу у флаконі, і введення повітря, що генерує повітряний удар у флаконі, що містить ліофілізований склад.

415. Спосіб виробництва сухого порошкоподібного лікарського препарату для транспульмонарного застосування згідно з пунктом 401, здійснюваний шляхом використання пристрою, що має засіб, виконаний з можливістю застосування вказаного повітряного удару при швидкості повітря, щонайменше, 1м/сек і

витраті потоку повітря, щонайменше, 20мл/сек до ліофілізованого складу у флаконі, і введення повітря, що генерує повітряний удар у флаконі, що містить ліофілізований склад.

416. Спосіб виробництва сухого порошкоподібного лікарського препарату для транспульмонарного застосування згідно з пунктом 401, здійснюваний шляхом використання пристрою, що має засіб, виконаний з можливістю застосування вказаного повітряного удару при швидкості повітря, щонайменше, 1м/сек і витраті потоку повітря в межах від 17мл/сек до 15л/сек до ліофілізованого складу у флаконі, і введення повітря, що генерує повітряний удар у флаконі, що містить ліофілізований склад.

417. Спосіб виробництва сухого порошкоподібного лікарського препарату для транспульмонарного застосування згідно з пунктом 401, який відрізняється тим, що при перетворенні ліофілізованого складу в тонкодисперсні частки, як пристрій застосовується інгалятор сухого порошку за п. 101 або 102, описаний в розділі (1) Інгалятор сухого порошку.

418. Спосіб виробництва сухого порошкоподібного лікарського препарату для транспульмонарного застосування згідно з пунктом 417, який відрізняється тим, що при перетворенні ліофілізованого складу в тонкодисперсні частки, як пристрій застосовується інгалятор сухого порошку за п. 109, описаний в розділі (1) Інгалятор сухого порошку.

419. Спосіб виробництва сухого порошкоподібного лікарського препарату для транспульмонарного застосування згідно з пунктом 417, що є способом виробництва сухого порошкоподібного лікарського препарату, в якому ліофілізований склад перетворюється в тонкодисперсні частки, використовуючи інгалятор сухого порошку за п. 101, описаний в розділі (1) Інгалятор сухого порошку, причому кількість повітря, що вводиться у вказаний флакон під час використання інгалятора сухого порошку, складає від 5 до 100мл.

421. Спосіб виробництва сухого порошкоподібного лікарського препарату для транспульмонарного застосування згідно з пунктом 401, що містить:

введення повітря у флакон для застосування до ліофілізованого складу повітряного удару при швидкості повітря в межах від 1 до 300м/сек і витраті потоку повітря в межах від 17мл/сек до 15л/сек, використовуючи пристрій, виконаний з можливістю застосування вказаного повітряного удару до ліофілізованого складу у флаконі,

таким чином перетворюючи вказаний ліофілізований склад в тонкодисперсні частки, що мають середній діаметр часток 10 мікрон або менше, або фракцію тонкодисперсних часток 10% або більше;

причому ліофілізований склад містить одиничну дозу активного інгредієнта і має нижченаведені властивості:

(i) має непорошкову пастилкоподібну форму,

(ii) має індекс дезінтеграції в межах від 0,015 до 1,5, і

(iii) перетворюється в тонкодисперсні частки, що мають середній діаметр часток 10 мікрон або менше, або фракцію тонкодисперсних часток 10% або більше при впливі повітряного удару.

422. Спосіб виробництва сухого порошкоподібного лікарського препарату для транспульмонарного застосування згідно з пунктом 421, в якому індекс дезінтеграції складає від 0,02 до 1,0.

423. Спосіб виробництва сухого порошкоподібного лікарського препарату для транспульмонарного застосування згідно з пунктом 421, в якому швидкість повітря складає від 1 до 250м/сек.

424. Спосіб виробництва сухого порошкоподібного лікарського препарату для транспульмонарного застосування згідно з пунктом 421, в якому витрата потоку повітря складає від 20мл/сек до 10л/сек.

(5) Спосіб транспульмонарного застосування

Даний винахід додатково надає спосіб транспульмонарного застосування, що включає в себе перетворення в момент використання (застосування) ліофілізованого складу в непорошковому вигляді в тонкодисперсні частки, придатні для транспульмонарного застосування, і застосування лікарського препарату, що одержується, у вигляді тонкодисперсного порошку за допомогою інгаляції. Спосіб транспульмонарного застосування може здійснюватися із застосуванням описаної вище системи для інгаляції сухого порошку для транспульмонарного застосування даного винаходу, що включає в себе флакон, що містить ліофілізований склад даного винаходу, і інгалятор сухого порошку даного винаходу.

Спосіб транспульмонарного застосування даного винаходу охоплює конкретні варіанти здійснення винаходу, описані в нижченаведених пунктах з 501 по 522:

501. Спосіб транспульмонарного застосування, що включає в себе:

перетворення ліофілізованого складу в тонкодисперсні частки, що мають середній діаметр часток 10 мікрон або менше, або фракцію тонкодисперсних часток 10% або більше при впливі повітряного удару, що має швидкість повітря, щонайменше, 1м/сек і витраті потоку повітря, щонайменше, 17мл/сек, до ліофілізованого складу під час використання, і

застосування отриманого тонкодисперсного порошку користувачем за допомогою інгаляції;

причому ліофілізований склад містить одну дозу активного інгредієнта і має наступні властивості:

(i) має непорошкову пастилкоподібну форму,

(ii) має індекс дезінтеграції 0,015 або більше, і

(iii) перетворюється в тонкодисперсні частки, що мають середній діаметр часток 10 мікрон або менше, або фракцію тонкодисперсних часток 10% або більше при впливі повітряного удару.

502. Спосіб транспульмонарного застосування згідно з пунктом 501, в якому ліофілізований склад міститься у флаконі, і тонкодисперсний порошок утворюється з використанням пристрою, що містить засіб, виконаний з можливістю застосування вказаного повітряного удару до ліофілізованого складу у флаконі і засіб для викидання отримуваних тонкодисперсних часток порошкового ліофілізованого складу з флакону.

503. Спосіб транспульмонарного застосування згідно з пунктом 502, в якому індекс дезінтеграції ліофілізованого складу становить 0,02 або більше.

504. Спосіб транспульмонарного застосування згідно з пунктом 502, в якому індекс дезінтеграції ліофілізованого складу складає в межах від 0,015 до 1,5.

505. Спосіб транспульмонарного застосування згідно з пунктом 502, в якому повітряний удар за (iii) генерується повітрям, що має швидкість повітря, щонайменше, 2м/сек і витрату потоку повітря, щонайменше, 17мл/сек.

506. Спосіб транспульмонарного застосування згідно з пунктом 502, в якому повітряний удар за (iii) генерується повітрям, що має швидкість повітря в межах від 1 до 300м/сек і витрату потоку повітря, щонайменше, 17мл/сек.

507. Спосіб транспульмонарного застосування згідно з пунктом 502, в якому повітряний удар за (iii) генерується повітрям, що має швидкість повітря, щонайменше, 1м/сек і витрату потоку повітря, щонайменше, 20мл/сек.

508. Спосіб транспульмонарного застосування згідно з пунктом 502, в якому повітряний удар за (iii) генерується повітрям, що має швидкість повітря, щонайменше, 1м/сек і витрату потоку повітря в межах від 17мл/сек до 15л/сек.

509. Спосіб виробництва сухого порошкоподібного лікарського препарату для транспульмонарного застосування згідно з пунктом 502, в якому ліофілізований склад містить синтетичну низькомолекулярну лікарську речовину як активний інгредієнт.

510. Спосіб виробництва сухого порошкоподібного лікарського препарату для транспульмонарного застосування згідно з пунктом 502, в якому ліофілізований склад містить високомолекулярну лікарську речовину таку, як протеїн або пептид як активний інгредієнт.

511. Спосіб виробництва сухого порошкоподібного лікарського препарату для транспульмонарного застосування згідно з пунктом 509, в якому ліофілізований склад містить синтетичну низькомолекулярну лікарську речовину як активний інгредієнт, і, щонайменше, одну сполуку, вибрану з групи, що складається з амінокислот, дипептидів, трипептидів і сахаридів як носій.

512. Спосіб виробництва сухого порошкоподібного лікарського препарату для транспульмонарного застосування згідно з пунктом 510, в якому ліофілізований склад містить високомолекулярну лікарську речовину таку, як протеїн або пептид як активний інгредієнт, і, щонайменше, одну сполуку, вибрану з групи, що складається з амінокислот, дипептидів, трипептидів і сахаридів як носій.

513. Спосіб виробництва сухого порошкоподібного лікарського препарату для транспульмонарного застосування згідно з пунктом 511, в якому ліофілізований склад містить синтетичну низькомолекулярну лікарську речовину як активний інгредієнт, і, щонайменше, одну сполуку, вибрану з групи, що складається з гідрофобних амінокислот, гідрофобних дипептидів, гідрофобних трипептидів як носій.

514. Спосіб виробництва сухого порошкоподібного лікарського препарату для транспульмонарного застосування згідно з пунктом 512, в якому ліофілізований склад містить високомолекулярну лікарську речовину таку, як протеїн або пептид як активний інгредієнт, і, щонайменше, одну сполуку, вибрану з групи, що складається з гідрофобних амінокислот, гідрофобних дипептидів і гідрофобних трипептидів як носій.

515. Спосіб виробництва сухого порошкоподібного лікарського препарату для транспульмонарного застосування згідно з пунктом 502, в якому ліофілізований склад містить склад, розчинний у воді.

516. Спосіб транспульмонарного застосування згідно з пунктом 502, що є способом перетворення в тонкодисперсні частки і застосування таким, що тонкодисперсні частки мають середній діаметр часток 5 мікрон або менше, або фракцію тонкодисперсних часток від 20% або більше.

517. Спосіб транспульмонарного застосування згідно з пунктом 502, що застосовує як пристрій інгалятор сухого порошку за пунктом 101 або 102, показаний в розділі (1) Інгалятор сухого порошку.

518. Спосіб транспульмонарного застосування згідно з пунктом 517, що застосовує як пристрій інгалятор сухого порошку за пунктом 109, показаний в розділі (1) Інгалятор сухого порошку як пристрій.

519. Спосіб транспульмонарного застосування згідно з пунктом 502, в якому ліофілізований склад має наступні властивості:

- (i) має непорошкову пастилкоподібну форму,
- (ii) має індекс дезінтеграції в межах від 0,015 до 1,5, і

(iii) перетворюється в тонкодисперсні частки, що мають середній діаметр часток 10 мікрон або менше, або фракцію тонкодисперсних часток 10% або більше, при впливі повітряного удару, що має швидкість повітря в межах від 1 до 300м/сек і витрату потоку повітря в межах від 17мл/сек до 15л/сек,

і тонкодисперсні частки утворюються із застосуванням інгалятора сухого порошку, що містить засіб, виконаний з можливістю застосування вказаного повітряного удару до ліофілізованого складу у флаконі, і пристрій для викидання отриманих тонкодисперсних часток порошкоподібного ліофілізованого складу з флакону.

520. Спосіб транспульмонарного застосування згідно з пунктом 519, в якому індекс дезінтеграції складає від 0,02 до 1,0.

521. Спосіб транспульмонарного застосування згідно з пунктом 519, в якому швидкість повітря складає від 1 до 250м/сек.

522. Спосіб транспульмонарного застосування згідно з пунктом 519, в якому витрата потоку повітря складає від 20мл/сек до 10л/сек.

(6) Використання ліофілізованого складу для транспульмонарного застосування за допомогою інгаляції

Даний винахід також надає використання ліофілізованого складу в непорошковому вигляді для транспульмонарного застосування для інгаляції. Використання охоплює конкретні варіанти здійснення винаходу, описані в нижченаведених пунктах з 601 по 622:

601. Використання ліофілізованого складу для транспульмонарного застосування за допомогою інгаляції,

причому ліофілізований склад містить одну дозу активного інгредієнта і має наступні властивості:

- (i) має непорошкову пастилкоподібну форму,
- (ii) має індекс дезінтеграції 0,015 або більше, і

(iii) перетворюється в тонкодисперсні частки, що мають середній діаметр часток 10 мікрон або менше, або фракцію тонкодисперсних часток 10% або більше, під впливом повітряного удару, що має швидкість повітря, щонайменше, 1м/сек і витраті потоку повітря, щонайменше, 17мл/сек,

і використовується за допомогою перетворення в тонкодисперсні частки, що мають вказаний середній діаметр часток або вказану фракцію тонкодисперсних часток.

602. Використання ліофілізованого складу для транспульмонарного застосування згідно з пунктом 601, в якому ліофілізований склад міститься у флаконі, і тонкодисперсні частки утворюються із застосуванням

пристрою, що містить засіб, виконаний з можливістю застосування вказаного повітряного удару до ліофілізованого складу у флаконі і засіб для викидання отримуваних тонкодисперсних часток порошкового ліофілізованого складу з флакону.

603. Використання ліофілізованого складу для транспульмонарного застосування згідно з пунктом 602, в якому індекс дезінтеграції ліофілізованого складу становить 0,02 або більше.

604. Використання ліофілізованого складу для транспульмонарного застосування згідно з пунктом 602, в якому індекс дезінтеграції ліофілізованого складу складає в межах від 0,015 до 1,5.

605. Використання ліофілізованого складу для транспульмонарного застосування згідно з пунктом 602, в якому ліофілізований склад перетворюється в тонкодисперсні частки, що мають середній діаметр часток 10 мікрон або менше, або фракцію тонкодисперсних часток 10% або більше при впливі повітряного удару, що має швидкість повітря, щонайменше, 2м/сек і витрату потоку повітря, щонайменше, 17мл/сек.

606. Використання ліофілізованого складу для транспульмонарного застосування згідно з пунктом 602, в якому ліофілізований склад перетворюється в тонкодисперсні частки, що мають середній діаметр часток 10 мікрон або менше, або фракцію тонкодисперсних часток 10% або більше, при впливі повітряного удару, що має швидкість повітря в межах від 1 до 300м/сек і витрату потоку повітря, щонайменше, 17мл/сек.

607. Використання ліофілізованого складу для транспульмонарного застосування згідно з пунктом 602, в якому ліофілізований склад перетворюється в тонкодисперсні частки, що мають середній діаметр часток 10 мікрон або менше, або фракцію тонкодисперсних часток 10% або більше при впливі повітряного удару, що має швидкість повітря, щонайменше, 1м/сек і витрату потоку повітря, щонайменше, 20мл/сек.

608. Використання ліофілізованого складу для транспульмонарного застосування згідно з пунктом 602, в якому ліофілізований склад перетворюється в тонкодисперсні частки, що мають середній діаметр часток 10 мікрон або менше, або фракцію тонкодисперсних часток 10% або більше при впливі повітряного удару, що має швидкість повітря, щонайменше, 1м/сек і витрату потоку повітря в межах від 17мл/сек до 15л/сек.

609. Використання ліофілізованого складу для транспульмонарного застосування згідно з пунктом 602, в якому ліофілізований склад перетворюється в тонкодисперсні частки, що мають середній діаметр часток 5 мікрон або менше, або фракцію тонкодисперсних часток 20% або більше при впливі повітряного удару.

610. Використання ліофілізованого складу для транспульмонарного застосування згідно з пунктом 602, в якому ліофілізований склад містить синтетичну низькомолекулярну лікарську речовину як активний інгредієнт.

611. Використання ліофілізованого складу для транспульмонарного застосування згідно з пунктом 602, в якому ліофілізований склад містить високомолекулярну лікарську речовину таку, як протеїн або пептид як активний інгредієнт.

612. Використання ліофілізованого складу для транспульмонарного застосування згідно з пунктом 610, в якому ліофілізований склад містить синтетичну низькомолекулярну лікарську речовину як активний інгредієнт, і, щонайменше, одну сполуку, вибрану з групи, що складається з амінокислот, дипептидів, трипептидів і сахаридів як носій.

613. Використання ліофілізованого складу для транспульмонарного застосування згідно з пунктом 611, в якому ліофілізований склад містить високомолекулярну лікарську речовину таку, як протеїн або пептид як активний інгредієнт і, щонайменше, одну сполуку, вибрану з групи, що складається з амінокислот, дипептидів, трипептидів і сахаридів як носій.

614. Використання ліофілізованого складу для транспульмонарного застосування згідно з пунктом 612, в якому ліофілізований склад містить синтетичну низькомолекулярну лікарську речовину як активний інгредієнт, і, щонайменше, одну сполуку, вибрану з групи, що складається з гідрофобних амінокислот, гідрофобних дипептидів, гідрофобних трипептидів як носій.

615. Використання ліофілізованого складу для транспульмонарного застосування згідно з пунктом 613, в якому ліофілізований склад містить високомолекулярну лікарську речовину таку, як протеїн або пептид як активний інгредієнт, і, щонайменше, одну сполуку, вибрану з групи, що складається з гідрофобних амінокислот, гідрофобних дипептидів і гідрофобних трипептидів як носій.

616. Використання ліофілізованого складу для транспульмонарного застосування згідно з пунктом 602, в якому ліофілізований склад містить склад, розчинний у воді.

617. Використання ліофілізованого складу для транспульмонарного застосування згідно з пунктом 602, із застосуванням як пристрою інгальатора сухого порошку за пунктами 101 і 102, приведених в розділі (1) Інгальатор сухого порошку.

618. Використання ліофілізованого складу для транспульмонарного застосування згідно з пунктом 617, із застосуванням як пристрою інгальатора сухого порошку за пунктом 109, приведеним в розділі (1) Інгальатор сухого порошку.

619. Використання ліофілізованого складу для транспульмонарного застосування згідно з пунктом 602, в якому ліофілізований склад має наступні властивості:

(i) має непорошкову пастилоподібну форму,

(ii) має індекс дезінтеграції в межах від 0,015 до 1, 5, і

(iii) перетворюється в тонкодисперсні частки, що мають середній діаметр часток 10 мікрон або менше, або фракцію тонкодисперсних часток 10% або більше при впливі повітряного удару, що має швидкість повітря в межах від 1 до 300м/сек і витрату потоку повітря в межах від 17мл/сек до 15л/сек, і тонкодисперсні частки утворюються із застосуванням пристрою, що містить засіб, виконаний з можливістю застосування вказаного повітряного удару до ліофілізованого складу у флаконі, і засіб для викидання отримуваних тонкодисперсних часток порошкоподібного ліофілізованого складу з флакону.

620. Використання ліофілізованого складу для транспульмонарного застосування згідно з пунктом 619, в якому індекс дезінтеграції складає від 0,02 до 1,0.

621. Використання ліофілізованого складу для транспульмонарного застосування згідно з пунктом 619, в якому швидкість повітря складає від 1 до 250м/сек.

622. Використання ліофілізованого складу для транспульмонарного застосування згідно з пунктом 619, в якому витрата потоку повітря складає від 20мл/сек до 10л/сек.

(7) Використання ліофілізованого складу для виробництва порошкоподібного лікарського препарату для

Крім цього, даний винахід забезпечує використання ліофілізованого складу в непорошковому вигляді для виробництва сухого порошкоподібного лікарського препарату для транспульмонарного застосування за допомогою інгаляції. Використання охоплює конкретні варіанти здійснення, описані в нижченаведених пунктах з 701 по 723:

(i) має непорошкову пастилкоподібну форму,

(iii) перетворюється в тонкодисперсні частки, що мають середній діаметр часток 10 мікрон або менше,

702. Використання ліофілізованого складу для виробництва сухого порошкоподібного лікарського парату для транспульмонарного застосування згідно з пунктом 701, в якому індекс дезінтеграції ліофілізованого складу становить 0.02 або більше.

704. Використання ліофілізованого складу для виробництва сухого порошкоподібного лікарського парату для транспульмонарного застосування згідно з пунктом 701, в якому ліофілізований склад створюється в тонкодисперсні частки, що мають середній діаметр часток 10 мікрон або менше, або акцію тонкодисперсних часток 10% або більше при впливі повітряного удару, що має швидкість повітря, найменше, 2м/сек і витрату потоку повітря, щонайменше, 17мл/сек.

