

(19)



(10) **LT 4897 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

- (11) Patento numeris: **4897** (51) Int. Cl. 7: **A61K 47/36**  
**A61K 47/38**
- (21) Paraiškos numeris: **2001 021** **A61K 47/40**  
**A61K 47/44**
- (22) Paraiškos padavimo data: **2001 03 14** **A61K 9/12**
- (41) Paraiškos paskelbimo data: **2001 11 26** **A61K 9/14**  
**A61K 9/72**
- (45) Patento paskelbimo data: **2002 02 25**
- (62) Paraiškos, iš kurios dokumentas išskirtas, numeris: —
- (86) Tarptautinės paraiškos numeris: **PCT/US99/21109**
- (86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: **1999 09 13**
- (85) Nacionalinio PCT lygio procedūros pradžios data: **2001 03 14**
- (30) Prioritetas: **100163, 1998 09 14, US**
- (72) Išradėjas:  
**Andrew CLARK, US**  
**Mei Chang KUO, US**  
**Cecily LALOR, US**  
**Barry John ALDOUS, US**
- (73) Patento savininkas:  
**INHALE THERAPEUTIC SYSTEMS, INC., 150 Industrial Road, San Carlos, CA**  
**94070, US**
- (74) Patentinis patikėtinis:  
**Marius JAKULIS JASON, A.A.A. Baltic Service Company, Rūdninkų g. 18/2,**  
**2001 Vilnius, LT**

(54) Pavadinimas:

**Sauso miltelių pavidalo aktyvaus agento įvedimas į plaučius**

(57) Referatas:

Šis išradimas susijęs su dalelių pavidalo kompozicijomis, skirtomis tiekti aktyvųjį agentą į žmogaus paciento plaučius. Aktyviojo agento kompozicijos yra sausų miltelių pavidale ir rodo (i) mažą drėgmės sorbciją, bei (ii) atsparumą higroskopiniam augimui, ypatingai imituotomis plaučių sąlygomis.

### Išradimo sritis

10 Šis išradimas susijęs su sausų miltelių pavidalo vaisto formos aktyvaus agento patobulintu tiekimu į giliają plaučių dalį. Tiksliau, šis išradimas nukreiptas į aerosolines sausų miltelių daleles, kurios po inhaliacijos yra patvarios higroskopiniam augimui. Šis miltelių požymis (t. y. patvarumas higroskopiniam augimui) leidžia didesnei inhaliuotų dalelių daliai pasiekti giliają plaučių dalį, tuo  
15 padidindamas aktyvaus agento, kuris yra teikiamas į plaučius, biologinį prieinamumą.

### Žinomas technikos lygis

20 Parodyta, kad aktyvių agentų pateikimas į plaučius yra efektyvus kelias tiek vietiniam, tiek ir sisteminiam vaistų panaudojimui. Plaučiams skirtų aktyviųjų agentų kompozicijos, kurios yra sukurtos juos tiekti pacientui vaistą disperguojant per inhaliaciją, gali pasiekti plaučius. Rasta, kad tam tikri vaistai, tiekiami į plaučius yra lengvai absorbuojami per alveolinę dalį tiesiai į kraujo apytaką. Tačiau, inhaliuoto  
25 vaisto procentas, kuris iš tikrųjų pasiekia giliają plaučių dalį yra visiškai mažas. Tiekiamas į plaučius vaistas prarandamas vidutiniškai apie 30 % į prietaisą ir apie 35 % į burną ir ryklę (viršutinę oro trasą). Iš likusiųjų 35 % apie 20 % vaisto yra prarandama paleidžiant į oro trasas, ir tik apie 15 % yra absorbuojama alveolinėje dalyje. Kaip parodė Gonda *et al.*, *Critical Review in Therapeutic Drug Carrier*  
30 *Systems*, Volume 6, Issue 4 (1990), 273-313 p., laukiama, kad vaisto absorbcija periferinėse oro trasose ir alveolėse turi būti greitesnė negu apatinėse oro trasose, kadangi difuzijos barjerai yra plonesni, o paviršiaus plotas šiose dalyse yra didesnis. Tačiau, kadangi iš tikrųjų tik maža dalis inhaliuoto vaisto pasiekia alveolių paviršių, todėl reikia naujų pasiūlymų, padidinančių vaisto kiekį, kuris galų gale pasiektų didįjį  
35 kraujo apytakos ratą.

5 Vienas iš pasiūlymų, sprendžiančių šią problemą, aprašytas Backstrom *et al.*, US patente Nr. 5506203, kai panaudojami pralaidumo pagerintojai, kad padidintų absorbciją per epitelio ląstelių sluoksnį žemutiniame kvėpavimo trakte, tuo pačiu galop padidindamas vaisto kiekį, pasiekiantį didįjį kraujo apytakos ratą. Backstromo susintetinti inhaliavimo junginiai yra pateikiami dalelių pavidale, kurių diametras  
10 mažesnis už 10 mikronų. Naudojami pralaidumo pagerintojai apima paviršinio aktyvumo medžiagas, riebalų rūgščių druskas, tulžies rūgšties druskas ir jų darinius, ir kitką. Wong *et al.*, US patente Nr. 5451569 panašiai aprašo plaučių paviršinio aktyvumo medžiagos panaudojimą, kad padidintų baltymų ir peptidų plaučiuose absorbciją.

15 Pastangose nevertoti pralaidumo pagerintojų, tarptautinėje publikacijoje WO 96/32149, pareiškėjas Inhale Therapeutic System, aprašyti į plaučius pateikiami aerosoliniai medikamentai, kurie yra sausų miltelių pavidale ir yra dispersiniai. Tokie vaistai tuojau pat absorbuojami plaučiuose nevarojant jokio pralaidumo pagerintojo. Panašios pastangos padidinti inhaliuotų vaistų biologinį prieinamumą aprašytos  
20 tarptautinėje publikacijoje WO 97/44013, pareiškėjas MIT ir Penn State. Šioje publikacijoje aprašyta, kad aerodinamiškai lengvos dalelės (turinčios tankį, mažesnį už 0,4 g/cm<sup>3</sup> ir didžiausią diametro reikšmę, didesnę už 5 mikronus) naudojamos padidinti terapinio arba diagnostinio agento pateikimą į alveolinę plaučių dalį. Tarptautinėje publikacijoje WO 98/31346, pareiškėjas taip pat MIT ir Penn State,  
25 atskleista, kad didesniame vaisto biologinio prieinamumo padidinimui į aerodinamiškai lengvas daleles įterpiama paviršinio aktyvumo medžiaga, kad pagerėtų agento absorbcija ir padidėtų jo biologinis prieinamumas.

Šalia į plaučius pateikiamo aktyvaus agento mažos absorbcijos per epitelines ląsteles į žemutinį kvėpavimo traktą problemos, egzistuoja kitas faktorius,  
30 prisidedantis prie mažo kiekio inhaliuoto vaisto, pasiekiančio giliają plaučių dalį, tai higroskopinis augimas. Dauguma aerosolių dėl jų vandenyje tirpios prigimties yra priežastimi padidėjusio dalelių nusėdimo žemutiniame kvėpavimo trakte, kaip higroskopinio augimo rezultatas (Hickley *et al.*, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol. 79, Nr. 11, 1009-1014 p.). Tam, kad būtų iširtas miltelių augimo greitis drėgnoje  
35 aplinkoje, naudojant adsorbcinės koacervacijos techniką, buvo pagaminti dinatrio fluoresceino milteliai, padengti riebalų rūgštimi. Padengti milteliai turi masės vidurinį

5 aerodinaminį diametrą (MMAD) apie tarp 4 ir 7 mikronų ir pasižymi sumažėjusiu augimo greičiu, palyginus su nepadengtais milteliais.

Nežiūrint į daugelį aukščiau pateiktų pasiūlymų, vaisto procentas, bendrai pasiekiantis plaučių alveolių paviršių inhaliacijos metu, yra vis dar pakankamai mažas. Todėl yra poreikis naujoms ir patobulintoms pastangoms, kurios padidintų  
10 inhaliuoto vaisto kiekį, nusėdančio į giliają plaučių dalį, tuo padidinat inhaliuotų aktyvių agentų biologinį prieinamumą.

### Išradimo esmė

15 Ne tik dalelių dydis ir tankis yra svarbūs parametrai, kad padidėtų vaistų, teikiamų į plaučių alveolių dalį, biologinis prieinamumas, bet taip pat svarbi ir jų galimybė absorbuoti vandenį, kai jos keliauja per plaučius į alveoles. Mes atradome, kad paprasčiausiai padengta dalelė negali sumažinti vandens absorbcijos plaučiuose, tiksliau sakant, visa dalelė privalo turėti higroskopinio augimo inhibicijos  
20 savybes tam, kad išlaikytų tam tikrą dalelių dydžio pasiskirstymą aerozolyje kai ji keliauja per plaučius, įgalintų ją praeiti į alveolių paviršių, anksčiau nenusėdus viršutinėse plaučių dalyse.

Atitinkamai, pagal vieną iš aspektų, išradimo objektu yra daleles, skirtos pateikti aktyvųjį agentą į žmogaus alveoles. Dalelės apima aktyvųjį agentą ir  
25 higroskopinio augimo inhibitorių. Higroskopinio augimo inhibitorius yra įterpiamas į daleles, o dalelės palaiko aerozolio dalelių pasiskirstymo dydį, mažesnį už 3 mikronų MMAD, kai jos patenka į alveoles.

Pagal kitą aspektą, išradimo objektu yra daleles, turinčias aktyvųjį agentą ir higroskopinio augimo inhibitorių, kai dalelės yra labai dispersiškos ir imituojamų  
30 plaučių sąlygose rodo kritimą paskleistoje dozėje, ne didesnį už apie 25 %.

Pagal dar kitą aspektą, išradimo objektu yra daleles, turinčias mažą drėgmės absorbuojamumą. Dalelės turi aktyvųjį agentą ir higroskopinio augimo inhibitorių, ir dar pasižymi sorbcijos indeksu, mažesniu už apie 6,5.

Pagal dar kitą aspektą, išradimo objektu yra dalelių, teikiančių aktyvųjį agentą  
35 į žmogaus alveoles, gavimo būdas. Šis būdas apima mišinio, sudaryto iš higroskopinio augimo inhibitoriaus, aktyviojo agento ir tirpiklio, gamybą. Mišinys po

5 to yra džiovinamas purškiamuoju džiovinimu, kad gautųsi higroskopinio augimo inhibitoriaus ir aktyviojo agento homogeniškos dalelės. Gautų dalelių dydis lieka pasiskirstęs tarp mažiau už 3 mikronų MMAD, kai jos inhaliuojamos į giliają plaučių dalį. Arba, gautos dalelės pasižymi tuo, kad imituojamų plaučių sąlygose rodo staigų kritimą paskleistoje dozėje, ne didesnį už apie 25 %. Ir dar kita alternatyva, kad  
10 purškimu išdžiovintos dalelės pasižymi drėgmės sorbcijos indeksu, mažesniu už apie 6,5.

Dar kitu aspektu, išradimas pateikia aktyviojo agento patekimo į žmogaus-paciento plaučius būdą, kuriame aerolinės dalelės, turinčios aukščiau aprašytus požymius skiriamos žmogui-pacientui inhaliacijos būdu.

15 Ir dar kitu aspektu, išradime pateikiamas būdas, padidinantis inhaliuoto aktyviojo agento kiekio nusėdimą į giliają plaučių sritį. Būdas reikalauja, kad į aktyvųjį agentą, turintį sausų miltelių daleles, skirtas inhaliacijai, būtų įjungtas higroskopinio augimo inhibicijos agentas, toks, kad po dalelių aerolizacijos ir inhaliacijos, bent jau 20 % nuo skiriamos dozės nusėstų į giliają plaučių sritį.

20 Šie ir kiti išradimo objektai ir požymiai taps labiau akivaizdūs, kai bus perskaitytas detalus aprašymas, prijungiant pridėtus brėžinius ir pavyzdžius.