706. Використання ліофілізованого складу для виробництва сухого порошкоподібного лікарського парату для транспульмонарного застосування згідно з пунктом 701, в якому ліофілізований склад створюється в тонкодисперсні частки, що мають середній діаметр часток 10 мікрон або менше, або акцію тонкодисперсних часток 10% або більше при впливі повітряного удару, що має швидкість повітря, найменше, 1м/сек і витрату потоку повітря, щонайменше, 20мл/сек.

708. Використання ліофілізованого складу для виробництва сухого порошкоподібного лікарського парату для транспульмонарного застосування згідно з пунктом 701, в якому ліофілізований склад створюється в тонкодисперсні частки, що мають середній діаметр часток 5 мікрон або менше, або частію тонкодисперсних часток 20% або більше при впливі повітряного удару.

710. Використання ліофілізованого складу для виробництва сухого порошкоподібного лікарського парату для транспульмонарного застосування згідно з пунктом 701, в якому ліофілізований склад гить високомолекулярну лікарську речовину таку, як протеїн або пептид як активний інгредієнт.

712. Використання ліофілізованого складу для виробництва сухого порошкоподібного лікарського парату для транспульмонарного застосування згідно з пунктом 710, в якому ліофілізований склад містить високомолекулярну лікарську речовину таку, як протеїн або пептид як активний інгредієнт, і, найменше, одну сполуку, вибрану з групи, що складається з амінокислот, дипептидів, трипептидів і тетрапептидів як носій.

714. Використання ліофілізованого складу для виробництва сухого порошкоподібного лікарського парату для транспульмонарного застосування згідно з пунктом 712, в якому ліофілізований склад гить високомолекулярну лікарську речовину таку, як протеїн або пептид як активний інгредієнт, і, найменше, одну сполуку, вибрану з групи, що складається з гідрофобних амінокислот, гідрофобних епідів і гідрофобних трипептидів як носіїв.

715. Використання ліофілізованого складу для виробництва сухого порошкоподібного лікарського препарату для транспульмонарного застосування згідно з пунктом 701, в якому ліофілізований склад містить склад, розчинний у воді.

716. Використання ліофілізованого складу для виробництва сухого порошкоподібного лікарського препарату для транспульмонарного застосування згідно з пунктом 701, в якому середній діаметр тонкодисперсних часток порошкоподібного лікарського препарату для транспульмонарного застосування становить 5 мікрон або менше, або фракція тонкодисперсних часток становить 20% або більше.

717. Використання ліофілізованого складу для виробництва сухого порошкоподібного лікарського препарату для транспульмонарного застосування згідно з пунктом 701, в якому ліофілізований лікарський препарат міститься у флаконі, і тонкодисперсні частки готуються за допомогою використання пристрою, що містить засіб для застосування вказаного повітряного удару до ліофілізованого складу, що міститься у флаконі, і засіб для викидання отриманого порошку тонкодисперсних часток ліофілізованого складу з флакону.

718. Використання ліофілізованого складу для виробництва сухого порошкоподібного лікарського препарату для транспульмонарного застосування згідно з пунктом 717, із застосуванням як пристрій інгалятора сухого порошку за пунктами 101 і 102, описаними в розділі (1) Інгалятор сухого порошку.

719. Використання ліофілізованого складу для виробництва сухого порошкоподібного лікарського препарату для транспульмонарного застосування згідно з пунктом 718, із застосуванням як пристрою інгалятора сухого порошку за пунктом 109, описаним в розділі (1) Інгалятор сухого порошку.

720. Використання ліофілізованого складу для виробництва сухого порошкоподібного лікарського препарату для транспульмонарного застосування згідно з пунктом 701, з використанням ліофілізованого складу, що має наступні властивості:

(i) має непорошкову пастилкоподібну форму,

(ii) має індекс дезінтеграції в межах від 0,015 до 1,5, і

(iii) перетворюється в тонкодисперсні частки, що мають середній діаметр часток 10 мікрон або менше, або фракцію тонкодисперсних часток 10% або більше при впливі повітряного удару, що має швидкість повітря в межах від 1 до 300м/сек і витрату потоку повітря в межах від 17мл/сек до 15л/сек.

721. Використання ліофілізованого складу для виробництва сухого порошкоподібного лікарського препарату для транспульмонарного застосування згідно з пунктом 720, в якому індекс дезінтеграції складає від 0,02 до 1,0.

722. Використання ліофілізованого складу для виробництва сухого порошкоподібного лікарського препарату для транспульмонарного застосування згідно з пунктом 720, в якому швидкість повітря складає від 1 до 250м/сек.

723. Використання ліофілізованого складу для виробництва сухого порошкоподібного лікарського препарату для транспульмонарного застосування згідно з пунктом 720, в якому витрата потоку повітря складає від 20мл/сек до 10л/сек.

Приклади

Нижче приводиться докладний опис даного винаходу, з посиланням на приклади; однак даний винахід не обмежується цими прикладами.

У нижченаведених прикладах індекс дезінтеграції непорошкового ліофілізованого складу (ліофілізованої пастилки) даного винаходу і фракція тонкодисперсних часток (%), які є показником надходження отриманого сухого порошкоподібного лікарського препарату в легені, обчислювалися згідно з викладеними нижче способами.

Обчислення індексу дезінтеграції

1,0мл n-гексану по стінці флакону обережно вливали по краплі в приготований непорошковий ліофілізований склад (ліофілізовану пастилку), і збовтували протягом 10 секунд при 3000об./хв., використовуючи Automatic Lab-Mixer NS-8 (виробництва Pasolina). Отриману суміш вміщували в УФ осередок (виробництва Shimadzu GLC Center) з оптичною довжиною 1мм і оптичною шириною 10мм, і негайно проводили вимірювання каламутності суміші при довжині хвилі 500nm, використовуючи спектрофотометр (UV-240, виробництва Shimadzu Corporation). Значення, отримане шляхом ділення отриманого показника каламутності на загальну кількість препарату (загальну кількість (вагу) активного інгредієнта і носія) приймалося як індекс дезінтеграції.

Обчислення фракції тонкодисперсних часток

Флакон, що містить приготований непорошковий ліофілізований склад, встановлювали в сухий порошковий інгалятор, і, використовуючи вказаний пристрій застосовували до складу передбачений повітряний удар, і, отриманий таким чином тонко подрібнений лікарський препарат викидався безпосередньо в пристрій А (подвійний імпінжер: виробництва Copley, UK) як описано в European Pharmacopoeia [Third Edition Supplement 2001, p. 113-115]. Після цього збирали розчини етапу 1 і етапу 2 пристрою відповідно, і активний інгредієнт, що міститься в кожному розчині етапу 1 і етапу 2, аналізували з використанням відповідного способу відповідно до типу активного інгредієнта в сублімованому складі, наприклад, способом біопроби або HPLC (див. роботу Lucas et al. (Pharm. Res., 15 (4), 562-569 (1998)) і роботу Iida et al. (Yakugaku Zasshi, 119 (10), 752-762 (1999)). Фракція, яка, як передбачається, повинна потрапити в легені, являє собою фракцію етапу 2 (аеродинамічний діаметр часток, витягнутих з цієї фракції, становить 6,4мкм або менше); частка активного інгредієнта, яка досягає етапу 2 і витягується в даному описі звичайно називається фракцією тонкодисперсних часток (кількість, яка, як передбачається, повинна досягнути легенів), і приймається як критерій для оцінки придатності як інгаляція для транспульмонарного застосування.

У прикладах і порівняльних прикладах, представлених нижче, для обчислення фракції тонкодисперсних часток вимірювали кількість активного інгредієнта, що міститься на етапі 1 і етапі 2, і вагу активного інгредієнта етапу 2 ділили на загальну вагу активного інгредієнта викиненого в струмені (загальна вага активного інгредієнта, що міститься на етапі 1 і етапі 2; нижче в даному описі також називається "Етап 1+Етап 2"). Більш того як правило, European Pharmacopoeia, при використанні подвійного імпінжера (виробництва Copley, UK), обумовлює, що всмоктування здійснювалося при витраті потоку повітря, що всмоктується 60л/хв., тобто 1л/сек, і, тому це дотримувалося і в приведених нижче прикладах і порівняльних прикладах.

Варіант здійснення 1. Сухий порошковий інгалятор (струминний тип 1)

Опис варіанту здійснення сухого порошкового інгалятора струминного типу, що використовується в даному винаході, буде даний з посиланням на Фіг.1. Сухий порошковий інгалятор є типом пристрою з повітряним струменем для подрібнення до тонкодисперсних часток і подачі в легені однієї або множини доз непорошкового ліофілізованого складу 2, розташованого на дні флакону 1, і містить вузол 5 голки, який має канал 3 потоку повітряного струменя і канал 4 потоку викидання, елемент 7 введення повітря, який має інгаляційний порт 6 і прикріплений до основи вузла 5 голки, трубчастий запобіжний ковпак 8, який оточує вузол 5 голки і також втримує флакон 1, засіб 9 стиснення і подачі повітря.

Засіб 9 стиснення і подачі повітря приводиться в дію вручну і включає в себе трубчастий сильфон 10. В сильфоні 10 передбачений впускний порт 12, оснащений впускним клапаном 11, і випускний порт 14, оснащений випускним клапаном 13. Випускний порт 14 прикріплений до з'єднувального порту 15, сформованого в основі каналу 3 потоку повітряного струменя вузла 5 голки і сполучається з каналом 3 потоку повітряного струменя. Прикладаючи стискаюче зусилля до сильфону 10 і, стискаючи, таким чином, сильфон 10 в стан, в якому впускний клапан 11 закритий, випускний клапан 13 відкритий, і повітря в сильфоні 10 викидається у флакон 1 з випускного порту 14 через канал 3 потоку повітряного струменя. З іншого боку, коли стискаюче зусилля припиняється, сильфон 10 розтягується завдяки пружній повертаючій силі сильфону 10, і в стані, в якому випускний клапан 13 закритий, впускний клапан 11 відкривається, і повітря входить в сильфон 10.

При використанні сухого порошкового інгалятора, подібного до показаного на Фіг.1, флакон 1 вставляється в трубчастий запобіжний ковпак 8, і пробка 1а флакону 1 проколюється вузлом голки 5, таким чином зв'язуючи канал 3 потоку повітряного струменя і канал 4 потоку викидання з внутрішньою частиною флакону 1. В цьому стані, якщо сильфон 10 засобу 9 стиснення і подачі повітря стискується для викидання повітря з випускного порту 14, то потім повітря проходить по каналу 3 потоку повітряного струменя і викидається з вістря вузла 5 голки в напрямі ліофілізованого складу 2 у флаконі, і завдяки зробленому повітряному удару ліофілізований склад 2 перетворюється в тонкодисперсні частки, які потім проходять по каналу 4 потоку викидання вузла 5 голки і викидаються з інгаляційного порту 6 елемента 7 введення повітря. Користувач (пацієнт) вдихає вказані тонкодисперсні частки з інгаляційного порту 6 елемента 7 введення повітря, завдяки чому тонкодисперсні частки ліофілізованого складу 2 потрапляють в легені користувача (пацієнта). Тип матеріалу пробки флакону для використання в даному винаході не обмежується, і може вибиратися з матеріалів, що звичайно використовуються для пробки флакону для утримання ліків або їх суміші, таких як гума, пластик, алюміній.

З вказаним інгалятором сухого порошку струминного типу об'єм повітряного струменя встановлюється таким, що складає приблизно 20мл, об'єм флакону близько 5мл, калібр (діаметр) каналу 3 потоку повітряного струменя близько 1,2мм, і калібр (діаметр) каналу 4 потоку викидання близько 1,8мм.

Однак необхідно зазначити, що обмеження на це відсутні. Переважний діапазон для калібрів каналу 3 потоку повітряного струменя і каналу 4 потоку викидання розрізняється в залежності від розміру флакону. Вказані калібри можуть вибиратися за обставинами в межах від 0,3 до 10мм, переважно, від 0,3 до 7мм, більш переважно, від 0,5 до 5мм.

Крім того, відносно засобу 9 стиснення і подачі повітря, кількість викинутих тонкодисперсних часток, необхідна для застосування за допомогою інгаляції, може регулюватися зміною швидкості стиснення сильфону 10. Регулювання може також здійснюватися за допомогою повітряного струменя такого, що найбільша кількість ліофілізованого складу 2 розпадається на тонкодисперсні частки.

Варіант 2 здійснення інгалятора сухого порошку (керованого вдихом, тип 1).

Опис варіанту здійснення (перший варіант здійснення) керованого вдихом інгалятора сухого порошку, що використовується в даному винаході, буде даний з посиланням на Фіг.2. Інгалятор сухого порошку, показаний на Фіг.2 містить вузол 5 голки, що має канал 16 потоку всмоктування і канал 17 потоку введення повітря, трубчастий запобіжний ковпак 8, і елемент 19 введення повітря, який має інгаляційний порт 18 і сполучається з каналом 16 потоку всмоктування. Елемент 19 введення повітря пов'язаний з основою каналу 16 потоку всмоктування вузла 5 голки.

При використанні інгалятора сухого порошку, подібного до показаного на Фіг.2, флакон 1 вставляється в трубчастий запобіжний ковпак 8, і пробка 1а флакону 1 проколюється вузлом 5 голки, з'єднуючи, таким чином, канал 16 потоку всмоктування і канал 17 потоку введення повітря з внутрішньою частиною флакону 1. В цьому стані завдяки тиску, що створюється при вдиху користувачем (пацієнтом), повітря у флаконі 1 висмоктується з інгаляційного порту 18 через канал 16 потоку всмоктування, і в той же самий час зовнішнє повітря втікає у флакон 1, в якому тепер створений негативний тиск, з каналу 17 потоку введення повітря. У цей момент ліофілізований склад 2 перетворюється в тонкодисперсні частки під впливом повітряного удару на ліофілізований склад 2, і утворювані тонкодисперсні частки потрапляють в легені користувача (пацієнта) з інгаляційного порту 18 через канал 16 потоку всмоктування.

Крім того, вказаний інгалятор сухого порошку налагоджений таким чином, що велика частина ліофілізованого складу 2 перетворюється в тонкодисперсні частки і викидається з інгаляційного порту 18 за один вдих користувача (пацієнта). Вважається, що витрата потоку повітря одного вдиху користувача (пацієнта) складає від 5 до 300л/хв., переважно, від 10 до 200л/хв., більш переважно, від 10 до 100л/хв., але модель керованого вдихом інгалятора сухого порошку даного винаходу модифікується відповідно до дихальної здатності користувача (пацієнта), що застосовує пристрій. В інгаляторі сухого порошку, показаному на Фіг.2, відповідно до дихальної здатності користувача (пацієнта), об'єм флакону встановлений близько 10мл, і калібр каналу 17 потоку введення повітря і каналу 16 потоку всмоктування близько 1,5мм. У результаті установки є такими, що ліофілізований склад 2 перетворюється в тонкодисперсні частки і викидається з інгаляційного порту 18 фактично без залишку після одного вдиху користувача (пацієнта).

Варіант 3 здійснення інгалятора сухого порошку (керованого вдихом, тип 2)

Опис варіанту здійснення (другого варіанту здійснення) керованого вдихом інгалятора сухого порошку, що використовується в даному винаході буде дано з посиланням на Фіг.3. Інгалятор сухого порошку, показаний на Фіг.3 є подібним до інгалятору сухого порошку струминного типу, показаному на Фіг.1, з сильфоном 10, що використовується для стиснення і подачі повітря, видаленим із з'єднувального порту 15.

Канал 4 потоку викидання інгальатора сухого порошку струминного типу за Фіг.1 відповідає каналу 16 потоку всмоктування, канал 3 потоку повітряного струменя відповідає каналу 17 потоку введення повітря і елемент 7 введення повітря, який має інгальційний порт 6, відповідає елементу 19 введення повітря, що має інгальційний порт 18.

При використанні керованого вдихом інгальатора сухого порошку, що розглядається, основні моменти є такими ж, як і в інгальаторі сухого порошку, показаного на Фіг.2. Завдяки тиску, що створюється при вдиху користувачем (пацієнтом), повітря у флаконі 1 висмоктується з інгальційного порту 18 через канал 16 потоку всмоктування, і в той же самий час зовнішнє повітря втікає у флакон 1, в якому тепер створений негативний тиск, з каналу 17 потоку введення повітря. Ліофілізований склад 2 перетворюється в тонкодисперсні частки під впливом повітряного удару, супроводжуючого вхідний потік повітря. Утворені тонкодисперсні частки потрапляють в легені користувача (пацієнта) з інгальційного порту 18. Як вказувалося вище, витрата потоку повітря для одного вдиху користувача (пацієнта) звичайно складає від 5 до 300л/хв.; однак у інгальатора сухого порошку, показаного на Фіг.3, відповідно до дихальної здатності даного користувача (пацієнта), об'єм флакону встановлений близько 5мл, і калібр (діаметр) каналу 17 введення потоку повітря приблизно 1,2мм, а калібр (діаметр) каналу 16 потоку всмоктування близько 1,8мм. У результаті установки є такими, що велика частина ліофілізованого складу 2 перетворюється в тонкодисперсні частки і викидається з інгальційного порту 18 фактично без залишку після одного вдиху користувача (пацієнта).

Якщо керований вдихом інгальатор сухого порошку зроблений подібним чином, тоді за допомогою знімної установки засобу 9 стиснення і подачі повітря такого, як сільфон 10, в з'єднувальний порт 15, керований вдихом інгальатор сухого порошку може бути перетворений в інгальатор струминного типу. Таким чином, один інгальатор сухого порошку може за бажанням використовуватися або як керований вдихом інгальатор, або як інгальатор струминного типу.

Кожний з вищезгаданих інгальаторів сухого порошку даного винаходу безвідносно до того, чи є він керованим вдихом інгальатором, або інгальатором струминного типу, може бути виконаний таким чином, що існує можливість вибору і установки величини повітряного удару такого, що ліофілізований склад перетворюється в тонкодисперсні частки із середнім діаметром часток 10 мікрон і менше, переважно 5 мікрон або менше, і які вилітають практично без залишку.

Варіант 4 здійснення інгальатора сухого порошку (керованого вдихом, тип 3).

Опис варіанту здійснення (третього варіанту здійснення) керованого вдихом інгальатора сухого порошку, що використовується в даному винаході, буде даний з посиланнями на Фігури 4-10. Фіг.4 є перспективою, що показує інгальатор сухого порошку. Фіг.5 є перерізом, що показує інгальатор сухого порошку. Крім цього, Фіг.6(a) є частковим перерізом, що показує вузол 5 голки і порт 31 всмоктування інгальатора сухого порошку, і (b) є виглядом збоку вузла 5 голки. У доповнення до цього, Фігури 7-10 являють собою перерізи для пояснення дій інгальатора сухого порошку.

Інгальатор сухого порошку містить вузол 5 голки, в якій сформовані канал 16 потоку всмоктування і канал 17 потоку введення повітря, вузол фіксації 22 для закріплення флакону 1, камеру 20 корпусу для розміщення флакону 1 за допомогою вузла 22 фіксації, направляючий вузол 23, передбачений в камері 20 корпусу для спрямовування вузла 22 фіксації в напрямі осі вузла 5 голки, і робочого вузла 24 фіксатора для прямої і зворотної подачі вузла фіксації 22 вздовж напрямного вузла 23; все це міститься в трубчастому корпусі 21. Крім цього на кінцевій частині корпусу 21 передбачений мундштук 32, який має порт 31 всмоктування і сполучається з каналом 16 потоку всмоктування вузла 5 голки.