### Trumpas figūrų aprašymas

25 **Fig. 1** parodo įvairius purškiamuoju džiovinimu išdžiovintų miltelių kompozicijų drėgmės sugėrimo profilius, atidedant drėgmės sugėrimą (masės %) ant vertikaliosios ašies, o % santykinį drėgnį – ant vertikaliosios ašies. (Rutuliukai: 20 % insulino, 59 % natrio citrato, 18 % manitolio, 2,6 % glicino; Kvadratukai: 100 % dekstrano (10 K); Rombai: 100 % hidroksipropilmetilcelilozės; X: 100 %  
30 hidroksipropil-β-ciklodekstrino, ir ±: 100 % mažamolekulio hidroksietilkrakmolo);

**Fig. 2** parodo 3 skirtingus purškiamuoju džiovinimu išdžiovintų miltelių kompozicijų drėgmės sugėrimo profilius. (Rutuliukai: 20 % insulino, 59 % natrio citrato, 18 % manitolio, 2,6 % glicino; Kvadratukai: 20 % insulino, 2,6 % glicino, 40 % hidroksietilkrakmolo, 18 % manitolio, 19 % natrio citrato; ir Rombai: 100 %  
35 hidroksietilkrakmolo). Pridėjus vieną arba daugiau HGI (higroskopinio augimo inhibitoriaus) į konkrečią kompoziciją, sumažėja jos drėgmės sugėrimas;

5 **Fig. 3** parodo įvairių insulino sausų miltelių kompozicijų terminio aktyvumo kontrolės (TAM) rezultatus, iliustruojančius dviejų pavyzdinių higroskopinio augimo inhibicijos agentų gebėjimą žymiai sumažinti šių miltelių hidratacijos savybes;

**Fig.4** yra trijų purškiamuoju džiovintų kompozicijų drėgmės sorbcijos grafikas, iliustruojantis kompozicijų, turinčių higroskopinio augimo  
10 inhibicijos agentų efektyvumą, mažėjant abiem - greičiui ir bendram sugerto vandens laipsniui. (Rutuliukai: 20 % insulino, 59 % natrio citrato, 18 % manitolio, 2,6 % glicino; Kvadratukai: 100 % purškiamuoju džiovintu hidroksipropil- $\beta$ -ciklodekstrino; ir Rombai: 20 % insulino, 20 % leucino, 50 %  $\beta$ -ciklodekstrino sulfonilbutileterio, 10 % natrio citrato); ir

15 **Fig. 5** yra drėgmės sorbcijos grafikas, palyginantis 5 skirtingas purškiamuoju džiovintu išdžiovintas kompozicijas. Grafikas dar iliustruoja HGI turinčių kompozicijų gebėjimą žymiai sumažinti vandens sugėrimo greitį ir laipsnį, palyginus su HGI neturinčiomis kompozicijomis. (Rutuliukai: 20 % insulino, 20 % leucino, 50 % hidroksietilkrakmolo, 10 % natrio citrato; Kvadratukai: 20 % insulino, 5 % leucino, 50  
20 % hidroksietilkrakmolo, 25 % natrio citrato; Rombai: 100 % hidroksietilkrakmolo; X : 20 % insulino, 59 % natrio citrato, 18 % manitolio, 2,6 % glicino; ±: 20 % leucino, 50 % hidroksietilkrakmolo, 30 % natrio citrato).

### Detalus išradimo aprašymas

25 Šis išradimas pateikia dalelių pavidalo kompoziciją ir dalelių į plaučius pateikimo būdą, kai dalelės sudarytos iš aktyviojo agento ir higroskopinio augimo inhibicijos agento, kuriame dalelių dydžio pasiskirstymas yra mažesnis už 3 mikronų MMAD, kai jos patenka į alveoles. Išradimas yra nuostabus tuo, kad jis pateikia  
30 aktyviojo agento biologinio prieinamumo padidėjimą per aktyviojo agento daleles, kai nėra higroskopinio augimo inhibitoriaus agento arba turint higroskopinio augimo inhibitoriaus agentą, vien tik adsorbuotą ant jų paviršiaus. Manoma, kad turint higroskopinio augimo inhibitoriaus agentą, pasiskirsčiusį tarp dalelių greičiau kaip dangą, esančią ant paviršiaus, kadangi dalelių paviršius einant joms per kvėpavimo  
35 traktą yra eroduojamas arba ištirpinamas, tada atsidengia naujas higroskopinio

5 augimo inhibitoriaus išorinis sluoksnis, taip pateikdamas dalelėms higroskopinio augimo inhibuojančios galios naują sluoksnį.

### I. Nuorodos

Terminai, kaip vartojami čia, turi tokias nurodytas reikšmes.

10 "Aktyvusis agentas", kaip aprašytas čia, apima agentą, vaistą, junginį, medžiagų kompoziciją arba mišinį, kuris pasižymi farmakologiniu, dažnai naudingumu, efektu, kuris gali būti parodytas *in-vivo* arba *in-vitro*. Jis apima maistą, maisto papildus, maistingas medžiagas, vaistus, vakcinas, vitaminus ir kitus naudingus agentus. Kaip vartojama čia, terminai dar apima bet kokią fiziologiškai arba farmakologiškai aktyvią medžiagą, kuri sukelia pacientui vietinį arba sisteminį efektą.

15 "Sausi milteliai" nurodo, kad milteliai sudaryti iš smulkių disperguotų kietų dalelių, kurios laisvai byra ir gali (i) būti lengvai disperguojamos inhaliacijos įtaise ir (ii) būti asmens inhaliuotos taip, kad dalelių porcija pasiekia plaučius ir leidžia prasiskverbti į alveoles. Manoma, kad tokie milteliai yra "įkvepiami", arba tinkami tiekti į plaučius. Dažniausiai sausi milteliai turi mažiau negu apie 10 % drėgmės, geriau, kai mažiau negu 5 % drėgmės, o dar geriau, kai turi mažiau negu apie 3 % drėgmės.

"Higroskopinio augimo inhibitorius, (HGI)" reiškia bet kokią medžiagą, kuri, kai įjungta į išradimo daleles, sumažina vandens sugėrimo greitį ir/arba laipsnį. Medžiagos, tinkančios naudoti kaip higroskopinio augimo inhibitoriai, yra efektyvios, 25 kai tinkamos koncentracijos įjungtos į išradimo daleles, inhibuoja dalelių higroskopinio augimą sąlygose, kurios įprastai būna plaučiuose, mažiausiai 5 %, geriau, kai bent 10 %, dar geriau, kai bent 15 %, palyginus su dalelėmis, turinčiomis santykinai tą pačią dalelių sudėtį, kai nėra HGI.

30 Dalelių higroskopiškumo augimas paprastai aprašytas higroskopinio augimo santykio terminu, tai yra santykis tarp MMAD dalelių, dažniausiai randamų plaučiuose ir MMAD sausų miltelių prieš inhaliaciją. Iliustracijai, dalelė, turinti higroskopinio augimo santykį lygų 1, nepakeičia savo dydžio inhaliacijos ir išlaikymo plaučių aplinkos sąlygomis. Dalelių higroskopiškumo augimas yra nustatomas eksperimentiškai veikiant miltelius kameroje, imituojančioje plaučių sąlygas, t. y., 32-35 37 °C temperatūroje ir 95-99,5 % santykiname drėgnyje. Konkrečiau, dalelių dozė augimo kameroje yra aerolinė, kaip aprašyta aukščiau. Po to aerolis pereina į

5 kaskadinį separatorių, kad būtų nustatytas dalelių masės vidurinis aerodinaminis diametras.

Alternatyviai, bet kas gali išskaičiuoti dalelių pavidalo miltelių sudėties MMAD imituotų plaučių sąlygose, kad nustatytų pusiausvyrinį augimo santykį. Aerozolinių miltelių dalelių MMAD plaučiuose yra nustatomas išskaičiuojant kietų medžiagų koncentraciją (miltelių santykis su vandeniu), prie kurios miltelių vandeningas tirpalas 10 tampa izotoniniu, t. y., koncentracija, prie kurios skysčio lašelis pasiekia plaučiuose pusiausvyrą, kuri tada leidžia išskaičiuoti izotoninio lašelio MMAD. Po to izotoninio lašelio MMAD padalinama iš eksperimentiškai nustatytų miltelių MMAD, kad gautų higroskopinio augimo santykį įprastomis sąlygomis.

15 Šis išradimas apima daleles, įjungiančias HGI ir turinčias MMAD, mažesnį už 3 mikronus imituotų plaučių sąlygomis, kaip aprašyta aukščiau.

“Imituotos plaučių sąlygos” yra 32-37 °C temperatūra ir 95-99,5 % santykinis drėgnumas.

“Sorbcijos indeksas” arba “SI” yra procentinės masės suma, įgyta išradimo 20 sausų miltelių, nustatyta 10 %, 20 %, 30 % ir 40 % santykiniam drėgnumui (25 °C), ir padalinta iš 4. Sorbcijos indeksas yra nustatytas naudojant gravimetrinį sorbcijos analizatorių, tokį kaip DVS-1000, pagamintą Moisture Measurements System (Londonas, UK) arba drėgmės svarstyklėmis, pagamintomis VTI Corporation (Hialeah, FL).

25 “Aktyviojo agento dalelės” reiškia aktyvų agentą, kuris nurodytas anksčiau, dalelių formoje, kurias tinka tiekti į plaučius. Dalelės sudaro sausus miltelius. Turi būti aišku, kad daugiau negu vienas aktyvus agentas gali būti įjungtas į aerozolinę aktyvaus agento kompoziciją ir kad terminas “agentas” vartojimas nereiškia, kad būtų vartojami du arba daugiau tokių agentų.

30 Dalelės, turinčios higroskopinį augimo inhibitorių, “įjungtą” į vidų, yra tokios dalelės, kurios turi HGI, paskirstytą per visą dalelę, tiksliau sakant, esant vien tik kaip dangai ant paviršiaus.

Terminas “biologinis prieinamumas plaučiuose” suprantamas kaip aktyvaus agento kiekis, kuris po nusėdimo į plaučius yra absorbuotas ir tampa prieinamu 35 žinduolio didžiajame kraujo apytakos rate, santykinis kiekiui, kuris absorbuojamas į kraują iš subkutaninės injekcijos vietos (absorbuoti % /nusėdę %) atitinkamas

5 subkutaniniam). Tinkamos modelinės sistemos, skirtos nustatyti biologinį prieinamumą plaučiuose apima žiurkę, šunį ir ne žmogaus primatus. Santykinis biologinis prieinamumas plaučiuose gali būti pagrindu skiriant vaistą tiesiog į vidinę trachėją arba inhaliuojant.

“Paskleista dozė” arba “ED” pateikia sausų miltelių paskirstymo indikaciją tinkančiame inhaliacijos įtaise po iššovimo arba dispergavimo veiksmo. ED yra apibrėžiamas kaip santykis tarp paskleistos dozės su nominalia doze (t. y., miltelių masė dozės vienetai, patalpinta į tinkamą inhaliavimo įtaisą prieš iššovimą). ED yra eksperimentiškai nustatomas parametras, ir jis dažniausiai nustatomas naudojant *in-vitro* prietaisą, kuris pamėgdžioja paciento dozavimą. Tam, kad nustatytų ED reikšmę, sausų miltelių nominali dozė patalpinama į tinkamą sausų miltelių inhaliatorių, kuris po to paveikiamas, kad disperguotų miltelius. Susidaręs aerozolio debesėlis nutraukiamas iš prietaiso vakuumu, kur jis sugaunamas ant derva ištepto filtro, pritvirtinto prie prietaiso kandiklio. Miltelių kiekis, kuris pasiekia filtrą sudaro paskleistą dozę. Pavyzdžiui, 5 mg sausų miltelių turinti dozuota forma, patalpinta į inhaliatoriaus įtaisą, jeigu miltelių dispersija ant pasverto filtro, kaip aprašyta aukščiau, regeneravus sudaro 4 mg miltelių, tai sausų miltelių kompozicijos paskleista dozė yra:  $4 \text{ mg (paskleista dozė)} / 5 \text{ mg (nominali dozė)} \times 100 = 80 \%$ . Nehomogeniniams milteliams ED reikšmės pateikia vaisto, tiksliau sakant, sausų miltelių pasiskirstymo duomenį inhaliatoriaus viduje po iššovimo, ir remiasi vaisto mase, tiksliau sakant, bendra miltelių mase.

“Paskleistos dozės kritimas plaučius imituojančiose sąlygose” reiškia ED reikšmę įprastose sąlygose (%) minus ED reikšmė 32-37 °C temperatūroje ir 95-99,5 % santykiname drėgnyje.

“Dispersiški” milteliai yra tokie, kurie turi ED reikšmę bent jau apie 30 %, geriau, kai 40-50 %, ir geriausiai, kai bent jau apie 50-60 %.

“Masės vidurinis diametras” arba “MMD” yra dalelės dydžio matas, kol išradimo milteliai yra parastai polidispersiniai (t. y., susideda iš dalelės dydžio apimties). MMD reikšmės, kaip čia pateikiama, nustatomos centrifugine sedimentacija, o dalelių dydžio reikšmėms matuoti gali būti panaudota bet kuri įprasta technika (pvz., elektroninė mikroskopija, šviesos išsklaidymas, lazerinė difrakcija).