Як більш детально показано на Фіг.7, до складу корпусу 21 входить основний корпус 26, в якому утворюється порт 25 видалення/вставки в положенні, при якому вузол фіксації 22 відведений назад, і кришка 27, що відкриває і закриває порт 25 видалення/вставки. Кришка 27 сполучена з основним корпусом 26 за допомогою шарніра 21 А, і в кришці 27 передбачене вікно 28 для перевірки наявності флакону 1.

У стінці корпусу 21 передбачений впускний порт 29 для впускання зовнішнього повітря, і у впускний порт 29 встановлений запірний клапан 30. Крім цього, на кінцевій частині корпусу 21 передбачений мундштук 32. Коли інгальатор сухого порошку не використовується, порт всмоктування 31 мундштука 32 закривається кришкою 32а мундштука.

Вузол 33 розгалуження, в формі фланця, сформований в основі вузла 5 голки, і кінець каналу 17 введення повітря проходить через вузол 33 розгалуження і відкривається назовні у периферійному напрямі вузла 33 розгалуження. Крім цього, вузол 34 зовнішньої стінки проходить від зовнішньої частини краю вузла 33 розгалуження в напрямі порту 31 всмоктування мундштука 32. Вузол 5 голки встановлений в корпусі 21 за допомогою розміщення вузла 33 розгалуження в передній частині корпусу 21. Внаслідок такої установки осьовий напрям корпусу 21 і осьовий напрям вузла голки вирівняні відносно один одного.

Знімач 35 для підйому флакону 1 з ложа вузла 22 фіксації і витягання флакону 1 прикріплюється до вузла 22 фіксації, і на знімачі 35 розміщений важіль 36 для підйому флакону 1.

Робочий вузол 24 фіксатора містить механічний вузол 37 для руху вузла фіксації 22 назад і вперед в напрямі осі корпусу 21 і робочого важеля для приведення в дію механічного вузла 37. До складу механічного вузла 37 входить з'єднувач 39. Один кінець з'єднувача 39 з'єднаний з вузлом 22 фіксації за допомогою шарніра 40, інший кінець з'єднувача 39 з'єднаний з кришкою 27 за допомогою шарніра 41. Кришка 27 також використовується як згаданий вище робочий важіль. При відкриванні і закриванні кришки 27 вузол 22 фіксації рухається вперед і назад вздовж напрямного вузла 23.

Точка прикладення сили для натиснення на кришку 27 показана стрілкою С на Фіг.7. Таким чином, відстань від шарніру 21А до точки прикладення зроблена більшою, ніж відстань від шарніру 21А до шарніру 41. У результаті за правилом важеля, кришка (робочий важіль) 27 може бути приведена в дію за допомогою сили, меншої, ніж сила, необхідна для проколювання пробки 1а флакону 1 вузлом 5 голки.

Крім цього, як показано на Фіг.6, в інгальаторі сухого порошку утворені другі канали 42 введення для додаткового введення повітря. Коли з мундштука 32 всмоктується ліофілізований склад, перетворений в порошок, зовнішнє повітря проходить по вказаному другому каналу введення 42 і рухається до порту 31 всмоктування мундштука 32. В результаті інгальатор сухого порошку може без зусиль використовуватися навіть користувачем (пацієнтом), що має ослаблену продуктивність легеневих, або дитиною. Необхідно

зазначити, що другі канали введення 42 можуть бути опущені.

Жолобки введення 42а передбачені у вузлі 33 розподілу вузла 5 голки і жолобки 42b введення передбачені у вузлі 34 зовнішньої стінки. При розміщенні мундштука 32 у вузлі 34 зовнішньої стінки вузла 5 голки, з мундштука 32 і жолобків 42а і 42b введення утворюються другі канали 42 введення.

Між мундштуком 32 і корпусом 21 сформована тонка щілина 43, і один кінець 44 других каналів введення 42 відкривається назовні через щілину 43, в той час як інший кінець 45 других каналів введення 42 відкривається в порт 31 всмоктування мундштука 32.

Крім цього, як показано на Фіг.6 в порту 31 всмоктування передбачена перегородка 47, що має випускні отвори 46. Отже, навіть у випадку, при якому повітряний удар по ліофілізованому складу 2 є слабким внаслідок недостатньої сили всмоктування і частина ліофілізованого складу 2 не перетворюється в порошок, непорошкова частина може бути перетворена в порошок, при проходженні по випускних отворах 46 перегородки 47.

Крім цього, як показано на Фіг.6(а), кінцевий отвір 17а каналу 17 потоку введення повітря вузла голки зроблений таким чином, щоб знаходитися ближче до ліофілізованого складу 2, ніж кінцевий отвір 16а каналу 16 потоку всмоктування. У результаті зменшення витрати потоку повітря, яке втікає у флакон 1 через кінцевий отвір 17а каналу 17 потоку введення повітря, може бути зменшено наскільки це можливо, і, отже, до ліофілізованого складу 2 може бути застосований ефективний повітряний удар. Крім цього, оскільки кінцевий отвір 16а каналу 16 потоку всмоктування вузла 5 голки знаходиться далі від ліофілізованого складу 2, ніж кінцевий отвір 17а каналу 17 потоку введення повітря, ліофілізований склад 2 може бути перетворений в тонкодисперсний порошок у флаконі 1 у максимально можливій кількості, перед тим, як він буде всмоктаний в канал 16 потоку всмоктування повітря вузла 5 голки.

Інгалятор сухого порошку використовується, як описано нижче. По-перше, кришка 27 підіймається, щоб відкрити порт 25 видалення/вставки корпусу 21, як показано на Фіг.7, за допомогою чого вузол 22 фіксації відтягується назад, досягаючи порту 25 видалення/вставки корпусу 21. Потім флакон 1 встановлюється у вузол 22 фіксації з пробкою 1а, направленою уперед. Потім кришка 27 натискається вниз, для того, щоб закрити порт 25 видалення/вставки корпусу 21, як показано на Фіг.8, за допомогою чого вузол 22 фіксації штовхається у напрямі до вузла 5 голки за допомогою з'єднувача 39, і пробка 1а флакону 1 проколюється вістрям вузла 5 голки, зв'язуючи, таким чином канал 16 потоку всмоктування і канал 17 потоку введення повітря вузла 5 голки з внутрішньою частиною флакону 1. Потім повітря у флаконі 1 всмоктується через порт 31 всмоктування мундштука 32 по каналу 16 потоку всмоктування вузла 5 голки за допомогою тиску, що створюється при вдиху користувачем (пацієнтом). У цей момент всередині флакону 1 встановлюється негативний тиск і відкривається запірний клапан 30, і зовнішнє повітря втікає у флакон 1 по каналу 17 потоку введення повітря вузла 5 голки. У результаті у флаконі 1 генерується повітряний удар, і ліофілізований склад 2 руйнується до тонкодисперсних часток, і отримані тонкодисперсні частки потрапляють в легені користувача (пацієнта) з порту 31 всмоктування через канал 16 потоку всмоктування. Після використання кришка 27 підіймається, відтягаючи вузол 22 фіксації назад до порту 25 видалення/вставки корпусу 21, і потім знімач 35 підіймається важелем 36 і флакон 1 витягується з вузла 22 фіксації.

Навіть у випадку, якщо повітря вдується зворотно у флакон 1 з порту 31 всмоктування мундштука 32, викидання назовні ліофілізованого складу 2, перетвореного в тонкодисперсні частки, запобігається запірним клапаном 30.

Як вказувалося вище, витрата потоку повітря одного вдиху користувача (пацієнта) звичайно знаходиться в межах від 5 до 300л/хв., але в інгалятора сухого порошку, представленого на Фігурах 4-10, відповідно до дихальної здатності користувача (пацієнта) був встановлений об'єм флакону близько 5мл, калібр (діаметр) каналу 17 потоку введення повітря близько 2,5мм, і калібр (діаметр) каналу 16 потоку всмоктування близько 2,5мм. У результаті установився є такими, що велика частина ліофілізованого складу 2 перетворюється в тонкодисперсні частки і викидається з порту 31 всмоктування за один вдих користувача (пацієнта).

Інший варіант здійснення інгалятора сухого порошку (керованого вдихом) показаний на Фігурах 11-13.

У інгалятора сухого порошку (керованого вдихом, тип 4) представленого на Фіг.11, робочий елемент 48 може вільно обертатися по колу корпусу 21, як показано стрілкою. Механічний вузол робочого вузла фіксатора, який не показаний на кресленні, складається з гвинтоподібного жолоба і товкача, розташованого всередині; при обертанні робочого елемента 48, це обертання перетворюється в лінійний рух вузла 22 фіксації в осьовому напрямі вузла 5 голки. Необхідно зазначити, що кут повороту робочого елемента 48 складає близько 180°.

У інгалятора сухого порошку (керованого вдихом, тип 5) представленого на Фіг.12 і Фіг.13, кільцеподібний робочий елемент 49 встановлюється так, щоб його можна було вільно обертати в корпусі 21. Механічний вузол робочого вузла фіксатора, який не представлений на фігурі, включає в себе подаючий гвинт; при обертанні робочого елемента 49, це обертання перетворюється в лінійний рух вузла 22 фіксації в осьовому напрямі вузла 5 голки. Вузол 22 фіксації може закриватися задньою стороною корпусу 21.

Приклади 1-13. Порівняльні приклади 1-4

Початковий "розчин" α -Інтерферону (IFN- α) (ступінь розведення 2×10^7 IU/мл) знесолили з використанням мембрани ультрафільтру (Ultrafree 15, виробництво Millipore). 0,25мл отриманого знесоленого початкового розчину IFN- α і 2мг будь-якого з різних носіїв, як показано в Таблиці 1, насипали у флакони (діаметр основи 18мм), додаючи дистильовану воду для ін'єкцій (дистильована вода для ін'єкцій) так, щоб об'єм вмісту флакону становив 0,5мл, і ліофілізували, використовуючи ліофілізатор з полицями (Lyovac GT-4, виробництва Leybold). Обчислили отриманий індекс дезінтеграції непорошкового (пастилкоподібного) ліофілізованого складу (ліофілізованої пастилки). Потім флакон, що містить отриманий непорошковий ліофілізований склад (ліофілізовану пастилку) встановили в інгалятор сухого порошку струминного типу (який має сифон 10, виконаний з можливістю подавати повітря об'ємом близько 20мл; Фіг.1) розроблений таким чином, що калібр каналу 3 потоку повітряного струменя становить 1,2мм і калібр

каналу 4 потоку викидання становить 1,8мм.

Підтвердили, що при введенні повітря кількістю приблизно 20мл з інгалятора сухого порошку у флакон (що дає повітряний удар, виникаючий при швидкості повітря близько 35м/сек і витраті потоку повітря близько 40мл/сек), непорошкова ліофілізована пастилка у флаконі перетворювалася в тонкодисперсні частки, і тонкодисперсні частки викидалися з флакону через канал 4 потоку викидання. Тонкодисперсні частки збирали, використовуючи вимірювач розподілу часток по розмірах (Aerosizer: виробництво Amherst Process Instrument, Inc., USA; R. W. Niven: Pharmaceutical Technology, 72-78 (1993)), оснащений Aerobreather (виробництво Amherst Process Instrument, Inc., USA, R. W. Niven: Pharmaceutical Technology, 72-78 (1993)), який є моделлю штучного легеня, виконаний з можливістю безпосередньо вимірювати розподіл часток, викинутих з флакону, по розміру (умови вимірювання: витрата при диханні 60 л/хв., об'єм вдиху: 1л, прискорення: 19); таким способом виміряли розподіл утворених тонкодисперсних часток по розміру часток, з розподілу часток по розміру обчислили серединний масовий аеродинамічний діаметр ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$). Індекс дезінтеграції і серединний масовий аеродинамічний діаметр ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$) тонкодисперсних часток, викинутих з інгалятора, представлений в Таблиці 1 для кожного ліофілізованого складу.

Таблиця 1

	Ліофілізований склад	Індекс дезінтеграції	Серединний масовий аеродинамічний діаметр ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$ ММАД)
Приклади			
1	IFN- α +ізолейцин	0,225	1,614 \pm 1,590
2	IFN- α +валін	0,173	1,091 \pm 1,390
3	IFN- α +лейцин	0,221	1,120 \pm 1,416
4	IFN- α +фенілаланін	0,264	1,053 \pm 1,405
5	IFN- α +аланін	0,168	1,456 \pm 1,403
6	IFN- α +гліцин	0,171	1,951 \pm 1,419
7	IFN- α + β -аланін	0,109	2,420 \pm 1,525
8	IFN- α + γ -аміномасляна кислота	0,139	2,103 \pm 1,546
9	IFN- α +таурин	0,136	2,132 \pm 1,526
10	IFN- α +D-манітол	0,180	2,128 \pm 1,575
11	IFN- α +лактоза	0,077	2,848 \pm 1,837
12	IFN- α + β -циклодекстрин	0,176	3,700 \pm 1,526
13	IFN- α +PEG4000	0,161	2,759 \pm 1,577
Порівняльні приклади			
1	IFN- α +декстран 40	0,002	Повністю не роз'єднані, вимірювання неможливе
2	IFN- α +декстран 70	0,002	Повністю не роз'єднані, вимірювання неможливе
3	IFN- α +хондроїтину сульфат	0,001	Повністю не роз'єднані, вимірювання неможливе
4	IFN- α +пулулан	0,001	Повністю не роз'єднані, вимірювання неможливе

Для всіх прикладів і порівняльних прикладів ліофілізований склад, що містить INF- α і носій, представлений в Таблиці 1, в момент ліофілізації являли собою непорошкову пастилкоподібну масу (ліофілізовану пастилку). Як можна побачити з Таблиці 1, непорошкові ліофілізовані пастилки, що мають індекс дезінтеграції 0,002 або менше (порівняльні приклади 1-4), не розпадалися під впливом повітряного удару, виникаючого при швидкості повітря близько 35м/сек і витраті потоку повітря близько 40мл/сек, і, отже, утворення тонкодисперсних часток було неможливе. З іншого боку, непорошкові ліофілізовані пастилки, що показують індекс дезінтеграції 0,077 або більше (приклади 1-13), розпалися під дією повітряного удару, виникаючого при швидкості повітря близько 35м/сек і витраті потоку повітря близько 40мл/сек, утворюючи тонкодисперсні частки зі значенням серединного масового аеродинамічного діаметра менше 5 мікрон, тобто утворюючи тонкодисперсний порошкоподібний препарат, придатний для Транспульмонарного застосування.

Для прикладів 1, 2, 3, 4, 5 і 6 розподіли тонкодисперсних часток, викинутих з інгалятора сухого порошку, по розміру представлені відповідно на Фіг.14, 15, 16, 17, 18 і 19.

Приклади 14-26. Порівняльні приклади 5-8

5млл початкового розчину інтерлейкіну-1 α (IL-1 α) (активність: 1 \times 10⁸U/мл) і 2мг будь-якого з різних носіїв, як показано в Таблиці 2, насипали у флакони (діаметр основи 18мм), і додавали дистильовану воду для ін'єкцій так, щоб об'єм вмісту флакону становив 0,5мл, і ліофілізували, використовуючи ліофілізатор з полицями (Lyovac GT-4, виробництва Leybold). Обчислили отриманий індекс дезінтеграції непорошкового (пастилкоподібного) ліофілізованого складу (ліофілізованої пастилки). Потім флакон, наповнений отриманим непорошковим ліофілізованим складом (ліофілізовану пастилку) встановили в інгалятор сухого порошку струминного типу (який має сифон 10, виконаний з можливістю подавати повітря об'ємом близько 20мл; Фіг.1), розроблений таким чином, що калібр каналу 3 потоку повітряного струменя становить 1,2мм і калібр каналу 4 потоку викидання становить 1,8мм.

Як і в прикладах 1-13, цей інгалятор приєднали до Aerosizer (виробництво Amherst Process Instrument, Inc., USA), оснащеному Aerobreather, який є моделлю штучного легеня, і у флакон з інгалятора ввели повітря кількістю близько 20мл, таким чином, застосовуючи повітряний удар, виникаючий при швидкості

повітря близько 35м/сек і витраті потоку повітря близько 40мл/сек до ліофілізованої пастилки. У результаті, по каналу 3 потоку повітряного струменя інгалятора сухого порошку струминного типу у флакон 1 ввели повітря, і спостерігали, що під впливом повітряного удару непорошковий ліофілізований склад у флаконі перетворювався в тонкодисперсні частки. Виміряли розподіл тонкодисперсних часток по розміру часток, використовуючи Aerosizer, оснащений Aerobreather (умови вимірювання: швидкість дихання 60л/хв., об'єм вдиху 1л, прискорення: 19). Потім з розподілу тонкодисперсних часток по розміру часток, викинутих з інгалятора, обчислили серединний масовий аеродинамічний діаметр ($\mu\text{m}\pm\text{SD}$). Індекс дезінтеграції і серединний масовий аеродинамічний діаметр ($\mu\text{m}\pm\text{SD}$) представлені в Таблиці 2 для кожного ліофілізованого складу.

Таблиця 2

	Ліофілізований склад	Індекс дезінтеграції	Серединний масовий аеродинамічний діаметр ($\mu\text{m}\pm\text{SD}$ MMAД)
Приклади			
14	IFN-1 α +ізолейцин	0,172	1,539 \pm 1,527
15	IFN-1 α +валін	0,195	1,337 \pm 1,440
16	IFN-1 α +лейцин	0,220	1,115 \pm 1,464
17	IFN-1 α +фенілаланін	0,314	1,391 \pm 1,496
18	IFN-1 α +аланін	0,129	2,070 \pm 1,647
19	IFN-1 α +гліцин	0,110	1,978 \pm 1,420
20	IFN-1 α + β -аланін	0,106	2,204 \pm 1,509
21	IFN-1 α + γ -аміномасляна кислота	0,166	2,149 \pm 1,534
22	IFN-1 α +таурин	0,147	2,026 \pm 1,520
23	IFN-1 α +D-манітол	0,124	1,765 \pm 1,460
24	IFN-1 α +лактоза	0,097	3,681 \pm 1,851
25	IFN-1 α + β -циклодекстрин	0,178	3,234 \pm 1,515
26	IFN-1 α +PEG4000	0,116	2,494 \pm 1,547
Порівняльні приклади			
5	IFN-1 α +декстран 40	0,001	Повністю не роз'єднані, вимірювання неможливе
6	IFN-1 α +декстран 70	0,002	Повністю не роз'єднані, вимірювання неможливе
7	IFN-1 α +хондроїтину сульфат	0,001	Повністю не роз'єднані, вимірювання неможливе
8	IFN-1 α +пулулан	0,001	Повністю не роз'єднані, вимірювання неможливе

Кожний з ліофілізованих складів, що містить IFN-1 α і носій, представлений в Таблиці 2, в момент ліофілізації являв собою непорошкову пастилкоподібну масу (ліофілізовану пастилку). Як можна побачити з Таблиці 2, непорошкові ліофілізовані пастилки, що мають індекс дезінтеграції 0,002 або менше (порівняльні приклади 5-8) не розпадалися під впливом повітряного удару, виникаючого при швидкості повітря близько 35м/сек і витраті потоку повітря близько 40мл/сек, і, отже, утворення тонкодисперсних часток було неможливе. З іншого боку, непорошкові ліофілізовані пастилки, що показують індекс дезінтеграції 0,097 або більше (приклади 14-26) розпалися під дією повітряного удару, виникаючого при швидкості повітря близько 35м/сек і витраті потоку повітря близько 40мл/сек, утворюючи тонкодисперсні частки зі значенням серединного масового аеродинамічного діаметра менше за 5 мікрон, тобто утворюючи тонкодисперсний порошкоподібний препарат, придатний для транспульмонарного застосування.