5 “Masės vidurinis aerodinaminis diametras” arba “MMAD” yra disperguotos dalelės aerodinaminio dydžio matas. Aerodinaminis diametras vartojamas aprašyti aerosolinius miltelius pagal nusistojimo elgesio terminus, ir yra vieneto tankio sferos diametras, turintis tokį patį nusistojimo greitį ore, kaip dalelė. Aerodinaminis diametras apima dalelės formą, tankį ir dalelės fizikinį dydį. Kaip čia vartojama, 10 MMAD nurodo aerosolinių miltelių aerodinaminio dalelės dydžio pasiskirstymo vidurinį tašką arba medianą, nustatytą kaskadiniu separatoriumi, jeigu kitaip nenurodyta.

“Farmaciškai priimtinas užpildas arba nešiklis” nurodo užpildą, kuris gali būti įjungtas į išradimo daleles ir paduotas į plaučius kartu su dalelėmis, neparodydamas 15 subjektui jokio neigiamo toksikologinio efekto, o ypač subjekto plaučiams.

“Farmakologiškai efektyvus kiekis” arba “fiziologiškai efektyvus biologiškai aktyvaus agento kiekis” yra aktyviojo agento kiekis, pateiktas susmulkintų sausų miltelių kompozicijos pavidalu, kaip čia aprašyta, kuris reikalingas, kad pateiktų biologiškai aktyvaus agento reikiamą kiekį į subjekto, kuris turi būti gydomas, kraujo 20 apytaką, kad gautų laukiamą fiziologinį atsaką, kai tokia kompozicija skiriama į plaučius. Tikslus kiekis priklausys nuo eilės faktorių, t. y., biologiškai aktyvaus agento, kompozicijos specifinio aktyvumo, naudojamo prietaiso, miltelių fizikinių charakteristikų, jų panaudojimo ketinimų ir paciento būsenos, ir gali būti lengvai nustatytas bet kurio patyrusio šioje srityje specialisto, remiantis čia pateikta 25 informacija.

## II. Inhaliuojamų miltelių komponentai

Šio išradimo dalelės yra sukurtos pasipriešinti higroskopiniam augimui, kuris paprastai atsiranda skiriant sausų miltelių kompoziciją į plaučius, tam kad įgalintų 30 didesnę inhaliuotų dalelių dalį pasiekti giluminę plaučių dalį. Ši dalelių savybė, t. y., pasipriešinimas higroskopiškumo augimui, yra pasiektas higroskopinio augimo inhibicijos agento įjungimu, t. y., agento, kurio buvimas dalelėse efektyviai sumažina vandens sugėrimo greitį ir/arba laipsnį dalelėmis, ypačingai tada, kai pateko į plaučių aplinkos sąlygas.

35

### A. Aktyvusis agentas

5

Aktyvusis agentas, skirtas įjungti į susmulkintas kompozicijas, aprašytas čia, apima antibiotikus, antivirusinius agentus, anepileptikus, analgetikus, priešūždegiminius agentus ir bronchus plečiančius agentus. Aktyvusis agentas gali būti neorganinis arba organinis junginys, apimantis, be apribojimų, vaistus, kurie

10 veikia į periferinius nervus, adrenerginius receptorius, cholinerginius receptorius, skeleto raumenis, širdies-kraujagyslių sistemą, lygiuosius raumenis, kraujo cirkuliavimo sistemą, sinapsių vietas, neuroefektoriaus sujungiamas vietas, endokrininę ir hormoninę sistemas, imuninę sistemą, reprodukcinę sistemą, skeleto sistemą, fiziologiškai aktyvių medžiagų sistemas, virškinimo ir šalinimo sistemas,

15 histamino sistemą ir centrinę nervų sistemą. Tinkami agentai gali būti parinkti, pavyzdžiui, iš polisacharidų, steroidų, hipnotikų ir sedatyvinių agentų, psichinių stimuliatorių, trankvilizatorių, antikonvulsantų, raumenis atpalaiduojančių agentų, agentų nuo Parkinsono ligos, analgetikų, priešūždegiminių agentų, raumenis sutraukiančių agentų, antimikrobinių agentų, antimaliarinių agentų, hormoninių

20 agentų, apimant kontraceptikus, simpatomimetikų, polipeptidų, baltymų, galinčių iššaukti fiziologinius efektus, diuretikų, riebalus reguliuojančių agentų, antiandrogeninių agentų, antiparazitinių agentų, neoplazmikų, antineoplazminkų, hipoglikemikų, mitybinių agentų ir papildų, augimo papildų, riebalų, antienteritinių agentų, elektrolitų, vakcinų ir diagnostinių agentų.

25 Aktyviųjų agentų, tinkamų naudoti šiame išradime, pavyzdžiai apima, bet nelimituoja, kalcitoniną, eritropoetiną (EPO), VIII faktorių, IX faktorių, ceredazę, cerezimą, ciklosporiną, granulocitų koloniją stimuliuojantį faktorių (GCSF), alfa-1 proteinazės inhibitorių, elkatoniną, granulocitų makrofagų koloniją stimuliuojantį faktorių (GMCSF), augimo hormoną, žmogaus augimo hormoną (HGH), augimo

30 hormono atpalaiduojantį hormoną (GHRH), hepariną, mažamolekulį hepariną (LMWH), alfa interferoną, beta interferoną, gama interferoną, interleukiną-2, liuteinizacijos hormoną atpalaiduojantį hormoną (LHRH), insuliną, somatostatina, somatostatino analogus, apimant oktreotidą, vazopresino analogą, folikulas stimuliuojantį hormoną (FSH), insuliną, kaip augimo faktorių, insulintropiną,

35 interleukino-1 receptoriaus antagonistą, interleukiną-3, interleukiną-4, interleukiną-6, makrofagų koloniją stimuliuojantį faktorių (M-CSF), nervų augimo faktorių, paratirodo

5 hormoną (PTH), alfa timoziną 1, IIb/IIIa inhibitorių, alfa-1 antitripsiną, VLA-4, respiratorinio sincitinio viruso antikūną, mukoviscidozės transmembraninio reguliavimo (CFTR) geną, deoksiribonukleazę (Dnazę), baktericidinį/prasiskverbimą didinantį baltymą (BPI), anti-CMV atikūną, interleukino-1 receptorių, 13-cis retinolio rūgštį, pentaamidino izotiooatą, albuterolio sulfatą, metaproterenolio sulfatą, 10 beklametazono dipropionatą, triamsinolono acetamidą, butenozido acetonidą, flutikazoną, ipratropiumo bromidą, flunizolidą, natrio kromoliną, ergotamino tartratą ir aukščiau minėtų aktyviųjų agentų analogus, agonistus ir antagonistus. Aktyvieji agentai dar gali apimti nukleino rūgštis, esančias kaip pagrindines nukleino rūgšties molekules, virusų vektorius, asocijuotų virusų daleles, DRN ar RNR plazmidę ar 15 kitokias nukleino rūgšties tipo konstrukcijas, tinkančias ląstelių transfekcijai arba transformacijai, ypač plaučių alveolių dalies ląstelėms. Aktyvieji agentai gali būti įvairiausiose formose, tokiose kaip vandenyje tirpios arba netirpios, įkrautos arba neįkrautos molekulės, molekulinų kompleksų komponentai arba farmakologiškai priimtinos druskos. Aktyvieji agentai gali būti natūraliai esančios molekulės, arba gali 20 būti pagaminti rekombinantiniu būdu, arba jie gali būti natūraliai esančių arba rekombinantiniu būdu pagamintų baltymų analogais su pridėta arba ištrinta viena arba daugiau aminorūgščių. Toliau, aktyvusis agentas gali apimti gyvus susilpnintus arba nužudytus virusus, tinkamus panaudoti kaip vakcinas.

Aktyviojo agento kiekis aerosolizuotose dalelėse yra toks kiekis, kuris 25 reikalingas pateikti terapiškai efektyvų aktyviojo agento kiekį dozės vienetui, kad būtų pasiektas norimas rezultatas. Praktiškai, jis kis plačiose ribose, priklausomai nuo tam tikro agento, jo biologinio aktyvumo, būsenos, kurią reikia gydyti, paciento populiacijos, dozavimo reikalavimų, ir laukiamo terapinio efekto. Dalelės pagrindinai turės kažkur nuo 1 iki 99 masės % aktyviojo agento, dažniausiai maždaug nuo 2 iki 30 95 masės % aktyviojo agento, bet dar dažniau maždaug nuo 5 iki 85 masės % aktyviojo agento. Tačiau aktyviojo agento dalelės yra ypatingai naudingos tos, kurios privalo būti pateikiamos dozėmis nuo 0,001 mg/dieną iki 100 mg/dieną, dar geriau, kai 0,01 mg/dieną iki 50 mg/dieną.

5 B. Higroskopinio augimo inhibitorius

Esminis dalelių požymis yra higroskopinio augimo inhibitorius. Higroskopinio augimo inhibitorius (HGI) gali sumažinti greitį ir/arba laipsnį ten, kur dalelių drėgmė absorbuota inhaliacijos metu taip, kad dalelės palaiko MMAD mažesnį už 3 mikronus patekimo į alveoles metu.

Medžiaga, tinkanti vartoti kaip HGI, pirmiausiai nustatoma pirminėje atrankoje po purškiamojo džiovinimo, kad nustatytų jos drėgmės absorbuojamumo profilį; mažai absorbuojančios medžiagos yra pageidautinos panaudoti šiame išradime, tokios kaip medžiagos, minimos Fig. 1. Šių medžiagų HGI yra po to toliau testuojamos dėl jų tikimo gaminti daleles, turinčias atitinkamą HGI kiekį (dažniausiai daugiau nei apie nuo 5 iki 10 kompozicijos masės procentų). Keletu atvejų, HGI gali būti papildomai kaip miltelių tūrio dalis, taip pat suformuoti papildomą dangą ant dalelių paviršiaus. Drėgmės izotermos tokiu atveju nustatomos aktyvaus agento dalelėms, turinčioms HGI ir kontrolinėms dalelėms, turinčioms tą patį komponentų, neturinčių HGI, santykinį kiekį, kad nustatytų, ar HGI buvimas yra pakankamas sumažinti milteliais vandens absorbcijos arba greitį, arba laipsnį. Dažniausiai yra testuojamos abi – tiek mažą, tiek ir didelę HGI koncentracijas, kad nustatytų naudingumo ribas įjungimui į išradimo miltelius.

Medžiagos, rastos tinkamomis panaudoti kaip higroskopinio augimo inhibitoriais apima, bet neapriboja, yra tokios: dvigubos grandinės fosfolipidai, ciklodekstrinai ir jų dariniai, hidroksietilkrakmolai (HES), dekstranas, dekstranomerai, maltodekstrinai, krakmolai, hidroksiropilmetilceliuliozė (HPMC), celiuliozės etil-hidroksietileteris, ir kiti celiuliozės dariniai, tokie kaip aprašyti J. F., B. Sc. Kennedy, G. O., B. Sc. Phillips, P. A. Williams (leidėjas) "Cellulosics: Chemical, Biochemical and Material Aspects" (Ellis Horwood Series in Polymer Science and Technology) ir D. Klemm (leidėjas), Bertram Philipp, T. Heinze "Comprehensive Cellulose Chemistry " (1998). Kitais atvejais, aktyvusis agentas gali taip pat funkcionuoti ir kaip higroskopinio augimo inhibicijos agentas. Aktyvieji agentai, kurie gali veikti kaip HGI yra insulinas, lašišos kalcitoninas ir PTH.

Dvigubos grandinės fosfolipidai, naudojami šiame išradime apima fosfatidilcholinus, tokius kaip 1,2-dimiristoil-sn-glicero-3-fosfocholinai (DMPC), 1,2-

5 dipalmitoil-sn-glicero-3-fosfocholinas (DPPC), 1,2-disteroil-sn-glicero-3-fosfocholinas (DSPC), 1,2-dioleoil-sn-glicero-3-fosfocholinas (DOPC), 1-palmitil-2-oleil-sn-glicero-3-fosfocholinas (POPC), ir panašius. Kaip higroskopinio augimo inhibitoriai taip pat yra tinkami fosfatidiletanolaminai, tokie kaip 1,2-dimiristoil-sn-glicero-3-fosfoetanolaminas (DMPE), 1,2-dialmitoil-sn-glicero-3-fosfoetanolaminas (DPPE),  
10 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfoetanolaminas (DSPE), 1,2-dioleil-sn-glicero-3-fosfoetanolaminas (DOPE), ir panašūs derivatizuoti fosfatidilgliceroliai ir fosfatido rūgštys.

Ciklodekstrinai yra kita surasta junginių klasė, tinkama panaudoti kaip higroskopiškumo augimo inhibitoriai. Ciklodekstrinai, cikliniai oligosacharidai,  
15 suformuoti užmaskuotos kūgio formos pavidalu ir turintys hidrofobinę ertmę centre, yra sudaryti iš daugiau negu šešių D-gliukozės liekanų. Ciklodekstrinai, skirti panaudoti šiame išradime apima alfa-ciklodekstriną (šešios gliukozės liekanos), beta-ciklodekstriną (septynios gliukozės liekanos), ir gama-ciklodekstriną (aštuonios gliukozės liekanos) pagal gliukozės liekanų skaičių, atitinkamai, o taip pat darinius,  
20 tokius kaip 2-hidroksipropil- $\beta$ -ciklodekstrinas (2-HP $\beta$ C) ir  $\beta$ -ciklodekstrino sulfonilbutilo eteris. 2-HP $\beta$ C yra ypatingai pageidautinas užpildas, kaip parodo jo drėgmės sugėrimo profilis (Fig. 1). Prie užduoto 80 % santykinio drėgnio, 2-HP $\beta$ C parodo masės pasikeitimą tik apie 16 % nuo vandens sugėrimo per 8 valandų kursą. Ciklodekstrinas rodo tokį pat profilį. Palankios pavyzdinės kompozicijos, turinčios  
25 sulfobutyleterio- $\beta$ -ciklodekstrino (2-SBE $\beta$ C), drėgmės sugėrimo savybės parodytos Fig. 4. Taigi, šios medžiagos (i) yra pakankamai atsparios vandens sugėrimui, ir (ii) rodo lėtą vandens sugėrimo greitį, tuo padarydamas jas medžiagomis, tinkančiomis įjungti į išradimo miltelius.

Kaip higroskopinį augimą inhibuojantys agentai taip pat yra naudingi  
30 dekstranai, t. y., polisacharidai, turintys gliukozės monomerų. Dekstranai, tinkami naudoti šiame išradime turi molekulinę masę 10.000-100.000 ribose. Pirmenybė teikiama dekstranui 10, dekstranui 40, dekstranui 40, ir dekstranui 75. Dekstrano darniai, tokie kaip dekstranomeras (bet kuris iš dekstran-2,3-dihidroksipropilo, 2-hidroksi-1,3-propandienilo), maltodekstranas ir dekstrano natrio sulfatas taip pat gali  
35 būti panaudoti. Dekstrano atsparumas drėgmės sugėrimui parodytas drėgnio sugerties pusiausvyros eksperimente, kuriame parodyta, kad esant 70 %

5 santykiniam drėgniui, purškiamuoju džioviniu išdžiovintas dekstranas absorbuoja tik 19 % vandens, kai tuo tarpu esant 80 % santykiniam drėgniui, dekstranas rodo vandens sorbcijos 24 masės %, kaip parodyta 3 pavyzdyje ir Fig. 1.

Derivatizuotos celiuliozės, tokios kaip hidroksipropilmeilceliuliozė (HPMC), celiuliozės etil-hidroksietileteris ir hidroksipropilceliuliozė, turinčios molekulinę masę  
10 nuo 10.000 iki 400.000, yra taip pat naudingos kaip higroskopiškumo augimo inhibitoriai.

Derivatizuoti krakmolai taip pat gali būti naudingi kaip higroskopinio augimo inhibitoriai. Vienas ypatingai pageidautinas higroskopinio augimo inhibitorius yra hidroksietilkrakmolai (HES), kurio molekulinė masė yra tarp 70.000 ir 4000.000  
15 ribose (žiūr., pvz., Fig. 2). Apžvalga apie HES gali būti rasta *Intensive Care Med.* (1999), 25:258-268.

Taip pat tinkamais panaudoti kaip higroskopinio augimo inhibitoriais yra maltodekstrinas, hidrolizuotas krakmolai, ir jų komerciškai prieinami dariniai. Pirmenybė teikiama Maltodekstrinui 40, kurio vidutinė molekulinė masė yra apie  
20 3600.

HGI, naudotinas dalelėse ir išradimo būduose apjungs higroskopinio augimo efektyvumo minimizaciją su (1) toksiškumo nebuvimu naudojamose koncentracijose ir (2) geromis miltelių savybėmis, t. y., klajingos arba vaškingos konsistencijos nebuvimu kietoje būsenoje. Duotos medžiagos toksiškumas gali būti nustatytas  
25 standartiniais būdais, tokiais kaip MTT tyrimas, kaip pavyzdžiui, aprašytas *Int. J. Pharm.*, 65 (1990), p. 249-259.

Higroskopinio augimo inhibitorius, esantis dalelėse tokiu kiekiu, kuris žymiai sumažina arba apsaugo dalelių higroskopiškumo augimą, toks, kad dalelės palaiko dydį, mažesnį už 3 mikronus purškimo į alveoles metu. Aktyviojo agento ir HGI  
30 optimalus santykis gali būti nustatytas bet kuriam duotam HGI tiriant įvairias proporcijas *in vitro* modelyje, tokiaime, kuris čia aprašytas. Pavyzdžiui, aktyvusis agentas dažniausiai sujungiamas su HGI, tokiu kaip hidroksietilkrakmolai, tokiomis masių proporcijomis: 10/90, 25/75, 50/50, 75/25, ir 90/10, kad nustatytų milteliuose, kokie santykiai duoda vandens sugėrimo greičio arba laipsnio žymų sumažėjimą. Iš  
35 šių duomenų gali būti nustatyta optimali HGI koncentracija. Skirtingi HGI derinyje su

5 skirtingais aktyviaisiais agentais ir pasirinktais papildomais užpildais, turės skirtingas optimalias koncentracijas, todėl kiekvienas HGI privalo būti ištirtas atskirai.

Bendrai paėmus, dalelės turi bent jau nuo apie 5 iki 20 masės % HGI, geriau, kai bent jau nuo 20 iki 40 masės % HGI, ir net geriau, kai nuo 40 iki 60 ar dar daugiau masės % HGI. HGI kiekis, reikalingas sumažinti miltelių drėgmės  
10 absorbcines savybes bus mažesnis tokiu atveju, kai aktyvusis agentas yra baltymas arba polipeptidas, kadangi baltymai ir polipeptidai taip pat inhibuoja higroskopinį augimą. Tais atvejais, kai aktyvusis agentas yra ne baltymas arba polipeptidas, tai pageidautina, kad dalelės turėtų mažiausiai apie 40 % HGI, su HGI kiekiu dalelėse, nuo 40 % iki 99 masės % ribose. HGI buvimas dalelėse padaro didžiausią  
15 aerosolinių dalelių nusėdimą apatiniame kvėpavimo trakte, ypač žemiau alveolinio paviršiaus, o ne į burną, gerklę ir viršutinius kvėpavimo takus, tuo padidindamas aktyviojo agento, teikiamo į plaučius, biologinį prieinamumą.

### C. Kiti užpildai

20

Šalia higroskopinio augimo inhibitoriaus šio išradimo aktyviojo agento milteliai gali būti pasirinktinai derinami su farmaciniais nešikliais arba užpildais, kurie būtų tinkami skirti į plaučius arba kvėpavimo takus. Tokie nešikliai gali tarnauti paprasčiausiai kaip tūrio agentai, kai reikia milteliuose sumažinti aktyviojo agento,  
25 kuris turi patekti pacientui, koncentraciją. Tačiau, nešikliai taip pat dar gali tarnauti miltelių dispersijos įtaise kaip miltelių dispersiškumo pagerintojai, funkcionuojantys, kad efektyviau ir reproduktyviau pateiktų aktyvųjį agentą ir pagerintų aktyviojo agento panaudojimo charakteristikas (pvz., tekamumą ir konsistenciją), kad palengvėtų gamyba ir miltelių užpildymas. Tiksliau, užpildų medžiagos gali dažnai  
30 funkcionuoti, kad pagerintų dalelių fizikinį ir cheminį stabilumą, kad toliau sumažintų liekamosios drėgmės kiekį ir paslėptą drėgmės sugėrimą ir padidintų dalelių dydį, agregacijos laipsnį, paviršines savybes (pvz., šiurkštumą), palengvintų inhaliaciją ir susidariusių dalelių pataikymą į giluminę plaučių dalį.

Šie užpildai, jeigu yra, dažniausiai kompozicijoje yra nuo apie 1 iki 50 masės  
35 % kiekiu, ir apima, bet nebūtinai, baltymus, peptidus, aminorūgštis ir karbohidratus (pvz., cukrus, apimant monosacharidus, di-, tri-, tetra- ir oligosacharidus;

5 derivatizuotus cukrus, tokius kaip alditolius, aldono rūgštis, esterifikuotus cukrus ir panašius; polisacharidus arba cukraus polimerus), kurie gali būti vieni arba derinyje. Pavyzdiniai baltymo užpildai apima serumo albuminą, tokį kaip žmogaus serumo albuminas (HAS), rekombinantinį žmogaus albuminą (rHA), želatiną, kazeiną ir panašius. Atstovaujantys aminorūgščiai/polipeptidui komponentai, kurie gali taip pat  
10 funkcionuoti ir kaip buferiai, apima alaniną, gliciną, argininą, betainą, histidiną, glutamino rūgštį, asparto rūgštį, cisteiną, liziną, leuciną, izoleuciną, valiną, metioniną, fenilalaniną, aspartamą, di- ir tri-peptidus, tokius kaip trileucinas ir panašius. Karbohidratų užpildai, tinkami įtraukti į išradimą, pavyzdžiui, yra monosacharidai, tokie kaip fruktozė, maltozė, galaktozė, gliukozė, D-manozė, sorbozė; disacharidai,  
15 tokie kaip laktozė, gliukozė, trehalozė, celobiozė ir panašūs; polisacharidai, tokie kaip rafinozė, melezitozė ir panašūs; ir alditoliai, tokie kaip manitolis, ksilitolis, maltitolis, laktitolis, ksilitolis sorbitolis (glucitolis), mioinozitolis ir panašūs.

Kompozicijos taip pat gali įjungti buferį arba pH reguliavimo agentą. Tinkami buferiai apima organinių rūgščių druskas, tokias kaip citrinų rūgštis, askorbo  
20 rūgštis, gliukono rūgštis, karbonato rūgštis, vyno rūgštis, gintaro rūgštis, acto rūgštis, arba ftalio rūgštis druskas; tris, trometamino hidrokloridą arba fosfato buferį. Priedo, išradimo kompozicijos gali apimti papildomus užpildus/priedus, tokius kaip fikoliai (polimerinis cukrus), kvapnieji agentai, antimikrobiniai agentai, saldikliai, antioksidantai, antistatiniai agentai, paviršinio aktyvumo medžiagos (pvz.,  
25 polisorbatai, tokie kaip "TWEEN 20" ir "TWEEN 80"), chelatinimo agentai (pvz., EDTA). Kiti čia aprašyti farmaciniai užpildai ir/arba priedai, tinkami panaudoti čia aprašytose matricinėse kompozicijose yra išvardinti "Remington: The Science & Practice of Pharmacy", 19-tas leidimas, Williams & Williams, (1995) ir "Physician's Desk Reference", 52-tas leidimas, Medical Economics, Montvale, NJ (1998), kurie  
30 čia cituojami. Pageidautini užpildai, panaudoti esamose kompozicijose apima manitolį, rafinozę, natrio citratą, leuciną, izoleuciną, valiną, sacharozę, ir tri-leuciną.

### III. Miltelių kompozicijos pagaminimas

35 Pageidautina, kad aktyviojo agento sausi milteliai būtų gaunami purškiamuoju džioviniu tokiose sąlygose, kad gautųsi iš esmės amorfiniai milteliai. Purškiamojo

5 džiovavimo technologija vykdoma, pavyzdžiui, taip kaip aprašyta knygoje "Spray Drying Handbook" ("Purškiamojo džiovavimo vadovas"), 5-tas leidimas, K. Masters, John Wiley & Sons, Inc., NY, (1991), ir R. Platz, *et al.*, PCT publikacijoje WO 97/41833 (1997), kurie čia cituojami.

Pagaminti tirpalai, emulsijos arba suspensijos, turinčios aktyvų agentą, 10 higroskopinio augimo inhibitorių, ir, pasirinktinai, kitų užpildų. Purškiamojo džiovavimo tirpalai arba suspensijos turi dažniausiai nuo apie 0,1 iki 10 tūrio % kietų medžiagų. Tirpalų pH dažniausiai palaikoma maždaug tarp 3 ir 9, ir priklauso nuo pH poveikio į aktyviojo agento stabilumą. Pageidautina, kad pH būtų artimas neutraliam, nes tokie pH gali padėti palaikyti miltelių fiziologinį suderinamumą po to, kai milteliai 15 ištirps plaučiuose. Parengtos purškiamajam džiovavimui kompozicijos gali, pasirinktinai, turėti papildomai vandenyje ištirpusių tirpiklių, tokių kaip alkoholiai arba acetonas. Pageidautinais alkoholiais yra žemesnieji alkoholiai, tokie kaip metanolis, etanolis, propanolis, izopropanolis ir panašūs. Gautas tirpalas iš esmės turi aktyviojo agento koncentraciją nuo 0,01 % (masės/tūriui) iki apie 2 % (masės/tūriui), 20 dažniausiai nuo 0,1 % iki 1 % (masės/tūriui).