Приклади 27-37

Початковий розчин інтерферону- γ (IFN- γ (активність: 1×10^7 U/мл) знесолили, використовуючи мембрану ультрафільтру (Ultrafree 15, виробництво Millipore). 0,01мл отриманого знесоленого початкового розчину IFN- γ і будь-якого з різних носіїв, як показано в Таблиці 3, насипали у флакони (діаметр основи 18мм), і додавали дистильовану воду для ін'єкцій так, щоб об'єм вмісту флакону становив 0,5мл, і ліофілізували, використовуючи ліофілізатор з полицями (Lyovac GT-4, виробництва Leybold). Обчислили отриманий індекс дезінтеграції непорошкового (пастилкоподібного) ліофілізованого складу. Потім флакон, що містить отриманий непорошковий ліофілізований склад (ліофілізовану пастилку) встановили в інгалятор сухого порошку струминного типу (який має сифон 10, виконаний з можливістю подавати повітря об'ємом близько 20мл; Fig.1), розроблений таким чином, що калібр каналу 3 потоку повітряного струменя становить 1,2мм і калібр каналу 4 потоку викидання становить 1,8мм.

Як і в прикладах 1-13, цей інгалятор приєднали до Aerosizer (виробництво Amherst Process Instrument, Inc., USA), оснащеному Aerobreather, який є моделлю штучного легеня, і з інгалятора у флакон ввели повітря кількістю близько 20мл, таким чином, застосовуючи повітряний удар, виникаючий при швидкості повітря близько 35м/сек і витраті потоку повітря близько 40мл/сек, до ліофілізованої пастилки. У результаті у флакон 1 по каналу 3 потоку повітряного струменя інгалятора сухого порошку струминного типу ввели повітря, і спостерігали, що непорошковий ліофілізований склад у флаконі перетворювався в тонкодисперсні частки під впливом повітряного удару. Виміряли розподіл тонкодисперсних часток по розміру часток, використовуючи Aerosizer, оснащений Aerobreather (умови вимірювання: швидкість дихання 60л/хв., об'єм вдиху 1л, прискорення: 19). Потім з розподілу тонкодисперсних часток по розміру часток, викинутих з інгалятора, обчислили серединний масовий аеродинамічний діаметр ($\mu\text{m}\pm\text{SD}$).

Більше того щоб обчислити фракцію тонкодисперсних часток (%) з тонкодисперсних часток для кожного ліофілізованого складу і, таким чином оцінити ефективність подачі в легені, до ліофілізованої пастилки, нашої у флакон, застосували повітряний удар, виникаючий при швидкості повітря близько 35м/сек і витраті потоку повітря близько 40мл/сек, використовуючи інгалятор сухого порошку, і отримуваний порошкоподібний тонкодисперсний ліофілізований склад викидали безпосередньо в подвійний імпліжер (виробництво Corley, UK). Після цього зібрали розчинники на етапі 1 і етапі 2, оцінили розчинники IFN- γ на етапі 1 і етапі 2, використовуючи метод біопроб. Потім, як фракцію тонкодисперсних часток (%) обчислили значення, отримане шляхом розподілу кількості (вага) IFN- γ , отриманого на етапі 2, на загальну кількість (вага) (етап 1+етап 2) викинутих IFN- γ . Індекс дезінтеграції і серединний масовий аеродинамічний діаметр ($\mu\text{m}\pm\text{SD}$) тонкодисперсних часток, викинутих з пристрою, і фракція тонкодисперсних часток (%) представлені в Таблиці 3 для кожного ліофілізованого складу.

Таблиця 3

	Ліофілізований склад	Індекс дезінтеграції	Серединний масовий аеродинамічний діаметр ($\mu\text{m}\pm\text{SD}$ ММАД)	Фракція тонкодисперсних часток (%)
Приклади				
27	IFN- γ +Leu (2,5мг)	0,197	1,814 \pm 1,538	72,0
28	IFN- γ +Val (2,5мг)	0,207	1,553 \pm 1,451	50,2
29	IFN- γ +Ile (2,5мг)	0,185	1,652 \pm 1,479	53,0
30	IFN- γ +Phe (2,5мг)	0,215	1,322 \pm 1,443	74,0
31	IFN- γ +Leu (0,5мг)+Val (2мг)	0,199	1,504 \pm 1,461	51,4
32	IFN- γ +Leu (0,48мг)+Val (1,92мг)+Arg-HCl (0,2мг)	0,159	1,500 \pm 1,464	52,0
33	IFN- γ +Phe (1,2мг)+Leu (0,3мг)+Arg-HCl (0,2мг)	0,191	1,264 \pm 1,383	67,0
34	IFN- γ +Phe (1,2мг)+Val (0,3мг)+Arg-HCl (0,2мг)	0,190	1,350 \pm 1,456	64,0
35	IFN- γ +Phe (1,2мг)+Ile (0,3мг)+Arg-HCl (0,2мг)	0,181	1,230 \pm 1,386	67,0
36	IFN- γ +Phe (1,0мг)+Arg-HCl (0,2мг)	0,269	1,280 \pm 1,473	59,0
37	IFN- γ +Leu (1,5мг)+Val (1,0мг)+D-манітол (1,0мг)	0,191	1,545 \pm 1,405	45,4

Leu: лейцин, Val: валін, Ile: ізолейцин, Phe: фенілаланін, Arg-HCl: аргініну гідрохлорид.

Кожний з ліофілізованих складів, що містять IFN- γ і носій, представлений в Таблиці 3, в момент ліофілізації являв собою пастилкоподібну масу (ліофілізовану пастилку). Як можна побачити з Таблиці 3, непорошкові ліофілізовані пастилки, що показують індекс дезінтеграції 0,159 або більше (приклади 27-37), розпадалися під впливом повітряного удару, виникаючого при швидкості повітря близько 35м/сек і витраті потоку повітря близько 40мл/сек, утворюючи тонкодисперсні частки зі значенням серединного масового аеродинамічного діаметра менше за 5 мікрон, тобто утворюючи тонкодисперсний порошкоподібний лікарський препарат, придатний для транспульмонарного застосування. Більш того для всіх складів (IFN- γ +носії) отримали хорошу фракцію тонкодисперсних часток.

Приклади 38-48. Порівняльні приклади 9 і 10

5 μg прокатерол гідрохлориду (виробництва Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.) і 1,5мг будь-якого з різних носіїв, як показано в Таблиці 4, налили у флакон (діаметр основи 18мм) і додавали дистильовану воду для ін'єкцій так, щоб об'єм вмісту флакону становив 0,5мл, і ліофілізували, використовуючи ліофілізатор з полицями (Lyovac GT-4, виробництва Leybold). Обчислили отриманий індекс дезінтеграції непорошкового (пастилкоподібного) ліофілізованого складу (ліофілізованої пастилки). Потім флакон (діаметр основи 18мм), наповнений отриманою непорошковою ліофілізованою пастилкою встановили в керований вдихом інгалятор сухого порошку, розроблений таким чином, що калібр каналу 17 потоку введення повітря становить 1,99мм і калібр каналу 16 потоку всмоктування становить 1,99мм.

Для оцінки подачі отриманого ліофілізованого складу в легені вищезгаданий керований вдихом інгалятор сухого порошку приєднали до подвійного імпліжера (виробництво Corley, UK) (застосовуючи повітряний удар, виникаючий при швидкості повітря близько 95м/сек і витраті потоку повітря близько 295мл/сек до ліофілізованої пастилки), розчинники на етапі 1 і етапі 2 відповідно зібрали, і оцінили кожний прокатерол гідрохлориду, що міститься в розчиннику етапу 1 і етапу 2, використовуючи HPLC метод. Потім як фракцію тонкодисперсних часток (%), частка, яка може бути очікуваною для досягнення легенів) обчислили значення, отримане шляхом ділення кількості прокатерол гідрохлориду, отриманого на етапі 2 на загальну кількість (етап 1+етап 2) викиненого прокатерол гідрохлориду.

Індекс дезінтеграції і фракція тонкодисперсних часток (%) представлені в Таблиці 4 для кожного ліофілізованого складу.

Таблиця 4

	Ліофілізований склад	Індекс дезінтеграції	Фракція тонкодисперсних часток (%)
Приклади			
38	Прокатерол-HCl+ізолейцин	0,199	61,1

39	Прокатерол-НСІ+валін	0,270	71,9
40	Прокатерол-НСІ+лейцин	0,260	74,0
41	Прокатерол-НСІ+фенілананін	0,245	70,8
42	Прокатерол-НСІ+аланін	0,048	61,6
43	Прокатерол-НСІ+гліцин	0,139	60,6
44	Прокатерол-НСІ+таурин	0,110	63,3
45	Прокатерол-НСІ+D-манітол	0,144	60,7
46	Прокатерол-НСІ+β-циклодекстрин	0,138	69,1
47	Прокатерол-НСІ + PEG4000	0,102	63,6
48	Прокатерол-НСІ+капрат натрію	0,222	73,4
Порівняльні приклади			
9	Прокатерол-НСІ+пулулан	0,001	0,0
10	Прокатерол-НСІ+декстран 40	0,003	0,0

Прокатерол-НСІ: прокатерол гідрохлориду

Як представлено в Таблиці 4, непорошкові ліофілізовані склади (ліофілізовані пастилки), що мають індекс дезінтеграції 0,003 або менше (порівняльні приклади 9 і 10) не розпадалися під впливом повітряного удару, виникаючого при швидкості повітря близько 95м/сек і витраті потоку повітря близько 295мл/сек, незважаючи на те, що непорошкові ліофілізовані склади (ліофілізовані пастилки), що мають індекс дезінтеграції 0,048 або більше, легше перетворювалися в тонкодисперсні частки у флаконі під впливом вищезгаданого повітряного удару, що давало можливість виробляти порошкоподібний лікарський препарат, придатний для транспульмонарного застосування.

Приклади 49-58. Порівняльні приклади 11-14

5μг прокатерол гідрохлориду (виробництво Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.) і будь-який з різних носіїв, як показано в Таблиці 5, налили у флакони (діаметр основи 18мм) і додавали дистильовану воду для ін'єкції так, щоб об'єм вмісту флакону становив 0,5мл, і ліофілізували, використовуючи ліофілізатор з полицями (Lyovac GT-4, виробництва Leybold). Обчислили отриманий індекс дезінтеграції непорошкового (пастилкоподібного) ліофілізованого складу (ліофілізованої пастилки).

Потім, як в прикладах 33-48, флакон (діаметр основи 18мм), наповнений отриманим непорошковим ліофілізованим складом, встановили в керований вдихом інгалятор сухого порошку, розроблений таким чином, що калібр каналу 17 потоку введення повітря становить 1,99мм і калібр каналу 16 потоку всмоктування становить 1,99мм. Застосовуючи вказаний пристрій, за допомогою подвійного імпінжера (виробництва Sorley, UK) (застосовуючи повітряний удар, виникаючий при швидкості повітря близько 95м/сек і витраті потоку повітря близько 295мл/сек до ліофілізованої пастилки) визначили фракцію тонкодисперсних часток (%). Індекс дезінтеграції і фракція тонкодисперсних часток (%) представлені в Таблиці 5 для кожного ліофілізованого складу.

Таблиця 5

	Ліофілізований склад	Індекс дезінтеграції	Фракція тонкодисперсних часток (%)
Приклади			
49	Прокатерол-НСІ+4,5мг ізолейцину	0,170	57,2
50	Прокатерол-НСІ+7,5мг ізолейцину	0,156	52,8
51	Прокатерол-НСІ+4,5мг лейцину	0,214	74,0
52	Прокатерол-НСІ+7,5мг лейцину	0,191	58,0
53	Прокатерол-НСІ+4,5мг валіну	0,174	62,0
54	Прокатерол-НСІ+4,5мг фенілананіну	0,237	56,9
55	Прокатерол-НСІ+4,5мг PEG4000	0,152	52,5
56	Прокатерол-НСІ+4,5мг капрату натрію	0,168	51,4
57	Прокатерол-НСІ+4,5мг аланіну	0,023	58,5
58	Прокатерол-НСІ+7,5мг аланіну	0,018	50,7
Порівняльні приклади			
11	Прокатерол-НСІ+4,5мг пулулани	0,0003	0,0
12	Прокатерол-НСІ+7,5мг пулулани	0,0002	0,0
13	Прокатерол-НСІ 40+4,5мг декстран	0,0013	0,0
14	Прокатерол-НСІ+7,5мг декстран 40	0,0010	0,0

Прокатерол-НСІ прокатерол гідрохлориду

Як представлено в Таблиці 5, непорошкові ліофілізовані склади (ліофілізовані пастилки), що мають індекс дезінтеграції 0,0013 або менше (порівняльні приклади 11-14) не розпадалися під впливом повітряного удару, виникаючого при швидкості повітря близько 95м/сек і витраті потоку повітря близько 295мл/сек, незважаючи на те, що непорошкові ліофілізовані склади (ліофілізовані пастилки), що показують індекс дезінтеграції 0,018 або більше (приклади 49-58), легше перетворювалися в тонкодисперсні частки у флаконі під впливом вищезгаданого повітряного удару, що давало можливість виробляти порошкоподібний препарат, придатний для транспульмонарного застосування.

Приклади 59-64

5µг прокатерол гідрохлориду (виробництво Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.) і будь-який з різних носіїв, як показано в Таблиці 6, налили у флакони (діаметр основи 18мм) і додавали дистильовану воду для ін'єкцій так, щоб об'єм вмісту флакону становив 0,5мл, і ліофілізували, використовуючи ліофілізатор з полицями (Lyovac GT-4, виробництва Leybold). Обчислили отриманий індекс дезінтеграції непорошкового (пастилкоподібного) ліофілізованого складу (ліофілізованої пастилки). Потім, як в прикладах 38-48, флакон (діаметр основи 18мм), наповнений отриманим непорошковим ліофілізованим складом, встановили в керований вдихом інгалятор сухого порошку, розроблений таким чином, що калібр каналу 17 потоку введення повітря становить 1,99мм і калібр каналу 16 потоку всмоктування становить 1,99мм. Використовуючи вказаний пристрій, за допомогою подвійного імпінжера (виробництво Corpley, UK) (застосовуючи повітряний удар, виникаючий при швидкості повітря близько 95м/сек і витраті потоку повітря близько 295мл/сек до ліофілізованої пастилки) обчислили фракцію тонкодисперсних часток (%). Індекс дезінтеграції і фракція тонкодисперсних часток (%) представлені в Таблиці 6 для кожного ліофілізованого складу.

Таблиця 6

	Ліофілізований склад	Індекс дезінтеграції	Фракція тонкодисперсних часток (%)
Приклади			
59	Прокатерол-HCl+0,5мг Leu-Val	0,104	74,5
60	Прокатерол-HCl+1,5мг Leu-Val	0,073	63,0
61	Прокатерол-HCl+4,5мг Leu-Val	0,039	53,1
62	Прокатерол-HCl+0,375мг Leu-Phe	0,168	81,9
63	Прокатерол-HCl+0,5мг Leu-Phe	0,222	76,1
64	Прокатерол-HCl+0,75мг Leu-Phe	0,181	79,1

Прокатерол-HCl: прокатерол гідрохлориду, Leu-Val: лейцил-валін, Leu-Phe: лейцил-фенілаланін

Як представлено в Таблиці 6, непорошкові ліофілізовані складу (ліофілізовані пастилки), що показують індекс дезінтеграції 0,039 або більше, легше перетворювалися в тонкодисперсні частки у флаконі під впливом повітряного удару, виникаючого при швидкості повітря близько 95м/сек і витраті потоку повітря близько 295мл/сек, що давало можливість виробляти порошкоподібний препарат, придатний для транспульмонарного застосування.

Приклад 65

5µг прокатерол гідрохлориду (виробництво Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.) і 0,1мг валіну налили у флакони (діаметр основи 23мм) і додавали дистильовану воду для ін'єкцій так, щоб об'єм вмісту флакону становив 0,5мл, і ліофілізували, використовуючи ліофілізатор з полицями (Lyovac GT-4, виробництва Leybold). Обчислили отриманий індекс дезінтеграції непорошкового (пастилкоподібного) ліофілізованого складу (ліофілізованої пастилки). Потім флакон (діаметр основи 23мм), наповнений отриманим непорошковим ліофілізованим складом, встановили в керований вдихом інгалятор сухого порошку, розроблений таким чином, що калібр каналу 17 потоку введення повітря становить 4,01мм і калібр каналу 16 потоку всмоктування становить 4,01мм. Склад безпосередньо викидався в Aerosizer (виробництво Amherst Process Instrument, Inc., USA), оснащений Aerobreather (виробництво Amherst Process Instrument, Inc., USA; умови вимірювання: швидкість дихання: 1л/хв., об'єм вдиху: 0,1 л), який є моделлю штучного легеня, виконаний з можливістю безпосередньо вимірювати розподіл часток, викинутих з флакону, по розміру часток (застосовуючи повітряний удар, виникаючий при швидкості повітря близько 1м/сек і витраті потоку повітря близько 17мл/сек до ліофілізованої пастилки), і обчислили розподіл викинутих тонкодисперсних часток по розміру часток. З розподілу часток по розміру часток визначили серединний масовий аеродинамічний діаметр ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$). Індекс дезінтеграції і серединний масовий аеродинамічний діаметр тонкодисперсних часток, викинутих з інгалятора, представлені в Таблиці 7 для ліофілізованого складу.

Таблиця 7

	Ліофілізований склад	Індекс дезінтеграції	Серединний масовий аеродинамічний діаметр ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$ ММДЦ)
65	Прокатерол-HCl+валін	0,273	1,582±1,552

Прокатерол-HCl: прокатерол гідрохлориду

Як представлено в Таблиці 7, непорошковий ліофілізований склад (ліофілізована пастилка), що показує індекс дезінтеграції 0,273, легко перетворювався в тонкодисперсні частки у флаконі під впливом вищезгаданого повітряного удару, більше того, середній діаметр частки був меншим, ніж 5 мікрон, і, отже, була можливість виробляти порошкоподібний лікарський препарат, придатний для транспульмонарного застосування.

Приклади 66-70

Інсулін (кристали рекомбінантного людського інсуліну, виробництво Biobras, Brazil; відносна активність: 26,4U/мг) (1мг, 2мг), або інсулін і будь-який з різних носіїв, як показано в Таблиці 8, налили у флакони (діаметр основи 18мм) і додавали дистильовану воду для ін'єкцій так, щоб об'єм вмісту флакону становив 0,2мл, і ліофілізували, використовуючи ліофілізатор з полицями (Lyovac GT-4, виробництва Leybold). Обчислили отриманий індекс дезінтеграції непорошкового (пастилкоподібного) ліофілізованого складу (ліофілізованої пастилки). Потім, як в прикладах 38-48, флакон (діаметр основи 18мм), наповнений

отриманим непорошковим ліофілізованим складом, встановили в керований вдихом інгалятор сухого порошку, розроблений таким чином, що калібр каналу 17 потоку введення повітря становить 1,99мм і калібр каналу 16 потоку всмоктування становить 1,99мм. Використовуючи вказаний пристрій, за допомогою подвійного імпульсера (виробництво Copley, UK) (застосовуючи повітряний удар, виникаючий при швидкості повітря близько 95м/сек і витраті потоку повітря близько 295мл/сек до ліофілізованої пастилки) обчислили фракцію тонкодисперсних часток (%). Індекс дезінтеграції і фракція тонкодисперсних часток (%) представлені в Таблиці 8 для кожного ліофілізованого складу.

Таблиця 8

	Ліофілізований склад	Індекс дезінтеграції	Фракція тонкодисперсних часток (%)
66	1мг інсуліну	0,159	75,0
67	1мг інсуліну+1,4мг лейцину	0,145	80,7
68	1мг інсуліну+1,0мг валіну	0,110	79,4
69	2мг інсуліну	0,177	42,4
70	2мг інсуліну+1,4мг лейцину	0,137	65,1

Як можна побачити з Таблиці 8, незалежно, присутній носій чи ні, непорошкові ліофілізовані склади (ліофілізовані пастилки), що показують індекс дезінтеграції 0,110 або більше, легко перетворювалися в тонкодисперсні частки у флаконі під впливом вищезгаданого повітряного удару, що давало можливість виробляти порошкоподібний лікарський препарат, придатний для транспульмонарного застосування.