Po to tirpalai yra džiovinami nuolatinio veikimo purškiamajame džiovintuve, tokiam kaip įgyjamo prekyboje iš Niro A/S (Danija), Buchi (Šveicarija) ir panašiuose, duodančiame stabilius, sausus miltelius. Kompozicijų purškiamojo džiovavimo optimalios sąlygos kiti priklauso nuo kompozicijos komponentų, ir 25 dažniausiai nustatomos eksperimentiškai. Dujos, naudojamos purškiamajame džiovavime dažniausiai yra oras, nors inertinės dujos, tokios kaip azotas arba argonas, taip pat tinka. Be to, tiek įeinančių, tiek ir išeinančių dujų temperatūra, naudojama sausam medžiagos purškimui yra tokia, kad neiššaukia aktyviojo agento dezaktyvacijos/suskilimo medžiagos purškiamojo džiovavimo metu. Ši temperatūra 30 dažniausiai nustatoma eksperimentiškai, nors, bendrai paėmus, įėjimo temperatūra dažniausiai yra nuo 50 °C iki 200 °C ribose, o išėjimo temperatūra yra apie nuo 30 °C iki 150 °C.

Alternatyviai, sausi milteliai gali būti gauti liofilizacijos, džiovavimo vakuume, purškiamojo šaldomojo džiovavimo, superkritinio skysčio perdirbimo, ir kitomis 35 garinamojo džiovavimo formomis. Kitais atvejais, gaminant kompozicijas, sudarytas iš smulkių dalelių agregatų, tai yra, iš aukščiau aprašytos formos sausų miltelių

5 dalelių, kai agregatai yra susmulkinami vėl į smulkius miltelių komponentus, kad galima būtų pateikti į plaučius agregatus arba aglomeratus gali prireikti pateikti sausų miltelių kompoziciją tokioje formoje, kuri turėtų pagerintas panaudojimo/apdorojimo charakteristikas, pvz., sumažintą statinį krūvį, geresnį tekamumą, nedidelį susigulėjimą ir panašiai, kaip aprašyta, pvz., pas K. Johnson *et al.*, US patente Nr. 5654007, 1997, kaip čia cituojama. Alternatyviai, milteliai gali būti gauti aglomeruojant miltelių komponentus, nusijojant medžiagas, kad būtų gauti aglomeratai, sferonizuojami, kad gautųsi labiau specifiniai aglomeratai, ir išrūšiuojami, kad gautų vienodo dydžio produktą, kaip aprašyta, pvz., pas C. Ahlneck *et al.*, tarptautinėje publikacijoje WO 95/09616, 1995, kuris čia cituojamas.

10

15 Sausi milteliai taip pat gali būti gauti maišant, malant, sijojant arba malūnu sumalant kompozicijos komponentus į sausų miltelių formą. Taip gauti milteliai yra pagrindinai amorfinės formos.

Pageidautina, kad sausi milteliai gamybos, perdirbimo arba sandėliavimo metu būtų laikomi sausose (t. y., santykinai mažame drėgnyje) sąlygose.

20

#### IV. Miltelių charakteristikos

Išradimo miltelių dalelės, kai jos teikiamos į alveoles, gali palaikyti aerodinaminį diametrą, mažesnį už 3  $\mu$ . Kaip matosi iš 1 pavyzdžio, milteliai neturintys higroskopinio augimo inhibitoriaus ir turintys 3,5 mikronų pradinį MMAD, elgiasi kaip milteliai, turintys 5-6 mikronų MMAD. Toliau skaičiavimais nustatyta, kad esant plaučiuose pusiausvyrai, milteliai gali išaugti iki 9 mikronų MMAD. Iš šių duomenų atrasta, kad higroskopinio augimo inhibitoriaus įjungimas į miltelių kompoziciją, aprašytą čia, buvo efektyvus ypač sumažinant sausų miltelių dalelių higroskopinio augimo greitį ir/arba laipsnį, tuo padidinant ne tik aktyviojo agento biologinį prieinamumą, bet ir padidinant tokių kompozicijų dispersiškumą.

25

30

Išradimo miltelių dalelių MMAD daugeliu atvejų prieš skyrimą į plaučius bus mažesnis negu apie 3  $\mu$ . Įprasta, kad dalelės pateikimo į plaučius metu padidės keletu laipsnių, net jei išaugtų mažiau, kai yra higroskopinio augimo inhibitorius, ir dažniausiai rodys higroskopinio augimo santykį, mažesnį negu apie 2,5, geriau mažesnį negu 2,0, ir dar geriau, kai apie nuo 1,5 iki 2,0, o geriausia, kai mažesnį

35

5 negu 1,5. Higroskopinio augimo santykis gali būti nustatytas eksperimentiškai, palyginant miltelių MMAD, nustatytą aplinkos sąlygomis, atvirkščią miltelių MMAD, nustatytam imituojančių plaučių sąlygas aplinkos kameroje ( $MMAD_{\text{plaučių}} / MMAD_{\text{aplinkos}}$ ). Alternatyviai, dalelių MMAD plaučių sąlygomis gali būti apskaičiuotas tokiu būdu. Pirmiausia, panaudojant dalelių visų sudedamųjų komponentių  
10 molekulinę masę nustatomas kiekvienos komponentės izotoniškumas. Po to tie izotoniškumai sudedami, kad nustatytų dalelės izotoniškumą. Iš tos reikšmės apskaičiuojamas izotoniškumas tirpalo tūrio, kurį reikia pasiekti; šis tūris yra paimamas kaip sferinis tūris. Iš šio sferinio tūrio išskaičiuojamas sferinis diametras, kuris reiškia dalelių, rastų plaučių sąlygomis apskaičiuotąjį MMAD. Tada šis  
15 apskaičiuotasis MMAD gali būti naudojamas nustatyti higroskopinio augimo santykį, kaip aprašyta aukščiau.

Dalelių drėgmės sugėrimo charakteristikos paprastai nustatomos drėgmės sorbcijos eksperimentais. Miltelių drėgmės sorbcijos duomenys gali būti nustatyti eile techninių būdų, tokių kaip drėgmės sorbcijos balansu arba terminio aktyvumo  
20 monitoriumi (TAM). Drėgmės sorbcijos balansai nustatomi matuojant masės praradimą arba įgijimą, kaip santykinio drėgnio sumažėjimo arba padidėjimo pastovioje temperatūroje funkciją. Nešančiosios dujos, įjungtos prie žinomo RH sudaromos maišant drėgnas ir sausas dujas. Tada šios dujos paduodamos į pavyzdį, esantį nehigroskopiniame pavyzdžio indelyje, pritvirtintame prie  
25 mikrosvarstyklių. Priklausomai nuo pavyzdžio morfologijos, jis gali drėgmę absorbuoti, adsorbuoti arba desorbuoti. Ši sorbcija nustatoma mikrosvarstyklėmis, kaip padidėjusi arba sumažėjusi masė. Naudojama kompiuterinė programa, kad surinktų davinių taškus (pagrindiniai laiką, temperatūrą, santykinį drėgnį ir masę) per visą eksperimentą, o vartotojas nustato pusiausvyrinius taškus.

30 Išradimo milteliai taip pat gali būti charakterizuoti sorbcijos indeksu, SI, t. y., miltelių įgyta procentinės masės suma, nustatyta 10 %, 20 %, 30 % ir 40 % santykiniam drėgnyje, padalinta iš 4. Sorbcijos indeksas yra nustatytas naudojant gravimetrinį sorbcijos analizatorių, tokį kaip DVS-1000, pagamintą Surface Measurements Systems (Londonas, UK) arba drėgmės svarstyklėmis, naudojant tokį prietaisą kaip MB 300G, pagamintą VTI Corporation (Hialeah, FL). Išradimo milteliai  
35 paprastai turės sorbcijos indeksus, mažiau už apie 7,5, geriau, kai mažiau už apie

5 7,0, dar geriau, kai mažiau už apie 6,5, ir geriausia, kai, kai mažiau už 6,0. Milteliai, turintys tokias SI reikšmes parodyti 2 pavyzdyje.

Pageidautini šio išradimo milteliai yra tie, kurie vandenį sugeria lėtai, t. y., greičiu, mažesniu negu apie 0,75 % drėgmės, kaip santykinio drėgnio funkcija, geriau, kai mažesniu už apie 0,50 % drėgmės, kaip santykinio drėgnio funkcija, ir dar  
10 geriau, kai mažesniu už 0,35 % drėgmės, kaip santykinio drėgnio funkcija, ir geriausiai, kai mažiau už apie 0,25 % drėgmės, kaip santykinio drėgnio funkcija (pvz., žiūr. Fig. 1). Kaip kitas matas, dalelės absorbuoja mažiau už apie 60 (masės) % drėgmės, geriau, kai mažiau už 30 % drėgmės, dar geriau, kai mažiau už 25 % drėgmės, net geriau, kai mažiau už 20 % drėgmės, o geriausiai, kai tarp 10 ir 20  
15 masės % vandens drėgnumo sąlygomis, t. y., esant 80 % santykiniam drėgniui. Fig. 1 ir Fig. 2 iliustruoja kaip milteliai, turintys higroskopinio augimo inhibicijos agentą, palyginti su miltelių kompozicija, neturinčia HGI, rodo abu - vandens sugėrimo sumažėjimo greitį (nustatytą pagal mažesnius nuožulnumus, palyginus su kontroline kompozicija) ir bendrą drėgmės sugėrimo laipsnį.

20 Žiūrint į Fig.1, 80 % santykinio drėgnio sąlygomis purškiamuoju džioviniu išdžiovinti kontroliniai milteliai, turintys 20 % insulino, 59 % natrio citrato, 18 % manitolio ir 2,6 % glicino absorbavo 60 masės % drėgmės, kai tokiomis pat sąlygomis, purškiamuoju džioviniu išdžiovintas dekstranas, hidroksipropilmetilceliuliozė, hidroksipropil- $\beta$ -ciklodekstrinas ir hidroksietilkrakmolai  
25 absorbavo atitinkamai 24 %, 16 %, 16 % ir 24 % drėgmės, kas iliustruoja ypatingas šių medžiagų higroskopinio augimo inhibicijos savybes. Taip pat, žiūrint į Fig. 2, 80 % santykinio drėgnio sąlygomis matoma, kad tuo tarpu, kai kontrolė tomis pačiomis sąlygomis absorbavo 60 % drėgmės, tai purškiamuoju džioviniu išdžiovinti milteliai, turintys 20 % insulino, 40 % hidroksietilkrakmolo, 2,6 % glicino, 18 %  
30 manitolio, 19 % natrio citrato, ir 100 % hidroksietilkrakmolo absorbavo atitinkamai 50 % ir 24 % drėgmės. Be to, abiejose figūrose vandens sugėrimo greitis buvo iš esmės sumažintas HGI medžiagoms, palyginus su kontrole.

Išradimo milteliai taip pat gali būti charakterizuojami palaikant gerą dispersiškumą, kai laikomi šiltose ir drėgnose sąlygose, tokiose, kurios yra plaučių  
35 aplinkoje. Išradimo milteliai paprastai rodyt kritimą paskleistoje dozėje (ED) 32 °C temperatūroje ir 95 % santykiname drėgnyje (kai palyginama su ED aplinkos

- 5 sąlygomis) ne didesnį negu apie 30 % (reikšmė  $ED_{\text{aplinkos}}$  minus  $ED_{\text{drėgnio}}$  lygu 30 arba mažiau), geriau, kai ne daugiau už apie tarp 20 ir 25 %, dar geriau, kai ne daugiau už 15 %, ir geriausiai, kai ne daugiau už apie 10 %.

- Kaip iliustracija, 2 pavyzdys rodo miltelių kompozicijas, kurių ED, įvertinta aplinkos kameroje, sumažėja tik apie 10-15 % (60 % maltodekstrino kompozicijos).
- 10 Taip pat gerą ED plaučių sąlygomis rodo miltelių kompozicijos, turinčios 60 % hidroksietilkrakmolo. Kaip galima pamatyti iš duomenų, pateiktų 1 lentelėje, padidintas hidroksietilkrakmolo kiekis nuo 40 % iki 60 % (2/3 pavyzdžiai palyginus su 4/5) buvo efektyvus sumažinti aplinkos kameros ED reikšmės kritimą. Vidutiniškai, šios kompozicijos parodė apie 20 % kritimą paskleistoje dozėje plaučių sąlygomis,
- 15 kol palaikoma apie 55 % ED reikšmė.

- HGI turinčių miltelių paskleistoji dozė (ED) aplinkos sąlygomis yra didesnė už 30 % ir paprastai didesnė už 40 %. Labiau pageidautina, kad išradimo miltelių ED būtų didesnė už 50 %, ir dažnai didesnė už 60 %. Išradimo milteliai paprastai turi aerozolio mažo dalelių dydžio didesnę porciją ir dėl to yra žymiai efektyvesni, kai
- 20 pateikiami aerosolinėje formoje, dėl (i) patekimo į plaučių alveolių dalį, (ii) difuzijos į tarpaudininę sritį, ir (iii) vėlesnio nuėjimo į kraujo apytaką per endotelį.

- Išradimo sausi milteliai aplinkos sąlygomis pagrindinai turės vidutinį drėgmės kiekį, mažesnį už apie 10 masės %, dažniausiai mažesnį už apie 5 masės %, ir pageidautina, mažesnį už apie 3 masės %. Tokios mažai drėgmės turinčios kietos
- 25 medžiagos linkusios rodyti didesnį stabilumą, negu atitinkamos "daug drėgmės" turinčios kietos medžiagos.

#### V. Miltelių pateikimas į plaučius

- 30 HGI turinčių sausų miltelių kompozicijos, kurios čia aprašytos, pageidautina, kad būtų tiekiamos naudojant bet kokį tinkamą sausų miltelių inhaliatorių (DPI), t. y., inhaliacijos įtaisą, kuris paciento panaudojamas inhaliuoti įkvėpiant kaip transporto priemonė nunešti sausų miltelių pavidalo vaistą į plaučius. Pirmenybė teikiama Inhale Therapeutic Systems' sausų miltelių inhaliavimo įtaisams, kaip aprašyta J. S.
- 35 Patton *et al.*, US patente Nr. 5458135 (1995); A. Smith *et al.*, US patente Nr. 5740794 (1998); ir A. Smith *et al.*, US patente Nr. 5785049 (1998).

5 Kai pateikiama naudojant tokio tipo įtaisą, sausi milteliai laikomi saugykloje, turinčioje praduriamą dangtelį arba kitokį praėjimo paviršių, geriausiai pūslelių pakuotę arba kasetę, kur saugykla gali turėti atskirus dozuotus vienetus arba daug dozuotų vienetų. Įprasti būdai kaip užpildyti didelį skaičių tuštumų su atseikėtomis dozėmis sausų miltelių pavidalo vaistais yra aprašyta, pvz., D. J. Parks, *et al.*, PCT publikacijoje WO 97/41031 (1997).

Čia aprašytų sausų miltelių pateikimui taip pat tinka sausų miltelių inhaliatoriai tokio tipo, kurie aprašyti, pavyzdžiui, S. Cocozza, US patente Nr. 3906950 (1974) ir S. Cocozza, US patente Nr. 4013075 (1977), kuriuose iš anksto išmatuota sausų miltelių dozė, skirta pateikti subjektui laikoma kietos želatinos kapsulės viduje.

15 Kitas sausų miltelių dispersijos įtaisas, naudojamas paduoti sausus miltelius į plaučius apima tokius, kurie aprašyti, pavyzdžiui, R. E. Newell, *et al.*, Europos Patente Nr. EP 129985 (1988); P. D. Hodson, *et al.*, Europos patente Nr. EP 472598 (1996); S. Cocozza, *et al.*, Europos patente Nr. EP 467172 (1994) ir L. J. Lloyd, *et al.*, US patente Nr. 5522385 (1996). Taip pat tinkamais pateikti išradimo sausų miltelių formą yra inhaliatoriai, tokie kaip Astra-Draco "TURBUHALER". Šio tipo įtaisas 20 detalai aprašytas R. Virtanen, US patente Nr. 4668218 (1987); K. Wetterlin, *et al.*, US patente Nr. 4667668, publikuotame 1987 gegužės 26 d.; ir K. Wetterlin, *et al.*, US patente Nr. 4805811 (1989). Taip pat tinka įtaisai, kuriuose panaudojamas stūmoklis, kad arba pateiktų orą su vaisto miltelių srove, pakeldamas vaistą nuo nešiklio 25 pertvaros, nešdamas orą per pertvarą, arba sumaišydamas orą su vaisto milteliais sumaišymo kameroje su po to einančiu miltelių pateikimu pacientui per įtaiso kandiklį, kaip aprašyta P. Mulhauser, *et al.*, US patente Nr. 5388572 (1997).

HGI turintys sausi milteliai taip pat gali būti pateikti naudojant pritaikytą normaliam oro slėgiui išlaikyti atseikėtos dozės inhaliatorių (MDI), turintį vaisto tirpalą 30 arba suspensiją farmaciškai inertiniame skysčio nešiklyje, pvz., fluorochlormetane arba fluormetane, kaip aprašyta Laube *et al.*, US patente Nr. 5320094 (1994), ir R. M. Rubsamen *et al.*, US patente Nr. 5672581 (1994).

Prieš panaudojimą HGI turintys sausi milteliai paprastai sandėliuojami aplinkos sąlygomis, ir pageidautina, kad būtų laikomi apie 25 °C arba žemesnėje 35 temperatūroje ir santykiniam drėgnyje (RH) tarp 30 ir 60 %. Labiau pageidautinos santykinio drėgno sąlygos yra, pvz., mažiau už 30 %, gali būti pasiektos

5 inkorporuojant į dozuotos formos antrąją pakuotę džiovinimo agentą. Šio išradimo  
respiruojami milteliai yra apibūdinami ne tik geru pavirtimu į aerosolį, bet taip pat ir  
geru stabilumu.

Kai skirtas tiesioginiam pateikimui į plaučius aktyvusis agentas, patalpintas į  
čia aprašytą sausų miltelių kompoziciją bus aerosolinis, tai parodys plaučiuose  
10 padidėjusį biologinį prieinamumą dėl HGI buvimo miltelių dalelėse, kuris leis  
inhaliuotų dalelių didesniai procentui pasiekti giluminę plaučių dalį prieš nusėdimą į  
viršutinius kvėpavimo takus dėl higroskopinio augimo. Tokios HGI turinčios  
kompozicijos leidžia paskirti dozės vienetui mažesnį vaisto kiekį, ir net išjungti  
poreikį daugybei inhaliacijų per dieną. Be to, HGI buvimas aprūpina miltelių  
15 kompoziciją didesniu stabilumu sumažindamas arba apsaugodamas nuo drėgmės  
sugėrimo, tuo padidindamas sausų miltelių kompozicijų laikymo terminą ir formos  
stabilumą.

Kiekvienos publikacijos, patento ar patentinės paraiškos, paminėtos šiame  
aprašyme cituojant atskleidimas yra įtraukti čia į nuorodas tokiu pat mastu, kaip ir  
20 kiekviena atskira publikacija, patentas arba patentinė paraiška būtų specifiskai ir  
individualiai įtraukti į citavimo nuorodas.

Sekantys pavyzdžiai iliustruoja, bet jokių būdu neapriboja šio išradimo  
apimties.

25

### Pavyzdžiai

Medžiagos ir būdai

Lašišos kalcitoninas perkamas iš Bachem (Torrance, CA).

Žmogaus serumo albuminas (HAS) perkamas iš Miles Inc. (Kankakee, IL).

Natrio citrato dihidratas gautas iš J. T. Baker (Phillipsburg, NJ). L,α-  
30 dipalmitoilfosfatidilcholinai (DPPC) gautas iš Avanti Polar Lipids, Alabama.

### 1 pavyzdys

Drėgmės sugėrimo ir higroskopinio augimo savybių tyrimams pagaminti  
sekantys aktyvieji agentai, sudaryti iš dalelių.

35

5           A. Miltelių gamyba

Lašišos kalcitonino milteliai buvo gaminami tokiu būdu. Birus lašišos kalcitoninas ištirpintas natrio citrato buferyje, turinčiame manitolio ir HAS, sudaro vandeninį tirpalą, turintį 7,5 mg/ml smulkių kietų medžiagų koncentraciją ir pH 6,7±0,3. Po to tirpalas perfiltruojamas per 0,22 µm filtrą ir paveikiamas purškiamuoju džiovinimu, naudojant Buchi 190 minipurkštuvą (Buchi Labortechnik AG, Meierseggstrasse, Šveicarija). Purkštuvus veikia 110-120 °C įėjimo temperatūroje, skysčio padavimo greitis 5 ml/min, o išėjimo temperatūra yra 70-80 °C, ko pasėkoje gaunami smulkūs balti amorfiški milteliai.

Milteliai turi tokius higroskopinio augimo inhibitorius (HGI): DPPC, ciklodekstriną, hidroksietilkrakmolą, dekstraną, dekstranomerą, maltodekstraną, hidroksipropilceliuliozę, hidroksipropilmetilceliuliozę, ir celiuliozės etilhidroksietileterį, kurie taip pat panašiai pagaminti.

Miltelių kompozicija, neturinti HGI, buvo: 5 masės % lašišos kalcitonino / 6,25 masės % HAS / 73,75 masės % manitolio / 15 masės % citrato. Milteliai, turintys HGI, pasižymi tokiais pat lašišos kalcitonino / HAS / manitolio / citrato santykiniais kiekiais, bet dar turi nuo apie 10 iki 90 masės % higroskopinio augimo inhibitoriaus.

Iki higroskopinio augimo analizės pagaminti milteliai saugomi sandariai uždarytuose induose sausoje aplinkoje (< 10 % RH).

25        B. Miltelių analizės

Lašišos kalcitonino miltelių dalelių dydžio pasiskirstymas buvo matuojamas skysčio centrifuginės sedimentacijos metodu Horiba CAPA-700 dalelių dydžio analizatoriumi, o po to miltelių dispersija - Sedisperse A-11 (Micrometrics, Norcross, GA) prietaisu.

30        Lašišos kalcitonino miltelių drėgnumas buvo matuojamas Karl Fischer technika, naudojant Mitsubishi CA-06 drėgmės matuoklį.

Aerolio dalelių dydžio pasiskirstymas nustatytas naudojant kaskadinį separatorių (Graseby Andersen, Smyrna, GA) esant srauto greičiui 28 l/min., nekreipiant dėmesio į miltelių praradimą įleidimo kolektoriuje, ir čiurkšlinei lėkštei 0-35 nėje stadijoje.

5 Išmestos dozės (ED) buvo įvertintos naudojant Inhale Therapeutic Systems' aerolio įtaisą, panašų į tą, kuris aprašytas WO 96/09085. Paskleista dozė nustatoma kaip procentas nominalios dozės, esančios pūslelės įpakavime, kuri yra aerolio įtaiso kandiklyje ir kuri surenkama ant stiklo pluošto filtro (Gelman, 47 mm

10 sekundės. ED apskaičiuota padalinant surinktų miltelių ant filtro masę iš pūslelės pakuotėje esančių miltelių masės.

5 % lašišos kalcitonino miltelių ED yra tarp 52,6 ir 53,9 %.

5 % lašišos kalcitonino miltelių MMAD yra apytikriai 3,5-3,6 mikronų.

Analizės taip pat panašiai atliktos su DPPC turinčiais lašišos kalcitonino

15 milteliais.

### C. Dalelių augimas

Atlikti tokie tyrimai, kad būtų ištirtas lašišos kalcitonino kompozicijos, teikiamos į plaučius sausų miltelių pavidale, biologinis prieinamumas.

20 Neturinčios HGI lašišos kalcitonino dalelės buvo paskirtos 16 sveikų savanorių. Kiekvienas subjektas gavo sausų miltelių aerolio dozę. Aerolinė dozė turėjo apie 2,5 mg miltelių, turinčių apie 750 TV (125 μg) lašišos kalcitonino, radiologiškai pažymėto 10 MBq <sup>99m</sup>Tc pertekniu. Dalelės aerolizuotos naudojant Inhale Therapeutic Systems' aerolio įtaisą, kaip aprašyta aukščiau.

25 Lašišos kalcitonino dozė, pateikta į plaučius ir plaučių periferiją (giluminę plaučių dalį) buvo nustatyta naudojant standartinės gama spinduliuotės aparato modifikaciją. Lašišos kalcitonino, pasiekiančio sisteminę kraujotaką kiekybinis įvertinimas gautas iš serumo pavyzdžio radioimuniniu tyrimu ("Ultra-Sensitive Radioimmunoassay Kit for the Quantitative Radioimmunoassay for the Quantitative

30 Determination of Salmon Calcitonin in Serum and Plasma"; "Labai jautrus radioimunotyrimo rinkinys, skirtas kiekybiniam radioimunotyrimui lašišos kalcitonino kiekybiniam nustatymui serume ir plazmoje", Diagnostic Systems Laboratories Inc.), paimto po 6 valandų po dozės priėmimo.