Приклади 71-75

1мг інсуліну (кристали рекомбінантного людського інсуліну, виробництво Biobras, Brazil; відносна активність: 26,4U/мг) і будь-який з різних носіїв (1,5мг), як показано в Таблиці 9, налили у флакони (діаметр основи 18мм) і додавали дистильовану воду для ін'єкцій так, щоб об'єм вмісту флакону становив 0,5мл, і ліофілізували, використовуючи ліофілізатор з полицями (Lyovac GT-4, виробництво Leybold). Обчислили отриманий індекс дезінтеграції непорошкового (пастилкоподібного) ліофілізованого складу (ліофілізованої пастилки). Потім флакон (діаметр основи 18мм), наповнений отриманим непорошковим ліофілізованим складом, встановили в інгалятор сухого порошку струминного типу (який має сильфон, виконаний з можливістю подавати повітря об'ємом близько 20мл), розроблений таким чином, що калібр каналу потоку введення повітря становить 1,2мм і калібр каналу потоку всмоктування становить 1,8мм, і, як в прикладах 1-37 склад безпосередньо викидався в Aerosizer (виробництво Amherst Process Instrument, Inc., USA), оснащений Aerobreather (виробництва Amherst Process Instrument, Inc., USA; умови вимірювання: швидкість дихання: 60л/хв., об'єм вдиху: 1л) (застосовуючи повітряний удар, виникаючий при швидкості повітря близько 35м/сек і витраті потоку повітря близько 40мл/сек до ліофілізованої пастилки), виміряли розподіл викинутих тонкодисперсних часток по розміру часток і серединний масовий аеродинамічний діаметр ($\mu\text{m}\pm\text{SD}$).

Більше того, як і в прикладах 38-48, флакон (діаметр основи 18мм), наповнений отриманим непорошковим ліофілізованим складом, встановили в керований вдихом інгалятор сухого порошку, розроблений таким чином, що калібр каналу потоку введення повітря становить 1,99мм і калібр каналу потоку всмоктування становить 1,99мм. Використовуючи вказаний пристрій, за допомогою подвійного імпульсера (виробництво Copley, UK) (застосовуючи повітряний удар, виникаючий при швидкості повітря близько 95м/сек і витраті потоку повітря близько 295мл/сек до ліофілізованої пастилки) обчислили фракцію тонкодисперсних часток (%).

Індекс дезінтеграції, серединний масовий аеродинамічний діаметр ($\mu\text{m}\pm\text{SD}$) тонкодисперсних часток, викинутих з інгалятора сухого порошку струминного типу, і фракція (%) тонкодисперсних часток, отримана за допомогою керованого вдихом інгалятора сухого порошку, представлена в Таблиці 9 для кожного ліофілізованого складу.

Таблиця 9

	Ліофілізований склад	Індекс дезінтеграції	Серединний масовий аеродинамічний діаметр ($\mu\text{m}\pm\text{SD}$ MMAД)	Фракція тонкодисперсних часток (%)
71	Інсулін+ізолейцин	0,124	1,759 \pm 1,425	71,1
72	Інсулін+лейцин	0,250	1,954 \pm 1,454	74,1
73	Інсулін+валін	0,124	2,007 \pm 1,438	72,1
74	Інсулін+фенілаланін	0,204	1,872 \pm 1,477	62,0
75	Інсулін+D-манітол	0,160	2,239 \pm 1,435	61,2

Як показано в таблиці 9, непорошкові ліофілізовані склади, що показують індекс дезінтеграції 0,124 або більше, легко перетворювалися в тонкодисперсні частки у флаконі під впливом повітряного удару, виникаючого при швидкості повітря близько 35м/сек і витраті потоку повітря близько 40мл/сек, або повітряного удару, виникаючого при швидкості повітря близько 95м/сек і витраті потоку повітря близько 295мл/сек. Більше того, середній діаметр тонкодисперсних часток, утворених за допомогою повітряного удару, виникаючого при швидкості повітря близько 95м/сек і витраті потоку повітря близько 295мл/сек, складав менше за 5 мікрон, і, отже, була можливість виробляти порошкоподібний лікарський препарат, придатний для транспульмонарного застосування.

Приклад 76

500,000IU γ -інтерферону (IFN- γ) (виробництво Hayashibara Biochemical Laboratories, Inc., Japan, відносна активність: 10,000,000IU/мг) і носій, як показано в Таблиці 10, налили у флакони (діаметр основи 18мм) і додавали дистильовану воду для ін'єкцій так, щоб об'єм вмісту флакону становив 0,5мл, і ліофілізували, використовуючи ліофілізатор з полицями (Lyovac GT-4, виробництво Leybold). Обчислили

отриманий індекс дезінтеграції непорошкового (пастилкоподібного) ліофілізованого складу (ліофілізованої пастилки).

Потім, як в прикладах 1-37, флакон (діаметр основи 18мм), наповнений отриманим непорошковим ліофілізованим складом, встановили в інгалятор сухого порошку струминного типу (який має сильфон, виконаний з можливістю подавати повітря об'ємом близько 20мл), розроблений таким чином, що калібр каналу потоку повітряного струменя становить 1,2мм і калібр каналу потоку всмоктування становить 1,8мм, викид здійснювався безпосередньо в Aerosizer (виробництво Amherst Process Instrument, Inc., USA), оснащений Aerobreather (виробництво Amherst Process Instrument, Inc., USA; умови вимірювання: швидкість дихання: 60л/хв., об'єм вдиху: 1л) (застосовуючи повітряний удар, виникаючий при швидкості повітря близько 35м/сек і витраті потоку повітря близько 40мл/сек до ліофілізованої пастилки), виміряли розподіл викинутих тонкодисперсних часток по розміру часток і обчислили серединний масовий аеродинамічний діаметр ($\mu\text{m}\pm\text{SD}$). Індекс дезінтеграції і серединний масовий аеродинамічний діаметр ($\mu\text{m}\pm\text{SD}$) тонкодисперсних часток, викинутих з інгалятора, представлені в Таблиці 10 для кожного ліофілізованого складу.

Таблиця 10

Ліофілізований склад	Індекс дезінтеграції	Серединний масовий аеродинамічний діаметр ($\mu\text{m}\pm\text{SD}$, MMAD)
76 IFN- γ +1мг Phe+0,3мг Leu+0,2мг Arg-HCl	0,336	1,212 \pm 1,384

Phe: фенілаланін, Leu: лейцин, Arg-HCl: аргініну гідрохлорид

Як можна побачити з Таблиці 10, непорошковий ліофілізований склад (ліофілізована пастилка), що показує індекс дезінтеграції 0,336, легко перетворювався в тонкодисперсні частки у флаконі під впливом повітряного удару, виникаючого при швидкості повітря близько 35 м/сек і витраті потоку повітря близько 40мл/сек, і, більш того, середній діаметр частки склав менше за 5 мікрон, і отже була можливість виробляти порошкоподібний лікарський препарат, придатний для транспульмонарного застосування.

Приклади 77 і 78

10,000,000IU або 2,500,000IU γ -інтерферону (IFN- γ) (виробництво Hayashibara Biochemical Laboratories, Inc., Japan, відносна активність: 10,000,000IU/мг) налили у флакони (діаметр основи 18мм) і додавали дистильовану воду для ін'єкцій так, щоб об'єм вмісту флакону становив 0,5мл, і ліофілізували, використовуючи ліофілізатор з полицями (Lyovac GT-4, виробництва Leybold). Обчислили отриманий індекс дезінтеграції непорошкового (пастилкоподібного) ліофілізованого складу (ліофілізованої пастилки). Потім, як в прикладах 1-37, флакон (діаметр основи 18мм), наповнений отриманим непорошковим ліофілізованим складом, встановили в інгалятор сухого порошку струминного типу (який має сильфон, виконаний з можливістю подавати повітря об'ємом близько 20мл), розроблений таким чином, що калібр каналу потоку повітряного струменя становить 1,2мм і калібр каналу потоку всмоктування становить 1,8мм, і викид здійснювався безпосередньо в Aerosizer (виробництво Amherst Process Instrument, Inc., USA), оснащений Aerobreather (виробництво Amherst Process Instrument, Inc., USA; умови вимірювання: швидкість дихання: 60л/хв., об'єм вдиху: 1л) (застосовуючи повітряний удар, виникаючий при швидкості повітря близько 35м/сек і витраті потоку повітря близько 40мл/сек до ліофілізованої пастилки), виміряли розподіл викинутих тонкодисперсних часток по розміру часток і обчислили серединний масовий аеродинамічний діаметр ($\mu\text{m}\pm\text{SD}$). Індекс дезінтеграції і серединний масовий аеродинамічний діаметр ($\mu\text{m}\pm\text{SD}$) тонкодисперсних часток, викинутих з інгалятора, представлені в Таблиці 11 для кожного ліофілізованого складу.

Таблиця 11

	Ліофілізований склад	Індекс дезінтеграції	Серединний масовий аеродинамічний діаметр ($\mu\text{m}\pm\text{SD}$, MMAD)
77	10,000,000IU IFN- γ	0,206	2,355 \pm 1,439
78	2,500,000IU IFN- γ	0,160	2,244 \pm 1,514

Як показано в таблиці 11, незважаючи на відсутність носія, непорошкові ліофілізовані склади (ліофілізовані пастилки), що показують індекс дезінтеграції 0,160 або більше, легко перетворювалися в тонкодисперсні частки у флаконі під впливом повітряного удару, і, більше того, середній діаметр частки склав менше за 5 мікрон, і, отже, була можливість виробляти порошкоподібний лікарський препарат, придатний для транспульмонарного застосування.

Приклади 79-83

28 μg pUC19 ДНК (2686 bp, виробництво Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd., що далі в цьому описі згадується як "pUC19 ДНК"), яка є плазмідною ДНК, і 2,0мг будь-якого з різних носіїв, як показано в таблиці 12, налили у флакони (діаметр основи 18мм) і додавали дистильовану воду для ін'єкцій так, щоб об'єм вмісту флакону становив 0,5мл, і ліофілізували, використовуючи ліофілізатор з полицями (Lyovac GT-4, виробництва Leybold). Обчислили отриманий індекс дезінтеграції непорошкового (пастилкоподібного) ліофілізованого складу (ліофілізованої пастилки). Потім, як в прикладах 71-78, флакон (діаметр основи 18мм), наповнений отриманим непорошковим ліофілізованим складом, встановили в інгалятор сухого порошку струминного типу (який має сильфон, виконаний з можливістю подавати повітря об'ємом близько 50мл), розроблений таким чином, що калібр каналу потоку повітряного струменя становить 1,2мм і калібр каналу потоку всмоктування становить 1,8мм, і викидання здійснювалося безпосередньо в Aerosizer (виробництво Amherst Process Instrument, Inc., USA), оснащений Aerobreather (виробництво Amherst Process Instrument, Inc., USA; умови вимірювання: швидкість дихання: 60л/хв., об'єм вдиху: 1л) (застосовуючи повітряний удар, виникаючий при швидкості повітря близько 89м/сек і витраті потоку повітря

близько 100мл/сек до ліофілізованої пастилки), виміряли розподіл викинутих тонкодисперсних часток по розміру часток і обчислили серединний масовий аеродинамічний діаметр ($\mu\text{m}\pm\text{SD}$). Індекс дезінтеграції і серединний масовий аеродинамічний діаметр ($\mu\text{m}\pm\text{SD}$) тонкодисперсних часток, викинутих з інгалятора, представлені в Таблиці 12 для кожного ліофілізованого складу.

Таблиця 12

	Ліофілізований склад	Індекс дезінтеграції	Серединний масовий аеродинамічний діаметр ($\mu\text{m}\pm\text{SD}$, MMAD)
79	PUC19 ДНК+ізолейцин	0,103	2,168 \pm 1,586
80	PUC19 ДНК+лейцин	0,096	1,603 \pm 1,580
81	PUC19 ДНК+валін	0,110	1,789 \pm 1,486
82	PUC19 ДНК+фенілаланін	0,149	1,375 \pm 1,545
83	PUC19 ДНК+D-манітол	0,126	1,969 \pm 1,503

Як показано в таблиці 12, непорошкові ліофілізовані склади (ліофілізовані пастилки), що показують індекс дезінтеграції 0,096 або більше, легко перетворювалися в тонкодисперсні частки у флаконі під впливом повітряного удару, виникаючого при швидкості повітря близько 89м/сек і витраті потоку повітря близько 100мл/сек, і, більш того середній діаметр частки склав менше за 5 мікрон, і, отже, була можливість виробляти порошкоподібний лікарський препарат, придатний для транспульмонарного застосування.

Приклади 84-87

100 μg антитіла до інтерлейкіну-1 β (антитіло до IL-інтерлейкіну-1 β) (виробництво Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd., Japan) і 2,0мг будь-якого з різних носіїв, як показано в таблиці 13, налили у флакони (діаметр основи 18мм) і додавали дистильовану воду для ін'єкцій так, щоб об'єм вмісту флакону становив 0,5мл, і ліофілізували, використовуючи ліофілізатор з полицями (Lyovac GT-4, виробництва Leybold). Обчислили отриманий індекс дезінтеграції непорошкового (пастилкоподібного) ліофілізованого складу (ліофілізованої пастилки). Потім, флакон (діаметр основи 18мм), наповнений отриманим непорошковим ліофілізованим складом, встановили в інгалятор сухого порошку струминного типу (який має сильфон, виконаний з можливістю подавати повітря об'ємом близько 20мл), розроблений таким чином, що калібр каналу потоку повітряного струменя становить 1,2мм і калібр каналу потоку всмоктування становить 1,8мм, і викидання здійснювалося безпосередньо в Aerosizer (виробництво Amherst Process Instrument, Inc., USA), оснащений Aerobreather (виробництво Amherst Process Instrument, Inc., USA; умови вимірювання: швидкість дихання: 60л/хв., об'єм вдиху: 1л) (застосовуючи повітряний удар, виникаючий при швидкості повітря близько 35м/сек і витраті потоку повітря близько 40мл/сек до ліофілізованої пастилки), виміряли розподіл викинутих тонкодисперсних часток по розміру часток і обчислили серединний масовий аеродинамічний діаметр ($\mu\text{m}\pm\text{SD}$). Індекс дезінтеграції і серединний масовий аеродинамічний діаметр ($\mu\text{m}\pm\text{SD}$) тонкодисперсних часток, викинутих з інгалятора, представлені в Таблиці 13 для кожного ліофілізованого складу.

Таблиця 13

	Ліофілізований склад	Індекс дезінтеграції	Серединний масовий аеродинамічний діаметр ($\mu\text{m}\pm\text{SD}$, MMAD)
84	Антитіло проти IL-1 β +Ile	0,272	1,668 \pm 1,434
85	Антитіло проти IL-1 β +Leu	0,195	1,681 \pm 1,404
86	Антитіло проти IL-1 β +Val	0,277	1,890 \pm 1,392
87	Антитіло проти IL-1 β +Phe	0,358	1,462 \pm 1,396

Ile: ізолейцин, Leu: лейцин, Val: валін, Phe: фенілаланін

Кожний з ліофілізованих складів в момент ліофілізації являв собою непорошкову пастилкоподібну масу (ліофілізовану пастилку). Як можна побачити з таблиці 13, непорошкові ліофілізовані пастилки, які показали індекс дезінтеграції 0,195 або більше, легко розпадалися за допомогою повітряного удару, виникаючого при швидкості повітря близько 35м/сек і витраті потоку повітря близько 40мл/сек, утворюючи серединний масовий аеродинамічний діаметр менше за 5 мікрон, тобто утворюючи порошкоподібний лікарський препарат, придатний для транспульмонарного застосування.

Приклади 88-91

100 μg антитіла до інтерлейкіну-1 α (антитіло до IL-інтерлейкіну-1 α) (виробництво Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd., Japan) і 2,0мг будь-якого з різних носіїв, як показано в таблиці 14, налили у флакони (діаметр основи 18мм) і додавали дистильовану воду для ін'єкцій так, щоб об'єм вмісту флакону становив 0,5мл, і ліофілізували, використовуючи ліофілізатор з полицями (Lyovac GT-4, виробництва Leybold). Обчислили отриманий індекс дезінтеграції непорошкового (пастилкоподібного) ліофілізованого складу (ліофілізованої пастилки). Потім, флакон (діаметр основи 18мм), наповнений отриманим непорошковим ліофілізованим складом, встановили в інгалятор сухого порошку струминного типу (який має сильфон, виконаний з можливістю подавати повітря об'ємом близько 20мл), розроблений таким чином, що калібр каналу потоку повітряного струменя становить 1,2мм і калібр каналу потоку всмоктування становить 1,8мм, і, як в прикладах 84-87, повітряний удар, виникаючий при швидкості повітря близько 35м/сек і витраті потоку повітря близько 40мл/сек застосували до ліофілізованої пастилки, виміряли розподіл викинутих тонкодисперсних часток по розміру часток і обчислили серединний масовий аеродинамічний діаметр ($\mu\text{m}\pm\text{SD}$). Індекс дезінтеграції і серединний масовий аеродинамічний діаметр ($\mu\text{m}\pm\text{SD}$) тонкодисперсних часток, викинутих з інгалятора, представлені в Таблиці 14 для кожного ліофілізованого складу.

Таблиця 14

	Ліофілізований склад	Індекс дезінтеграції	Серединний масовий аеродинамічний діаметр ($\mu\text{m}\pm\text{SD}$, MMAD)
88	Антитіло проти IL-1 α +Ile	0,253	1,515 \pm 1,433
89	Антитіло проти IL-1 α +Leu	0,204	1,787 \pm 1,435
90	Антитіло проти IL-1 α +Val	0,257	1,957 \pm 1,393
91	Антитіло проти IL-1 α +Phe	0,258	1,707 \pm 1,426

Ile: ізолейцин, Leu: лейцин, Val: валін, Phe: фенілаланін

Кожний з ліофілізованих складів в момент ліофілізації являв собою непорошкову пастилкоподібну масу (ліофілізовану пастилку). Як видно з таблиці 14, непорошкові ліофілізовані пастилки, що показують індекс дезінтеграції 0,204 або більше, легко розпадалися під впливом повітряного удару, виникаючого при швидкості повітря близько 35м/сек і витраті потоку повітря близько 40мл/сек, утворюючи серединний масовий аеродинамічний діаметр менше за 5 мікрон, тобто утворюючи порошкоподібний лікарський препарат, придатний для транспульмонарного застосування.

Приклади 92-95

10 μg кальцитоніну (виробництво Sigma, USA) і 2,0мг будь-якого з різних носіїв, як показано в таблиці 15, налили у флакони (діаметр основи 18мм) і додавали дистильовану воду для ін'єкцій так, щоб об'єм вмісту флакону становив 0,5мл, і ліофілізували, використовуючи ліофілізатор з полицями (Lyovac GT-4, виробництва Leybold). Обчислили отриманий індекс дезінтеграції непорошкового (пастилкоподібного) ліофілізованого складу (ліофілізованої пастилки). Потім, флакон (діаметр основи 18мм), наповнений отриманим непорошковим ліофілізованим складом, встановили в інгалятор сухого порошку струминного типу (який має сильфон, виконаний з можливістю подавати повітря об'ємом близько 20мл), розроблений таким чином, що калібр каналу потоку повітряного струменя становить 1,2мм і калібр каналу потоку всмоктування становить 1,8мм, і, як в прикладах 84-87, повітряний удар, виникаючий при швидкості повітря близько 35м/сек і витраті потоку повітря близько 40мл/сек застосували до ліофілізованої пастилки, виміряли розподіл часток по розміру викинутих тонкодисперсних часток і обчислили серединний масовий аеродинамічний діаметр ($\mu\text{m}\pm\text{SD}$). Індекс дезінтеграції і серединний масовий аеродинамічний діаметр ($\mu\text{m}\pm\text{SD}$) тонкодисперсних часток, викинутих з інгалятора, представлені в Таблиці 15 для кожного ліофілізованого складу.

Таблиця 15

	Ліофілізований склад	Індекс дезінтеграції	Серединний масовий аеродинамічний діаметр ($\mu\text{m}\pm\text{SD}$, MMAD)
92	Кальцитонін+ізолейцин	0,209	1,531 \pm 1,457
93	Кальцитонін+лейцин	0,273	1,699 \pm 1,434
94	Кальцитонін+валін	0,248	1,421 \pm 1,466
95	Кальцитонін+фенілаланін	0,150	1,653 \pm 1,408

Кожний з ліофілізованих складів в момент ліофілізації являв собою непорошкову пастилкоподібну масу (ліофілізовану пастилку). Як можна побачити з таблиці 15, непорошкові ліофілізовані пастилки, що показують індекс дезінтеграції 0,150 або більше, легко розпадалися за допомогою повітряного удару, виникаючого при швидкості повітря близько 35м/сек і витраті потоку повітря близько 40мл/сек, утворюючи серединний масовий аеродинамічний діаметр менше за 5 мікрон, тобто утворюючи порошкоподібний лікарський препарат, придатний для транспульмонарного застосування.

Приклади 96-100

12 μg еритропоетину (виробництво Wako Pure Chemical Industries, Ltd., Japan) і 2,0мг будь-якого з різних носіїв, як показано в таблиці 16, налили у флакони (діаметр основи 18мм) і додавали дистильовану воду для ін'єкцій так, щоб об'єм вмісту флакону становив 0,5мл, і ліофілізували, використовуючи ліофілізатор з полицями (Lyovac GT-4, виробництва Leybold). Обчислили отриманий індекс дезінтеграції непорошкового (пастилкоподібного) ліофілізованого складу (ліофілізованої пастилки). Потім, флакон (діаметр основи 18мм), наповнений отриманим непорошковим ліофілізованим складом, встановили в інгалятор сухого порошку струминного типу (який має сильфон, виконаний з можливістю подавати повітря об'ємом близько 20мл), розроблений таким чином, що калібр каналу потоку повітряного струменя становить 1,2мм і калібр каналу потоку всмоктування становить 1,8мм, і, як в прикладах 84-87, повітряний удар, виникаючий при швидкості повітря близько 35м/сек і витраті потоку повітря близько 40мл/сек застосували до ліофілізованої пастилки, виміряли розподіл викинутих тонкодисперсних часток по розміру часток і обчислили серединний масовий аеродинамічний діаметр ($\mu\text{m}\pm\text{SD}$). Індекс дезінтеграції і серединний масовий аеродинамічний діаметр ($\mu\text{m}\pm\text{SD}$) тонкодисперсних часток, викинутих з інгалятора, представлені в Таблиці 16 для кожного ліофілізованого складу.

Таблиця 16

	Ліофілізований склад	Індекс дезінтеграції	Серединний масовий аеродинамічний діаметр ($\mu\text{m}\pm\text{SD}$, MMAD)
96	Еритропоетин+ізолейцин	0,287	1,214 \pm 1,396
97	Еритропоетин+лейцин	0,213	1,833 \pm 1,429
98	Еритропоетин+валін	0,254	1,670 \pm 1,444

99	Еритропоетин+фенілаланін	0,309	1,923±1,447
100	Кальцитонін+D-манітол	0,155	1,795±1,412

Кожний з ліофілізованих складів в момент ліофілізації являв собою непорошкову пастилкоподібну масу (ліофілізовану пастилку). Як можна побачити з таблиці 16, непорошкові ліофілізовані пастилки, що показують індекс дезінтеграції 0,155 або більше, легко розпадалися під впливом повітряного удару, виникаючого внаслідок швидкості повітря близько 35м/сек і витраті потоку повітря близько 40мл/сек, утворюючи серединний масовий аеродинамічний діаметр менше за 5 мікрон, тобто утворюючи порошкоподібний препарат, придатний для транспульмонарного застосування.

Приклад 101

20μг гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора (G-CSF) (виробництво Evermore Bio, China) і 2,5мг D-манітолу налили у флакони (діаметр основи 18мм) і додавали дистильовану воду для ін'єкцій так, щоб об'єм вмісту флакону становив 0,5мл, і ліофілізували, використовуючи ліофілізатор з полицями (Lyovac GT-4, виробництво Leybold). Обчислили отриманий індекс дезінтеграції непорошкового (пастилкоподібного) ліофілізованого складу (ліофілізованої пастилки). Потім, флакон (діаметр основи 18мм), наповнений отриманим непорошковим ліофілізованим складом, встановили в інгалятор сухого порошку струминного типу (який має сильфон, виконаний з можливістю подавати повітря об'ємом близько 20мл), розроблений таким чином, що калібр каналу потоку повітряного струменя становить 1,2мм і калібр каналу потоку всмоктування становить 1,8мм, і, як в прикладах 84-87, повітряний удар, виникаючий при швидкості повітря близько 35м/сек і витраті потоку повітря близько 40мл/сек застосували до ліофілізованої пастилки, виміряли розподіл викинутих тонкодисперсних часток по розміру часток і обчислили серединний масовий аеродинамічний діаметр ($\mu\text{m}\pm\text{SD}$). Індекс дезінтеграції і серединний масовий аеродинамічний діаметр ($\mu\text{m}\pm\text{SD}$) тонкодисперсних часток, викинутих з інгалятора, представлені в Таблиці 17 для ліофілізованого складу.

Таблиця 17

	Ліофілізований склад	Індекс дезінтеграції	Серединний масовий аеродинамічний діаметр ($\mu\text{m}\pm\text{SD}$, MMAD)
101	G-CSF+D-манітол	0,049	1,795±1,412

Ліофілізований склад в момент ліофілізації являв собою непорошкову пастилкоподібну масу (ліофілізовану пастилку). Як можна побачити з таблиці 17, непорошкова ліофілізована пастилка, що показує індекс дезінтеграції 0,049, легко розпадалася під впливом повітряного удару, виникаючого при швидкості повітря близько 35м/сек і витраті потоку повітря близько 40мл/сек, утворюючи серединний масовий аеродинамічний діаметр менше за 5 мікрон, тобто утворюючи порошкоподібний лікарський препарат, придатний для транспульмонарного застосування.

Приклади 102-104

100μг гормону росту (виробництво Wako Pure Chemical Industries, Ltd., Japan) і будь-якого з різних носіїв, як показано в таблиці 18, налили у флакони (діаметр основи 18мм) і додавали дистильовану воду для ін'єкцій так, щоб об'єм вмісту флакону становив 0,5мл, і ліофілізували, використовуючи ліофілізатор з полицями (Lyovac GT-4, виробництва Leybold). Обчислили отриманий індекс дезінтеграції непорошкового (пастилкоподібного) ліофілізованого складу (ліофілізованої пастилки). Потім, флакон (діаметр основи 18мм), наповнений отриманим непорошковим ліофілізованим складом, встановили в інгалятор сухого порошку струминного типу (який має сильфон, виконаний з можливістю подавати повітря об'ємом близько 20мл), розроблений таким чином, що калібр каналу потоку повітряного струменя становить 1,2мм і калібр каналу потоку всмоктування становить 1,8мм, і, як в прикладах 84-87, повітряний удар, виникаючий при швидкості повітря близько 35м/сек і витраті потоку повітря близько 40мл/сек застосували до ліофілізованої пастилки, виміряли розподіл викинутих тонкодисперсних часток по розміру часток і обчислили серединний масовий аеродинамічний діаметр ($\mu\text{m}\pm\text{SD}$). Індекс дезінтеграції і серединний масовий аеродинамічний діаметр ($\mu\text{m}\pm\text{SD}$) тонкодисперсних часток, викинутих з інгалятора, представлені в Таблиці 18 для кожного ліофілізованого складу.

Таблиця 18

	Ліофілізований склад	Індекс дезінтеграції	Серединний масовий аеродинамічний діаметр ($\mu\text{m}\pm\text{SD}$, MMAD)
102	GH+1,5мг Ile+0,1мг манітолу+0,02мг Gly	0,250	1,626±1,473
103	GH+1,5мг Val 4-0,1мг манітолу+0,02мг Gly	0,270	1,675±1,461
104	GH+1,5мг Phe+0,1мг манітолу+0,02мг Gly	0,362	1,286±1,375

GH: гормон росту, Ile: ізолейцин, Val: валін, Gly: гліцин, манітол: D-манітол, Phe: фенілаланін

Кожний з ліофілізованих складів в момент ліофілізації являв собою непорошкову пастилкоподібну масу (ліофілізовану пастилку). Як можна побачити з таблиці 18, непорошкові ліофілізовані пастилки, що показують індекс дезінтеграції 0,250 або більше, легко розпадалися за допомогою повітряного удару, виникаючого при швидкості повітря близько 35м/сек і витраті потоку повітря близько 40мл/сек, утворюючи серединний масовий аеродинамічний діаметр менше за 5 мікрон, тобто утворюючи порошкоподібний лікарський препарат, придатний для транспульмонарного застосування.

Приклади 105-107

1мг дезоксирибонуклеази (ДНК-аза) (виробництво Sigma, USA) і 2мг будь-якого з різних носіїв, як показано в таблиці 19, налили у флакони (діаметр основи 18мм) і додавали дистильовану воду для ін'єкцій

так, щоб об'єм вмісту флакону становив 0,5мл, і ліофілізували, використовуючи ліофілізатор з полицями (Lyovac GT-4, виробництво Leybold). Обчислили отриманий індекс дезінтеграції непорошкового (пастилкоподібного) ліофілізованого складу (ліофілізованої пастилки). Потім, флакон (діаметр основи 18мм), наповнений отриманим непорошковим ліофілізованим складом, встановили в інгалятор сухого порошку струминного типу (який має сильфон, виконаний з можливістю подавати повітря об'ємом близько 20мл), розроблений таким чином, що калібр каналу потоку повітряного струменя становить 1,2мм і калібр каналу потоку всмоктування становить 1,8мм, і, як в прикладах 84-87, повітряний удар, виникаючий при швидкості повітря близько 35м/сек і витраті потоку повітря близько 40мл/сек застосували до ліофілізованої пастилки, виміряли розподіл викинутих тонкодисперсних часток по розміру часток і обчислили серединний масовий аеродинамічний діаметр ($\mu\text{m}\pm\text{SD}$). Індекс дезінтеграції і серединний масовий аеродинамічний діаметр ($\mu\text{m}\pm\text{SD}$) тонкодисперсних часток, викинутих з інгалятора, представлені в Таблиці 19 для кожного ліофілізованого складу

Таблиця 19

	Ліофілізований склад	Індекс дезінтеграції	Серединний масовий аеродинамічний діаметр ($\mu\text{m}\pm\text{SD}$, MMAD)
105	Dnase+ізолейцин	0,142	1,737 \pm 1,452
106	Dnase+валін	0,209	2,014 \pm 1,449
107	Dnase+фенілаланін	0,078	2,425 \pm 1,462

Кожний з ліофілізованих складів в момент ліофілізації являв собою непорошкову пастилкоподібну масу (ліофілізовану пастилку). Як можна побачити з таблиці 19, непорошкові ліофілізовані пастилки, що показують індекс дезінтеграції 0,078 або більше, легко розпадалися за допомогою повітряного удару, виникаючого внаслідок швидкості повітря близько 35м/сек і витраті потоку повітря близько 40мл/сек, утворюючи серединний масовий аеродинамічний діаметр менше за 5 мікрон, тобто утворюючи порошкоподібний лікарський препарат, придатний для транспульмонарного застосування.

Приклади 108 і 109

10мг паратироїдного гормону (PTH) (виробництво Sigma, USA) і 2мг будь-якого з різних носіїв, як показано в таблиці 20, налили у флакони (діаметр основи 18мм) і додавали дистильовану воду для ін'єкцій так, щоб об'єм вмісту флакону становив 0,5мл, і ліофілізували, використовуючи ліофілізатор з полицями (Lyovac GT-4, виробництва Leybold). Обчислили отриманий індекс дезінтеграції непорошкового (пастилкоподібного) ліофілізованого складу (ліофілізованої пастилки). Потім, флакон (діаметр основи 18мм), наповнений отриманим непорошковим ліофілізованим складом, встановили в інгалятор сухого порошку струминного типу (який має сильфон, виконаний з можливістю подавати повітря об'ємом близько 20мл), розроблений таким чином, що калібр каналу потоку повітряного струменя становить 1,2мм і калібр каналу потоку всмоктування становить 1,8мм, і, як в прикладах 84-87, повітряний удар, виникаючий при швидкості повітря близько 35м/сек і витраті потоку повітря близько 40мл/сек застосували до ліофілізованої пастилки, виміряли розподіл викинутих тонкодисперсних часток по розміру часток і обчислили серединний масовий аеродинамічний діаметр ($\mu\text{m}\pm\text{SD}$). Індекс дезінтеграції і серединний масовий аеродинамічний діаметр ($\mu\text{m}\pm\text{SD}$) тонкодисперсних часток, викинутих з інгалятора, представлені в Таблиці 20 для кожного ліофілізованого складу.

Таблиця 20

	Ліофілізований склад	Індекс дезінтеграції	Серединний масовий аеродинамічний діаметр ($\mu\text{m}\pm\text{SD}$, MMAD)
108	PTH+фенілаланін	0,273	1,090 \pm 1,346
109	PTH+D-манітол	0,234	1,603 \pm 1,504

Кожний з ліофілізованих складів в момент ліофілізації являв собою непорошкову пастилкоподібну масу (ліофілізовану пастилку). Як можна побачити з таблиці 20, непорошкові ліофілізовані пастилки, що показують індекс дезінтеграції 0,234 або більше, легко розпадалися під впливом повітряного удару, виникаючого при швидкості повітря близько 35м/сек і витраті потоку повітря близько 40мл/сек, утворюючи серединний масовий аеродинамічний діаметр менше за 5 мікрон, тобто утворюючи порошкоподібний лікарський препарат, придатний для транспульмонарного застосування.

Приклад 110

100 μg лейпроліду (виробництво Sigma, USA) і 2мг фенілаланіну налили у флакони (діаметр основи 18мм) і додавали дистильовану воду для ін'єкцій так, щоб об'єм вмісту флакону становив 0,5мл, і ліофілізували, використовуючи ліофілізатор з полицями (Lyovac GT-4, виробництва Leybold). Обчислили отриманий індекс дезінтеграції непорошкового (пастилкоподібного) ліофілізованого складу (ліофілізованої пастилки). Потім, флакон (діаметр основи 18мм), наповнений отриманим непорошковим ліофілізованим складом, встановили в інгалятор сухого порошку струминного типу (який має сильфон, виконаний з можливістю подавати повітря об'ємом близько 20мл), розроблений таким чином, що калібр каналу потоку повітряного струменя становить 1,2мм і калібр каналу потоку всмоктування становить 1,8мм, і, як в прикладах 84-87, повітряний удар, виникаючий при швидкості повітря близько 35м/сек і витраті потоку повітря близько 40мл/сек застосували до ліофілізованої пастилки, виміряли розподіл викинутих тонкодисперсних часток по розміру часток і обчислили серединний масовий аеродинамічний діаметр ($\mu\text{m}\pm\text{SD}$). Індекс дезінтеграції і серединний масовий аеродинамічний діаметр ($\mu\text{m}\pm\text{SD}$) тонкодисперсних часток, викинутих з інгалятора, представлені в Таблиці 21 для ліофілізованого складу.

Таблиця 21

	Ліофілізований склад	Індекс дезінтеграції	Серединний масовий аеродинамічний діаметр ($\mu\text{т}\pm 30$, MMAD)
110	лейпролід+Phe	0,358	1,115 \pm 1,350

Phe: фенілаланін

Ліофілізований склад в момент ліофілізації являв собою непорошкову пастилкоподібну масу (ліофілізовану пастилку). Як можна побачити з таблиці 21, непорошкова ліофілізована пастилка, що показує індекс дезінтеграції 0,0358, легко розпадалася під впливом повітряного удару, виникаючого при швидкості повітря близько 35м/сек і витраті потоку повітря близько 40мл/сек, утворюючи серединний масовий аеродинамічний діаметр менше за 5 мікрон, тобто утворюючи порошкоподібний лікарський препарат, придатний для транспульмонарного застосування.

Згідно з системою для інгаляції сухим порошком для транспульмонарного застосування даного винаходу ліофілізований склад може перетворюватися в тонкодисперсні частки з розміром, необхідним для потрапляння в легені, і, крім цього, можливе застосування тонкодисперсних часток в легені шляхом інгаляції. Таким чином, згідно з системою інгаляції сухим порошком для транспульмонарного застосування даного винаходу, ліофілізований склад, приготований в непорошковому вигляді може перетворюватися в тонкодисперсні частки в момент використання (в момент застосування), і, в той же самий час, застосовуватися за допомогою інгаляції, і, отже, відпадає необхідність в спеціальній операції перетворення лікарського препарату в тонкодисперсні частки. Отже, в системі для інгаляції сухим порошком для транспульмонарного застосування (система приготування) даного винаходу відсутній ризик втрати під час виробничого процесу (деактивація ліків або втрати, що нагромаджуються в процесі операції наповнення) або втрати під час зберігання (наприклад, дезактивація ліків внаслідок зберігання в формі тонкодисперсних часток), або забруднення домішками під час процесу виробництва; таким чином, може застосовуватися стійко необхідна постійна кількість. Це є корисним, зокрема, з лікарськими препаратами, що мають як активний інгредієнт звичайну фармакологічно активна речовину, яка дорого коштує таку, як протеїн або пептид.

Частка ефективних часток (фракція тонкодисперсних часток), яка досягається в системі для інгаляції сухим порошком для транспульмонарного застосування даного винаходу становить, щонайменше, 10%, і може бути збільшена, щонайменше, до 20%, щонайменше, 25%, щонайменше, 30% або, щонайменше, 35%. У патенті США №6,153,224 вказується, що у багатьох інгаляторів сухого порошку даного рівня техніки, частка активного інгредієнта (часток), який осів в нижній частині легенів, складає тільки близько 10% від кількості активного інгредієнта, який вдихається. Крім цього, в нерозглянутій заявці на патент, Японія, №2001-151673 вказується, що кількість лікарського препарату для інгаляції, який досяг легенів (частка, що досягла легеня) звичайно складає близько 10% ліків, вивільнених з лікарського препарату. Отже, система інгаляції сухим порошком даного винаходу є корисною тим, що вона здатна досягати більш високої частки ефективних часток (фракції тонкодисперсних часток), ніж лікарські препарати для інгаляції сухим порошком даного рівня техніки.

Згідно з ліофілізованим складом і інгалятором сухого порошку струминного типу даного винаходу, ліофілізований склад може бути перетворений в тонкодисперсні частки всього лише за допомогою введення струменя повітря у флакон з каналу потоку повітряного струменя, використовуючи засіб стиснення і подачі повітря і, таким чином, застосовуючи слабкий повітряний удар до ліофілізованого складу. Таким чином, перетворення в тонкодисперсні частки може здійснюватися в момент використання інгалятора сухого порошку простої конструкції і, крім цього, простого в застосуванні. Крім цього, оскільки інгалятор сухого порошку має просту структуру, він може вироблятися при низькій вартості виробництва, і, отже, можливе його широке поширення.

Крім цього, згідно з інгалятором сухого порошку струминного типу за допомогою регулювання швидкості стиснення засобу збільшення тиску повітря, наприклад, такого як сильфон, кількість всмоктуваного аерозолі (порошкоподібного лікарського препарату) може регулюватися відповідно до дихальної здатності користувача. Більше того, при застосуванні одного інтегрованого вузла голки, операція проколу пробки флакону вузлом голки стає простою.