Biologinis prieinamumas nustatytas palyginant sukoreguotą AUC (plotas po

35 kreive) dozių įvertinimus naudojant periferines (alveolių) dozes. AUC nustatymui buvo naudota paprasta trapecinė integracija. Santykinis biologinis prieinamumas

5 nustatytas artimas subkutaninei injekcijai. Abiejų, tiek gama spinduliuotės aparatų duomenų statistinės analizės, tiek ir biologinio prieinamumo duomenys buvo pateikti naudojant parinktų porų Wilcoxon'o testą. Wilcoxon'o testas nėra parametruojantis testas, taikomas mažų dydžių pavyzdžiams. p reikšmė  $\leq 0,05$  laikoma svarbia.

10 Miltelių be HGI dydžių pasiskirstymas prieš ir po radiologinio pažymėjimo proceso iš esmės nepakeistas. Tikrinant vietinio nusėdimo struktūrą po inhaliacijos rasta, kad 21,6 % miltelių inhaliuotos dozės pasiekia periferinius plaučius (45,6 % pasiekia visus plaučius, apimant ir periferinius), tuo tarpu, kai praradimas per burną ir ryklę sudaro 54,4 %.

15 Lašišos kalcitonino miltelių biologinis prieinamumas, artimas subkutaninei injekcijai sudaro 28,0 % dozės, teikiamos į periferinę plaučių dalį. Nežiūrint į 3,5 mikronų MMAD reikšmę, gaunamą aerosoliniam dydžio paskirstymui, šie milteliai veikia lyg milteliai, turintys MMAD tarp 5 ir 6 mikronų. Tai gali būti priskiriama dalelių higroskopiskumo augimo rezultatui, kai jos eina per kvėpavimo traktą dėl kompozicijos higroskopinės prigimties.

20 Šio mechanizmo patvirtinimui pateiktas kompozicijos aerodinaminės pusiausvyros augimo santykio, kuris sudaro 2,53, skaičiavimas. Šis santykis nustato, kad kvėpavimo trakto sąlygomis dalelės auga, o pusiausvyroje, nuo pradinės 3,5 mikronų MMAD, aerosolio dalelės išauga iki 9 mikronų MMAD (t. y., dalelės išauga iki 2,53 kartų nuo jų pirminio aerodinaminio diametro). Augimo santykių pusiausvyra  
25 nustatyta išskaičiuojant kietų medžiagų koncentraciją (miltelių su vandeniu santykis), prie kurios miltelių vandeninis tirpalas tampa izotoniniu, tai yra, koncentracija prie kurios skysčio lašeliai plaučiuose pasiekia pusiausvyrą, kuri po to leidžia išskaičiuoti izotoninių lašelių MMAD. Augimo santykis yra:  $MMAD_{\text{izotoninių lašelių}} / MMAD_{\text{miltelių dalelės aplinkoje}}$ .

30 Atitinkamai, lašišos kalcitonino milteliai, kurių MMAD palaikomas 3,0 mikronų, kai jie pateikti į alveoles, yra pagaminami įterpiant vieną arba du higroskopinio augimo inhibitorius į daleles 10-90 % koncentracija, ypač 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 ir 90 % nuo HGI masės. Gauti milteliai po to tiriami kaip aprašyta aukščiau, kad nustatytų jų higroskopinį augimą, jeigu toks yra, kai laikomi plaučių aplinkos  
35 sąlygomis. Pagal išradimą milteliai yra tokie, kurie rodo higroskopinio augimo inhibiciją arba sumažėjimą, o dar tiksliau, palaiko, kad dalelių dydžio pasiskirstymas

- 5 liktų mažiau už 3 mikronų MMAD, kai pateikti į periferinius plaučius, kad padidintų nusėdimą periferiniuose plaučiuose ir padidintų aktyviojo agento, pateikto į plaučius biologinį prieinamumą plaučiuose.

**2 pavyzdys**

10 **Miltelių matavimai aplinkos kameroje**

Purškiamuoju džiovinimu išdžiovinti milteliai, turintys vieną arba daugiau higroskopini augimo inhibitorių, buvo pagaminti kaip aprašyta 1 pavyzdyje. Miltelių komponentų procentinė santykinė masė pateikta žemiau 1 lentelėje.

Tam, kad būtų nustatytas aerozolio miltelių higroskopinio elgesys, sausi  
15 inhaliuojami milteliai patalpinti į aplinkos kamerą (Enviro-Chamber), kuri imituoja žmogaus plaučių fiziologines sąlygas (32 °C temperatūra ir 95 % RH). Kamera buvo kontroliuojama iš anksto nustatyto drėgnumo ir temperatūros zondais (Digi-sense). Iš anksto apskaičiuoti duomenys pagal šį iš anksto kalibruotą zondą rodė abu - 95 % RH ir 32 °C temperatūrą, kurie buvo pastoviai palaikomi aplinkos kameroje ilgą laiką  
20 tarpą.

Paskleista dozė ir dalelių dydis buvo išmatuoti standartinėse (24 °C ir 40 % RH) ir drėgnose (32 °C ir >95 % RH) sąlygose. Standartinių sąlygų pavyzdžiai buvo laikomi aplinkos kameros viduje su išjungimo sistema. Duomenys, gauti standartinėse sąlygose buvo panaudoti kaip kontrolė. ED surinkimui buvo vartojami  
25 membraniniai filtrai (47 mm), ir Anderseno kaskadinis separatorius, kad išmatuotų dalelių dydžio pasiskirstymą.

1 lentelė

Pavyzdžio Nr.	Mėginio Nr.	Kompozicija	ED, n=28 Aplinka	ED E-kamera	Sorbcijos indeksas
1	R98403	60 % maltodekstrino 20 % insulino 2,6 % glicino 4,3 % manitolio 13,09 % citrato 0,013 % citrinų	76,94	67,12	5,3

		rūgšties, pH 7,3			
2	R98403	Tokia pat	78,51	65,31	5,3
3	R98414	40 % HES-hmv* 20 % insulino 2,6 % glicino 10 % manitolio 27,4 % citrato pH 7,3	72,63	47,52	6,4
4	R98414	Tokia pati	77,23	49,39	6,4
5	R99041	60 % HES-hmv* 20 % insulino 2,6 % glicino 4,3 % manitolio 13,09 % citrato 0,013 % citrinų rūgšties, pH 7,3	75,83	54,55	-
6	R99041	Tokia pati	74,23	55,48	-

5

\*HES-hmv yra hidroksetilkrakmolos

Rezultatai, pateikti 1 lentelėje demonstruoja, kad milteliai, turintys HGI yra labai dispersiški aplinkos sąlygomis, ir palaiko gerą dispersiškumą imituotomis plaučių sąlygomis. Rezultatai taip pat iliustruoja kaip kompozicijos gali būti optimizuotos sureguliuojant HGI kiekį, kas gali būti matoma iš 3/4 pavyzdžių, palyginus su 5/6 pavyzdžiais, kur hidroksetilkrakmolo procentinis padidėjimas nuo 40 % iki 60 % efektyviai sumažino ED kritimą didelio drėgnumo sąlygomis ( $ED_{\text{aplinkos}} - ED_{\text{plaučių}}$ ). Tai iliustruoja HGI turinčių miltelių atsparumą vandens sugėrimui, ir jų gebą išlaikyti takumą net ypatingai drėgnomis sąlygomis.

15

R98403 (1 ir 2 pavyzdžiai) miltelių MMAD buvo nustatytas vidutinės temperatūros ir drėgmės sąlygomis (21 °C, ir 40 % RH). Rezultatai susumuoti žemiau.

5

Užpildyta masė, mg (dozuota forma)	MMAD, mikronai	% < 5 mikronus	% < 3,3 mikronus
5	2,9	84	59
5	2,9	84	59
2	2,3	96	77
2	2,4	94	74

Kaip akivaizdu iš aukščiau pateiktų rezultatų, šių pavyzdžių milteliai išlaiko mažą MMAD net padidintos temperatūros ir drėgmės sąlygomis.

10

### 3 pavyzdys

Purškiamuoju džioviniu išdžiovinti milteliai buvo pagaminti kaip aprašyta 1 pavyzdyje. Drėgmės sorbcijos profiliai šiems purškiamuoju džiovintiems HGI turintiems milteliams buvo nustatyti naudojant gravimetrinį sorbcijos analizatorių GVS-1, pagamintą VTI Corporation (Hialeah, FL). Purškiamuoju džioviniu išdžiovinti milteliai turėjo tokias kompozicijas (masės %).

20

A. 20 % insulino, 59 % natrio citrato, 18 % manitolio, 2,6 % glicino.

B 100 % dekstrano.

C. 100 % hidroksipropilmetilceliuliozės.

D. 100 % hidroksipropil- $\beta$ -ciklodekstrino.

E. 100 % hidroksietilkrakolo (mažamolekulio, MM=200 000).

F. 20 % insulino, 40 % hidroksietilkrakmolo, 2,6 % glicino, 18 % manitolio, 19 % natrio citrato.

25

G. 20 % insulino, 20 % leucino, 50 %- $\beta$ -ciklodekstrino sulfonilbutileterio, 10 % natrio citrato.

H. 20 % insulino, 20 % leucino, 50 % hidroksietilkrakmolo, 10 % natrio citrato.

I. 20 % insulino, 5 % leucino, 50 % hidroksietilkrakmolo, 25 % natrio citrato.

J. 20 % leucino, 50 % hidroksietilkrakmolo, 30 % natrio citrato.

30

Drėgmės sorbcijos profiliai A, B, C, D ir E milteliams pateikti grafiškai Fig. 1.

Drėgmės sorbcijos profiliai A, F, ir E milteliams pateikti Fig. 2.

- 5 Drėgmės sorbcijos profiliai A, D, ir G milteliams pateikti Fig. 4.  
Drėgmės sorbcijos profiliai H, I, E, A ir J milteliams pateikti Fig. 5.

Kaip gali būti pamatyta iš kiekvienos figūros, higroskopinio augimo inhibicijos agento pridėjimas į konkrečią kompoziciją, yra efektyvus pastebimai sumažinti jos  
10 drėgmės sorbcijos savybes, tuo sumažindama dalelių higroskopinį augimą, kai jos keliauja per kvėpavimo takus į giluminę plaučių dalį.

#### 4 pavyzdys

15 Įvairiai purškiamuoju džiovintų insulino miltelių kompozicijų hidratacijos savybės buvo palygintos terminio aktyvumo kontrole (TAM), naudojant terminio aktyvumo monitorių, Modelį 2277 (Thermometric, Švedija). Bandymo sąlygos buvo tokios: pokyčio modelis naudojant RH perfuzijos vienetus; pokytis nuo 0 % RH iki 90 % RH prie 3 % RH/ valandą 25 °C temperatūroje 1,48 SCCM azoto  
20 srove. Buvo naudojamos tokios sausų miltelių kompozicijos.

A. 20 % insulino, 59 % natrio citrato, 18 % manitolio, 2,6 % glicino.

B. 60 masės % insulino, 2,6 % glicino, 10 % manitolio, 27,4 % natrio citrato, 2,6 % glicino.

25 C. 40 % HES-hmv, 20 % insulino, 2,6 % glicino, 10 % manitolio, 27,4 % citrato.

D. 60 % maltodekstrino, 20 % insulino, 2,6 % glicino, 4,3 % manitolio, 13,09 % citrato, 0,13 % citrinų rūgšties.

Kiekvienos kompozicijos TAM rezultatai pateikti Fig. 3. Žiūrint į Fig. 3 galima  
30 pamatyti, kad HGI įterpimas į 20 % insulino kompozicijas sukelia žymų kritimą tiek drėgmės sugėrimo laipsnyje, tiek ir greityje, kai lyginama su neturinčia HGI 20 % insulino kompozicija, taip nustatant šių pavyzdžių HGI efektyvumą sumažinant šių dalelių higroskopinio augimo laipsnį.

5

## IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Dalelės, skirtos aktyviojo agento tiekimui į paciento alveoles, b e s i s k i r i a n č i o s tuo, kad minėtosios dalelės apima aktyvų agentą ir higroskopinio augimo inhibitorių, kuriose higroskopinio augimo inhibitorius įjungtas į daleles ir, kuriose imituotų plaučių sąlygomis paskleistoje dozėje dalelės rodo kritimą, ne didesnę už 25 %.