Крім цього, згідно з керованим вдихом інгалятором сухого порошку ліофілізований склад може бути перетворений в аерозоль (перетворений в тонкодисперсні частки) під дією повітряного удару, що генерується тиском, який створюється при вдиху користувачем і, отже, перетворення в тонкодисперсні частки і застосування в легені ліофілізованого складу може здійснюватися в момент вдиху користувача, і, таким чином, можна чекати, що ліки будуть застосовуватися з постійними порціями і без втрат. Крім цього, не є необхідними окремі особливі операції для перетворення в аерозоль (перетворення в тонкодисперсні частки), отже, обслуговування пристрою спрощується. Крім цього, як і в інгаляторі струминного типу, при використанні одного інтегрованого вузла голки операція проколу еластичної пробки отвору флакону вузлом голки стає простою.

Згідно з інгалятором сухого порошку даного винаходу за допомогою проколу пробки флакону вістрям вузла голки, що має канал потоку всмоктування і канал потоку введення повітря, і подальшого всмоктування повітря у флакон через порт всмоктування завдяки тиску, який створюється при вдиху користувача (пацієнта), повітря втікає у флакон з каналу потоку введення повітря вузла голки, завдаючи тим самим повітряного удару по ліофілізованому складу, і ліофілізований склад, перетворений в порошок, може всмоктуватися з флакону.

Крім цього, у випадку інгалятора сухого порошку даного винаходу, розкритого у варіанті 4 здійснення винаходу, виявляються нижченаведені ефекти.

Для застосування ефективного повітряного удару до ліофілізованого складу і всмоктування з флакону порошкоподібного ліофілізованого складу, перетвореного в тонкодисперсні частки, площі перерізу каналу потоку всмоктування і каналу потоку введення повітря повинні бути великими, і, отже, діаметр вузла голки

повинен бути великим.

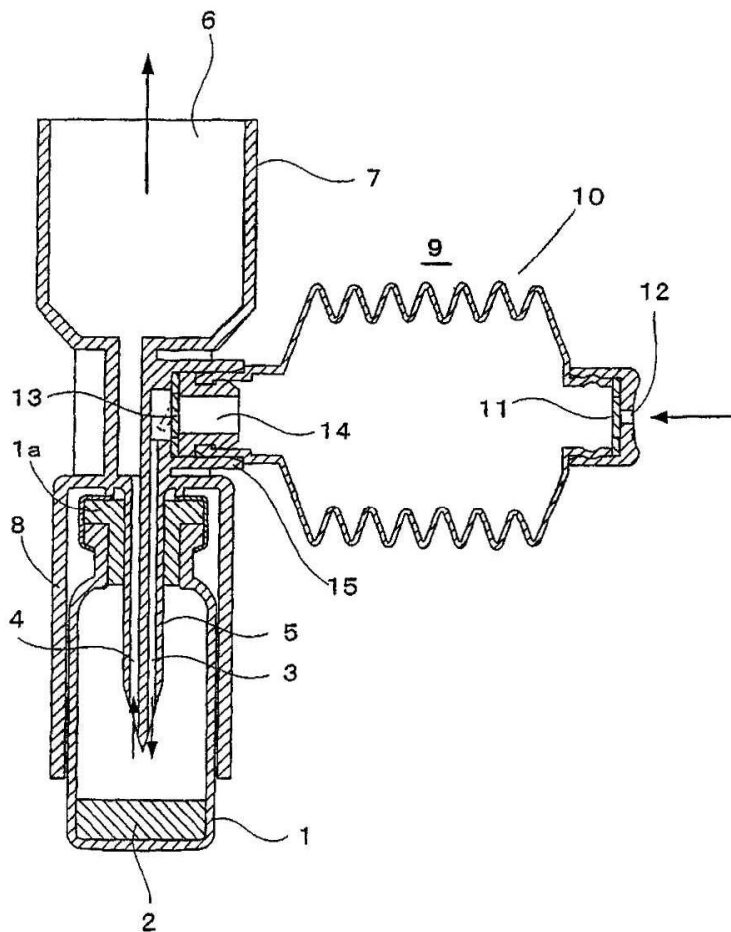
Однак, у випадку проколу пробки вузлом голки, що має великий діаметр, необхідно надійно втримувати флакон, і в цьому положенні просувати флакон уперед до вістря голки без відхилення в бік від осі вузла голки, і притискувати пробку до вістря голки з великою силою.

Як описано вище, інгалятор сухого порошку даного винаходу має вузол фіксації, який втримує флакон, напрямний вузол вузла фіксації і робочу частину вузла фіксації, що має механічний вузол і робочий елемент, який приводить в дію механічний вузол. Таким чином, при утриманні флакону вузлом фіксації руху флакону вздовж осі вузла голки слідує напрямному вузлу в напрямі до вістря голки, і діючи робочим елементом, можливо проколоти вузлом голки пробку флакону, використовуючи відносно невелике зусилля.

У цьому випадку згідно з інгалятором сухого порошку даного винаходу пробка флакону може бути проколена вузлом голки легко і надійно.

Крім цього, якщо застосовується виконання, в якому корпус виготовляється у вигляді циліндра, отвір всмоктування формується у верхній частині корпусу, в корпусі формується камера корпусу для флакону, вузол голки розташовується в корпусі таким чином, щоб вістря голки було направлене до камери корпусу, порт введення для введення зовнішнього повітря, який пов'язаний з каналом потоку введення повітря вузла голки, передбачений в стінці корпусу, і вузол фіксації рухається уперед і назад в напрямі осі корпусу в камері корпусу, використовуючи робочий вузол фіксатора, то інгалятору сухого порошку може бути надана форма олівця, що дає легкість застосування, і зручність внаслідок портативності.

Більше того, якщо застосовується виконання, в якому корпус формується з основного корпусу, що має порт видалення/вставки для флакону в позиції, в якій вузол фіксації відсунутий назад, і кришки для порту видалення/вставки, яка зв'язується з основним корпусом за допомогою шарніра, робочий вузол фіксатора має механічний вузол, який рухає вузол фіксації уперед, коли кришка опускається і порт видалення/вставки закривається, і рухає вузол фіксації назад, коли кришка підіймається і порт видалення/вставки відкривається, і кришка використовується як робочий елемент механічного вузла, то механічний вузол робочого вузла фіксатора може бути спрощений, що відіб'ється на ціні виробництва. Крім цього, порт видалення/вставки флакону може закриватися в той самий момент, коли проколюється пробка флакону вістря голки, і отже, використання пристрою стає простішим.



Фиг. 1

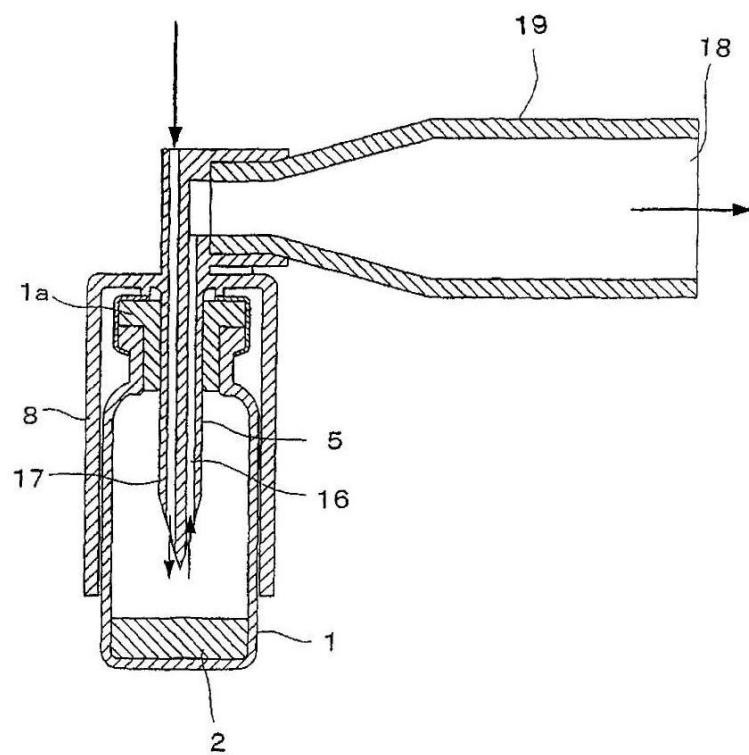


Fig. 2

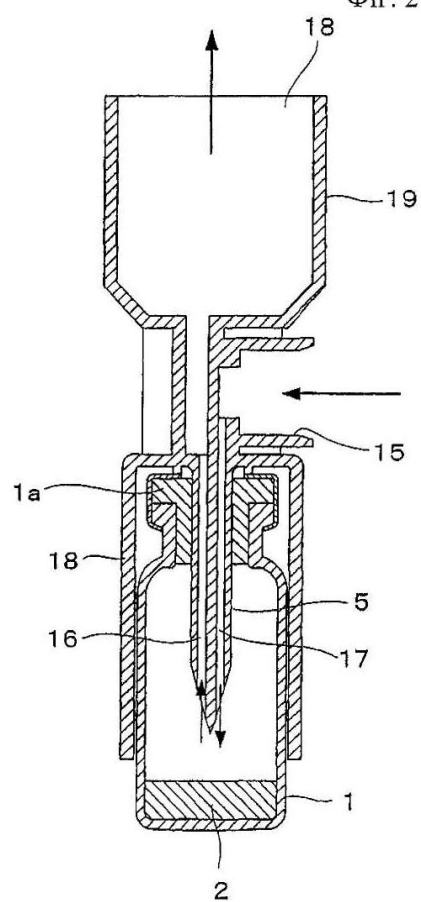


Fig. 3

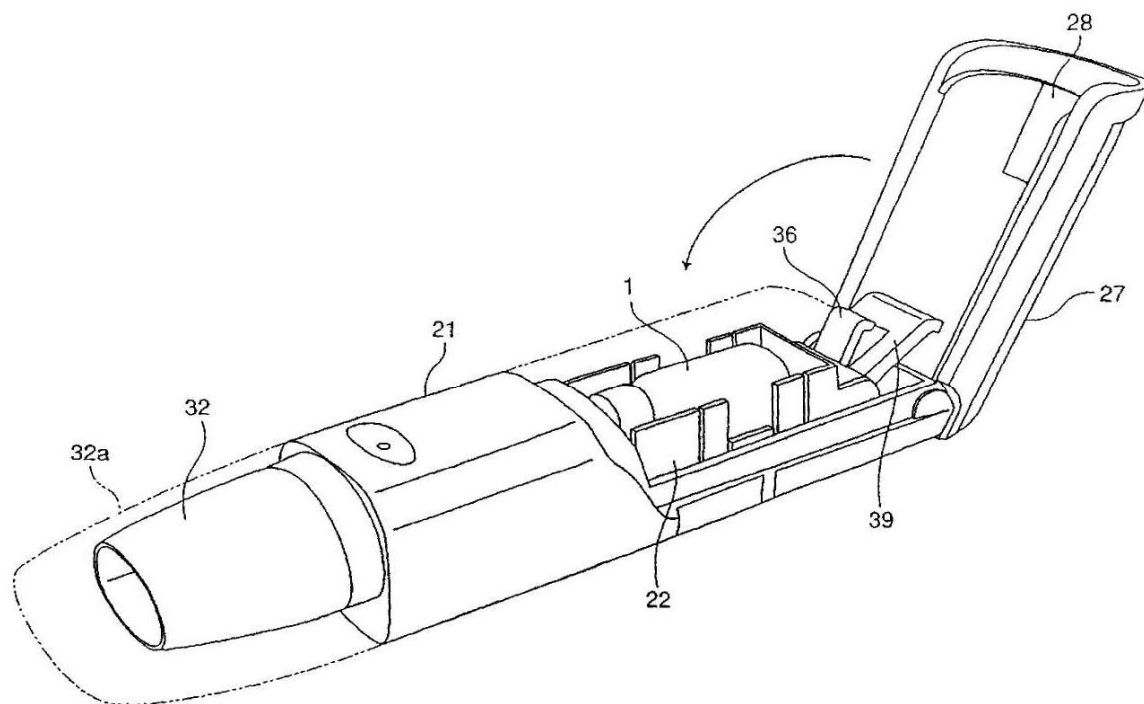


Fig. 4

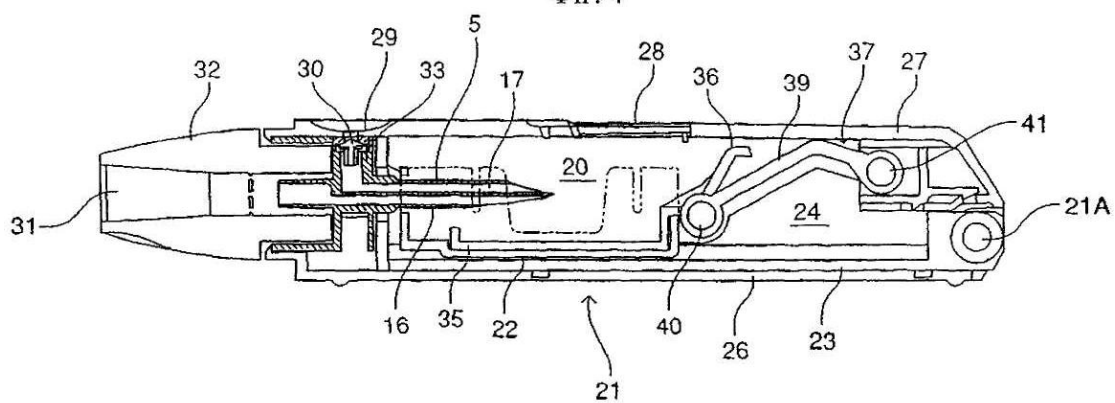


Fig. 5

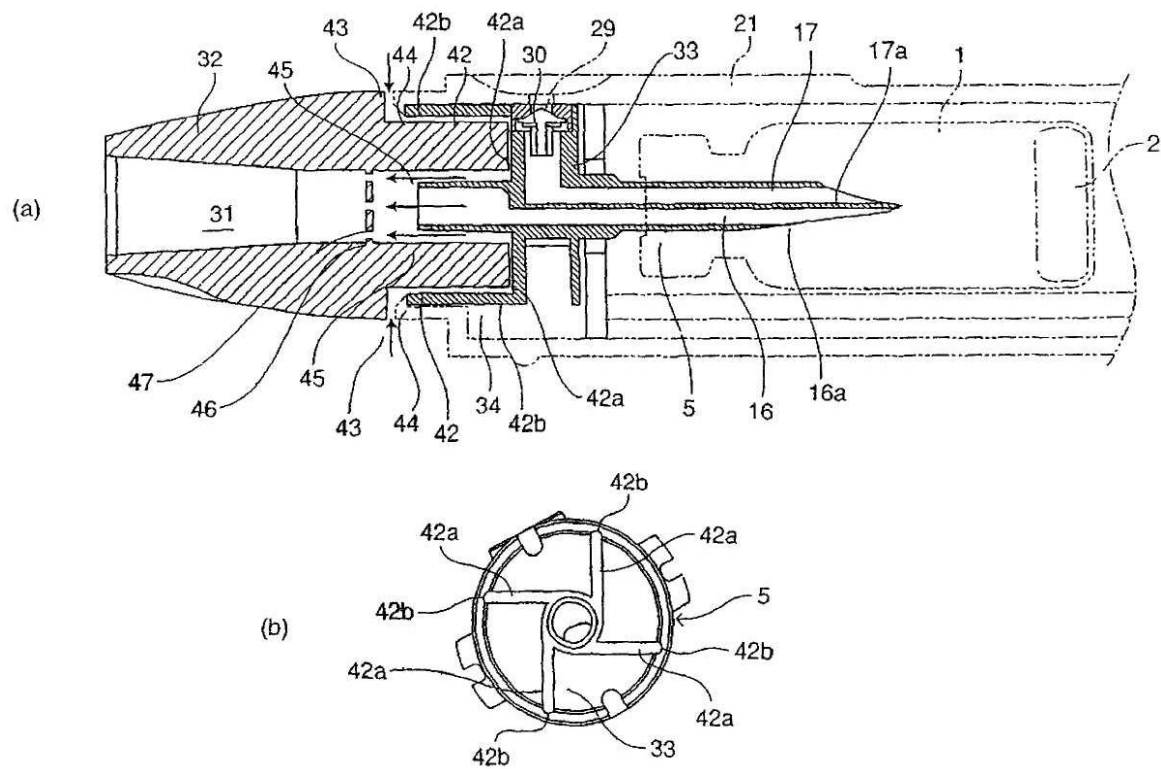


Fig. 6

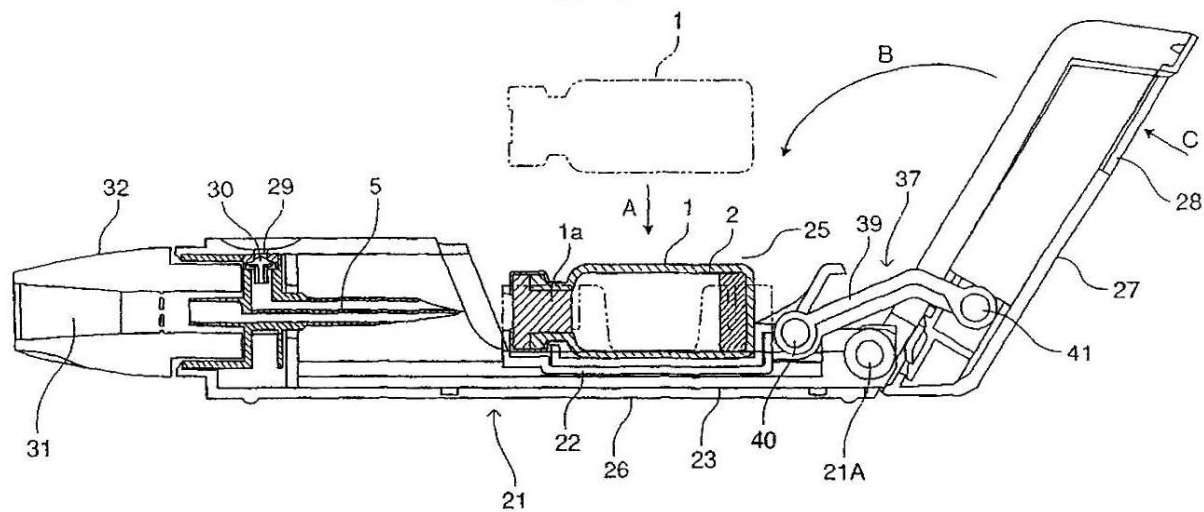


Fig. 7

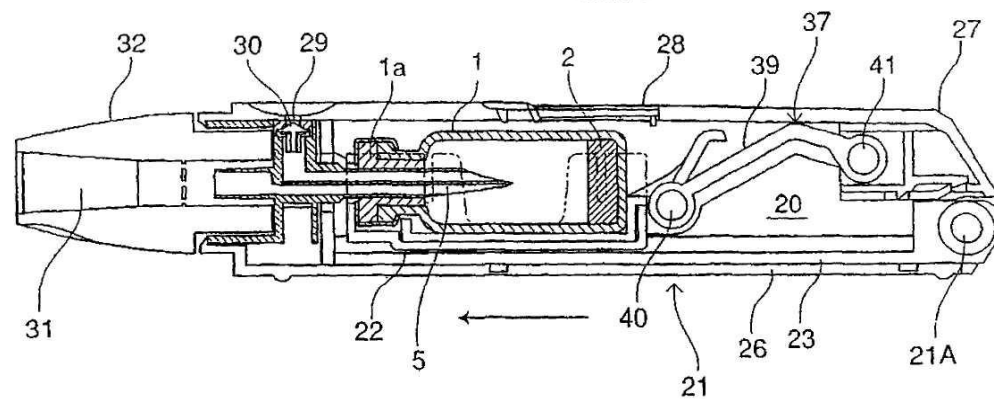


Fig. 8

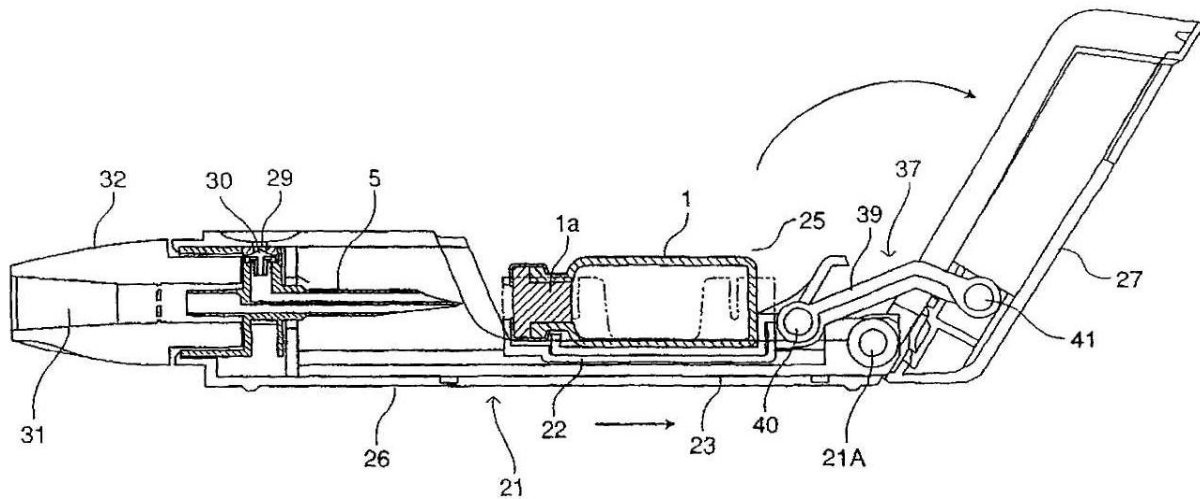


Fig. 9

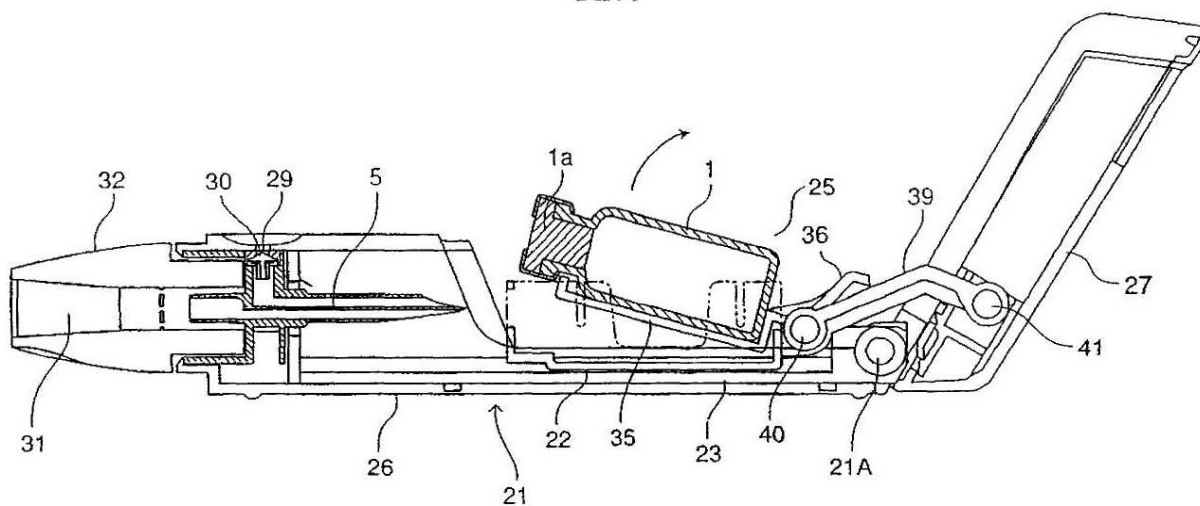


Fig. 10

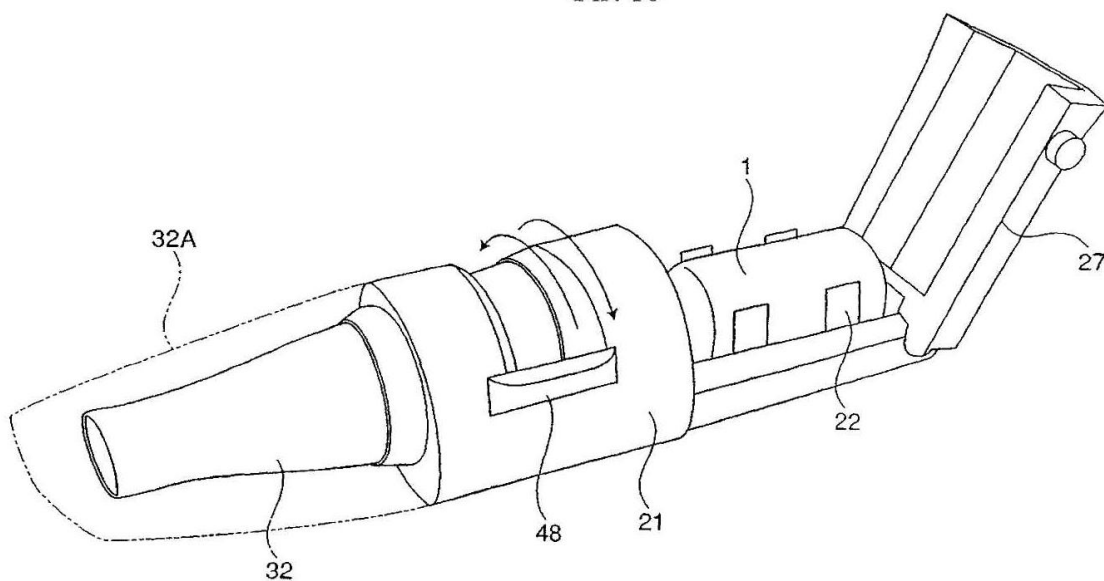


Fig. 11

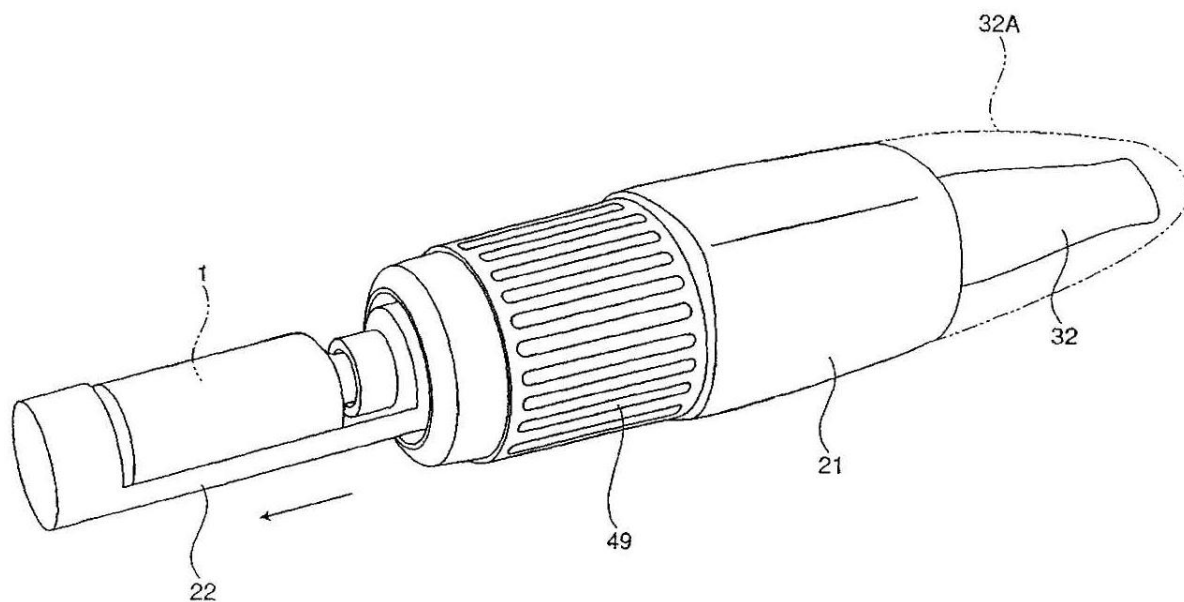


Fig. 12

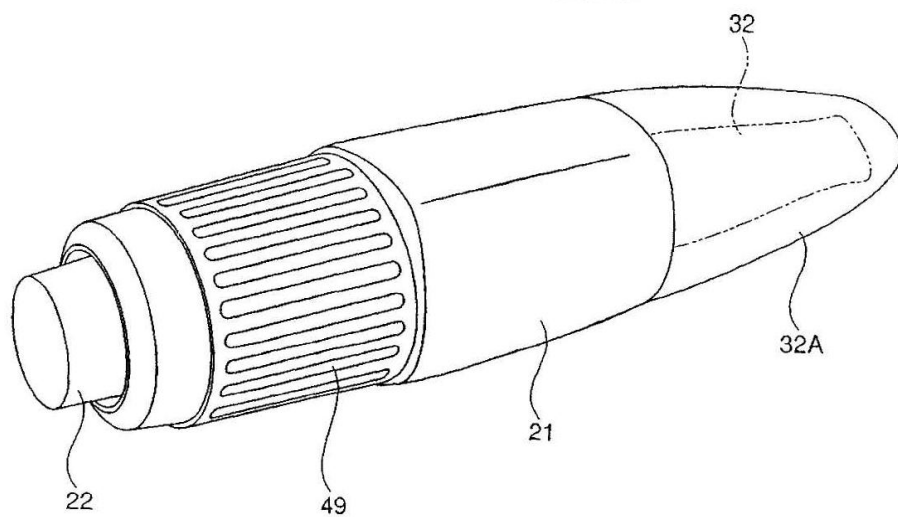


Fig. 13

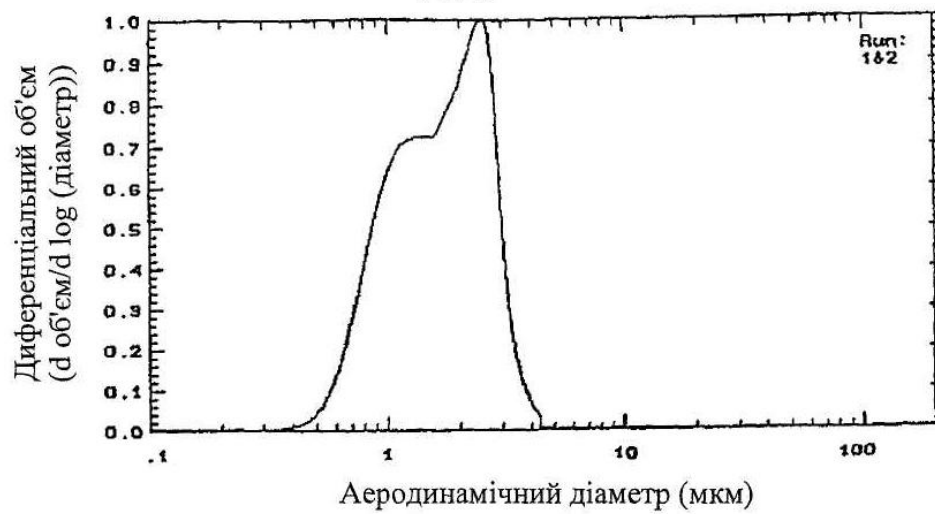
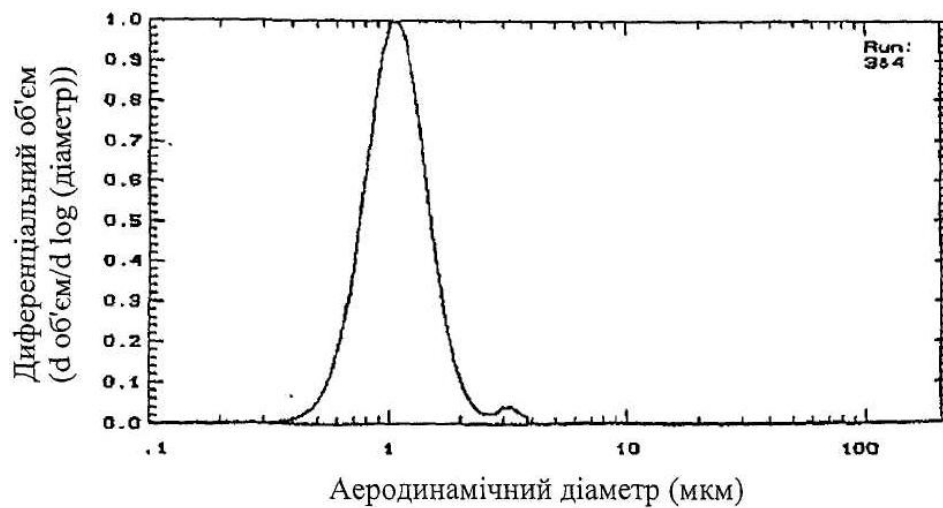
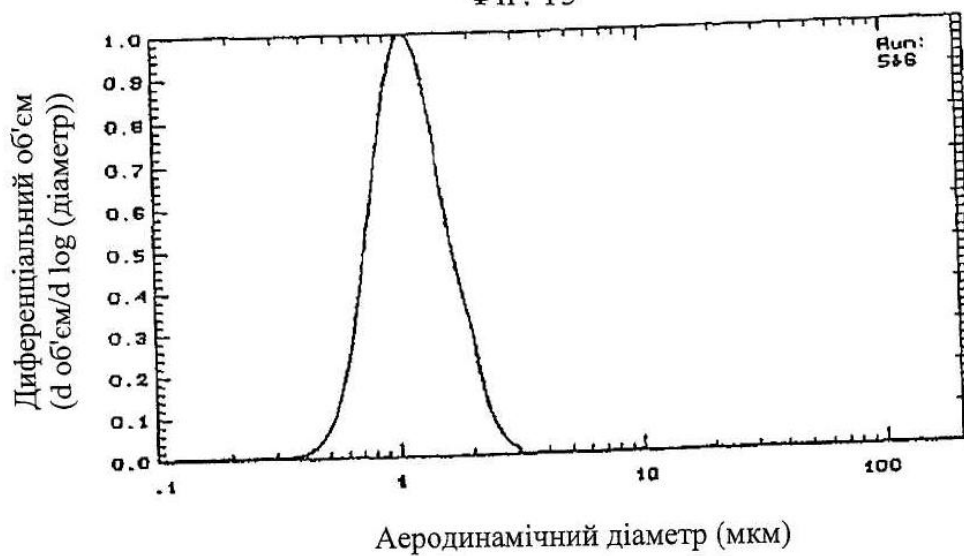


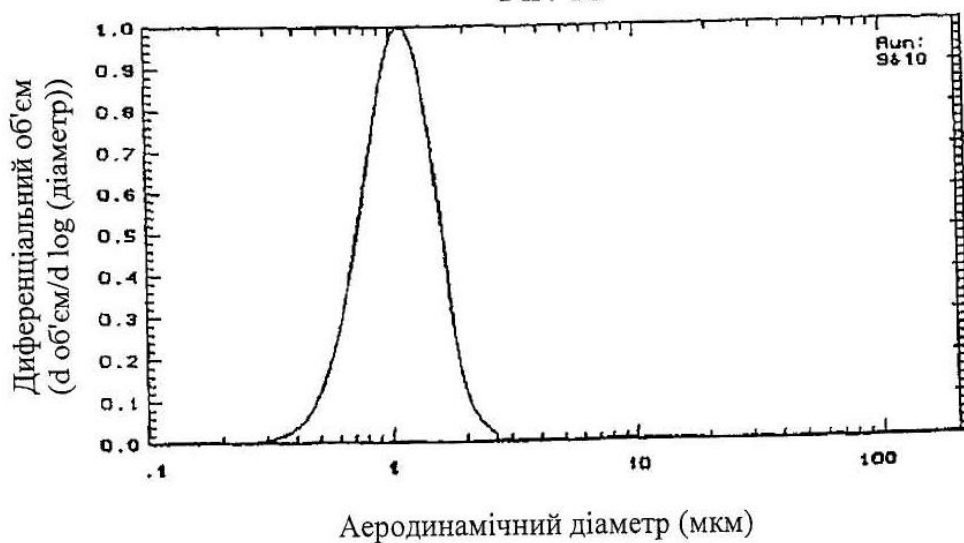
Fig. 14



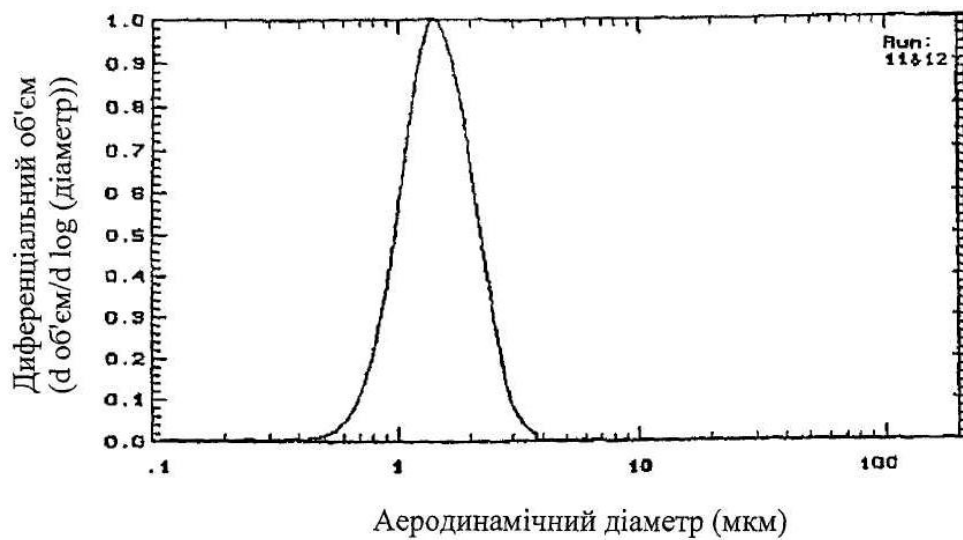
Фіг. 15



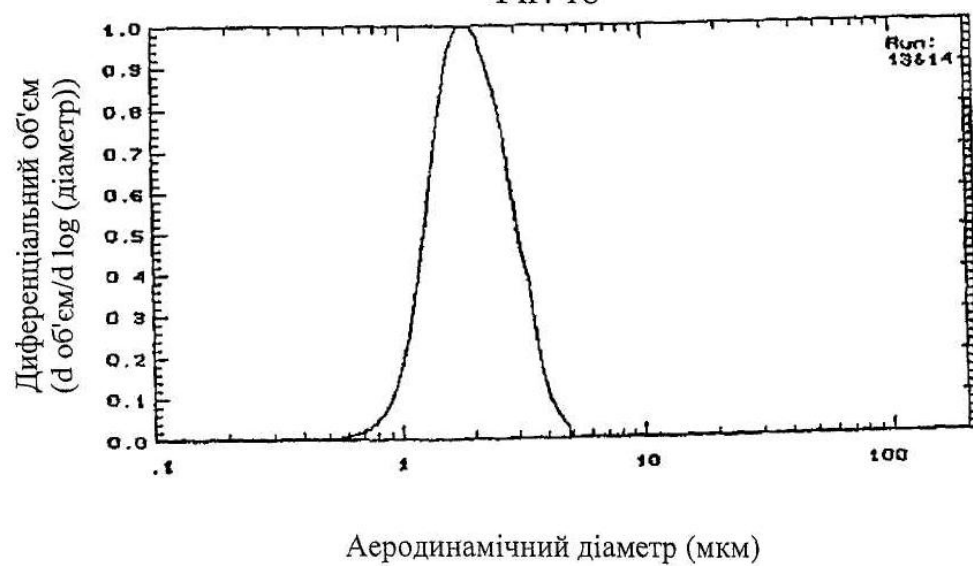
Фіг. 16



Фіг. 17



Фіг. 18



Фіг. 19