2. Dalelės pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n č i o s tuo, kad jose higroskopinio augimo inhibitorius yra parinktas iš grupės, susidedančios iš dvigubos grandinės fosfolipidų, ciklodekstrinų, hidroksietilkrakmolo, dekstrano, dekstranometro, maltodekstrinų, hidroksipropilceliuliozės, hidroksipropilmetilceliuliozės ir celiuliozės etilhidroksietileterio.

3. Dalelės pagal 1 arba 2 punktą, b e s i s k i r i a n č i o s tuo, kad jose higroskopinio augimo inhibitorius yra parinktas iš grupės, susidedančios iš β-ciklodekstrino, hidroksipropil-β-ciklodekstrino, β-ciklodekstrino sulfobutyleterio, dekstrano, hidroksipropilmetilceliuliozės, hidroksietilkrakmolo ir maltodekstrino.

4. Dalelės pagal bet kurį iš 1-3 punktų, b e s i s k i r i a n č i o s tuo, kad jose higroskopinio augimo inhibitorius yra miltelių pavidalo tokiu kiekiu, kuris pakankamas milteliams, kad jie rodytų drėgmės sugėrimo greitį, ne didesnę negu 0,50 %, kaip santykinio drėgumo funkciją.

5. Dalelės pagal bet kurį iš 1-4 punktų, b e s i s k i r i a n č i o s tuo, kad jose higroskopinio augimo inhibitorius yra miltelių pavidalo tokiu kiekiu, kuris pakankamas milteliams, kad jie rodytų bendrą vandens sugėrimo laipsnį, ne didesnę negu 30 masės procentų 80 % santykiniam drėgnyje.

6. Dalelės pagal bet kurį iš 1-5 punktų, b e s i s k i r i a n č i o s tuo, kad jos aplinkos sąlygomis turi paskleistą dozę mažiausiai 60 %.

5

7. Dalelės pagal bet kurį iš 1-6 punktų, b e s i s k i r i a n č i o s tuo, kad jos higroskopinio augimo inhibicijos agento turi nuo 20 masės procentų iki 99 masės procentų.

10

8. Dalelės pagal bet kurį iš 1-7 punktų, b e s i s k i r i a n č i o s tuo, kad kai jos patiekiamos į plaučius, tai nusėda į giliają plaučių dalį kiekiu, didesniu negu 20 % nuo nominalios dozės.

15

9. Dalelės pagal bet kurį iš 1-8 punktų, b e s i s k i r i a n č i o s tuo, kad jose minėtasis higroskopinio augimo inhibitorius, patekęs į plaučius, yra efektyvus padidinti minėtojo aktyviojo agento biologinį prieinamumą mažiausiai 5 procentais, palyginus su biologiniu prieinamumu, stebimu aktyviajam agentui, neturinčiam tose pačiose dalelėse minėto higroskopinio augimo inhibitoriaus ir pateikiamam į plaučius.

20

10. Dalelės, skirtos aktyviojo agento tiekimui į paciento alveoles, kai minėtosios dalelės, apimančios aktyvų agentą ir higroskopinio augimo inhibitorių, įjungtą į daleles, kuriose dalelės turi sorbcijos indeksą, mažesnį negu 6,5.

25

11. Dalelės pagal 10 punktą, b e s i s k i r i a n č i o s tuo, kad jose higroskopinio augimo inhibitorius yra parinktas iš grupės, susidedančios iš dvigubos grandinės fosfolipidų, ciklodekstrinų, hidroksietilkrakmolo, dekstrano, dekstranometro, maltodekstrinų, hidroksipropilceliuliozės, hidroksipropilmetilceliuliozės, celiuliozės etilhidroksietileterio.

30

12. Dalelės pagal 10 arba 11 punktą, b e s i s k i r i a n č i o s tuo, kad jose higroskopinio augimo inhibitorius yra parinktas iš grupės, susidedančios iš  $\beta$ -ciklodekstrino, hidroksipropil- $\beta$ -ciklodekstrino,  $\beta$ -ciklodekstrino sulfobutyleterio, dekstrano, hidroksipropilmetilceliuliozės, hidroksietilkrakmolo ir maltodekstrino.

35

5 13. Dalelės pagal bet kurį iš 10-12 punktų, b e s i s k i r i a n č i o s tuo, kad jos aplinkos sąlygomis turi paskleistą dozę mažiausiai 60 %.

10 14. Dalelės pagal bet kurį iš 10-12 punktų, b e s i s k i r i a n č i o s tuo, kad jos higroskopinio augimo inhibicijos agento turi nuo 20 masės procentų iki 99 masės procentų.

15 15. Dalelės, skirtos aktyviojo agento tiekimui į paciento alveoles, kai minėtosios dalelės, apimančios aktyvųjį agentą ir higroskopinio augimo inhibitorių, įjungtą į daleles, kuriose dalelės palaiko aerozolio dalelių dydžio pasiskirstymą, mažesnį už 3 mikronų MMAD, kai jos pateiktos į alveoles.

20 16. Dalelių, skirtų tiekti aktyvųjį agentą į paciento alveoles, gamybos būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis apima: mišinio, sudaryto iš higroskopinio augimo inhibitoriaus, aktyviojo agento ir tirpiklio, paruošimą; mišinio purškiamąjį džiovinimą, gaunant higroskopinio augimo inhibitoriaus ir aktyviojo agento homogenines daleles; kuriame imituotų plaučių sąlygomis paskleistoje dozėje dalelės rodo kritimą, ne didesnį už 25 %.

25 17. Būdas pagal 16 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame higroskopinio augimo inhibitorių parenka iš grupės, susidedančios iš dvigubos grandinės fosfolipidų, ciklodekstrinų, hidroksietilkrakmolo, dekstrano, dekstranometro, maltodekstrinų, hidroksipropilceliuliozės, 30 hidroksipropilmetilceliuliozės ir celiuliozės etilhidroksietileterio.

35 18. Būdas pagal 17 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame higroskopinio augimo inhibitorių parenka iš grupės, susidedančios iš β-ciklodekstrino, hidroksipropil-β-ciklodekstrino, β-ciklodekstrino sulfobutyleterio, dekstrano, hidroksipropilmetilceliuliozės, hidroksietilkrakmolo ir maltodekstrino.

5            19. Būdas pagal bet kurį iš 16-18 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame tirpikliu yra vanduo.

             20. Būdas pagal bet kurį iš 16-19 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame homogeninės dalelės higroskopinio augimo inhibicijos agento turi nuo 20 masės ,  
10 procentų iki 99 masės procentų.

             21. Būdas, skirtas padidinti inhaliuoto aktyviojo agento kiekį, nusėdusio giliojoje plaučių dalyje, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis apima įjungimą į aktyviojo agento sausų miltelių daleles, skirtas inhaliacijai tokio higroskopinio augimo  
15 inhibicijos agento, kad aerosolinant ir inhaliuojant daleles, mažiausiai 20 % nuo nominalios dozės nusodinama į giliają plaučių dalį.

20

25

30

35

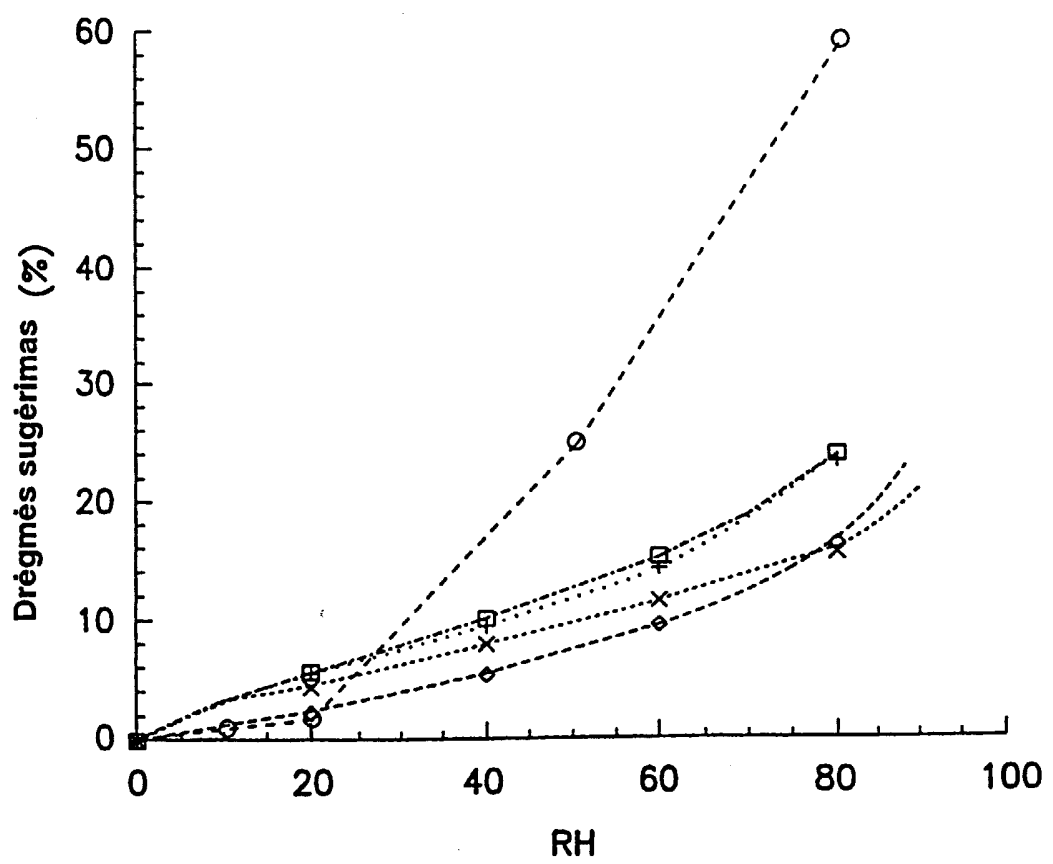


FIG. I

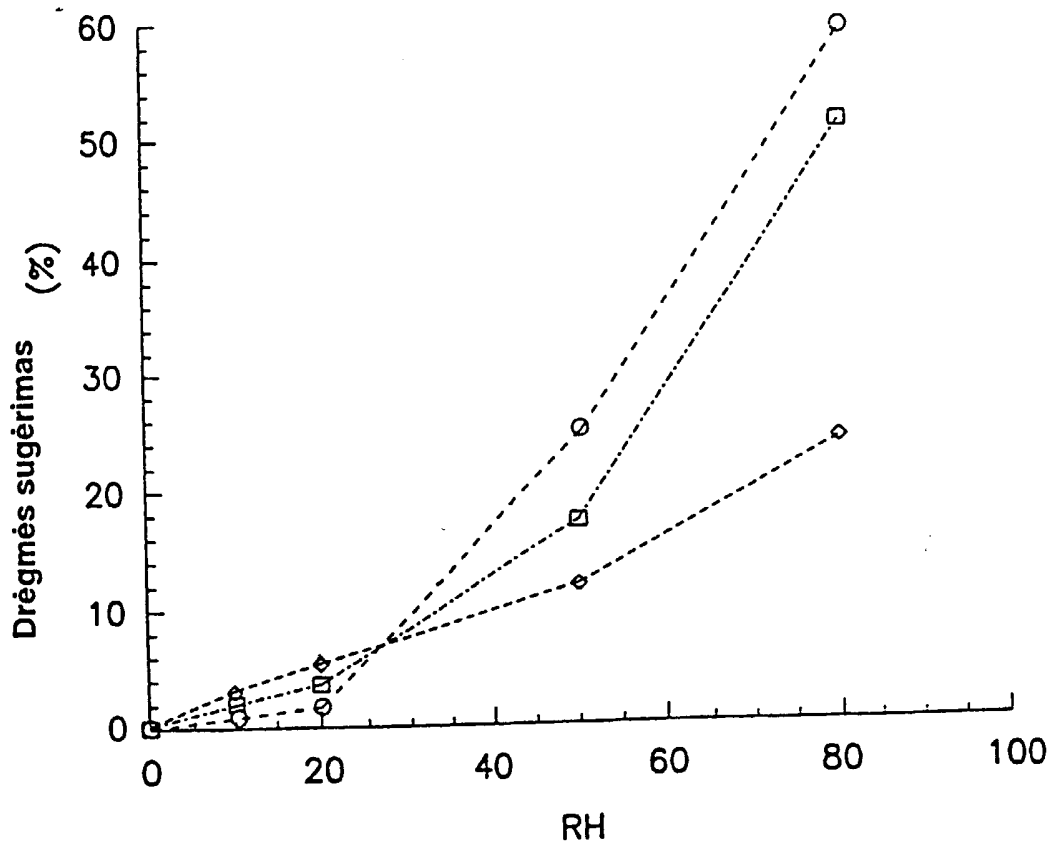


FIG. 2

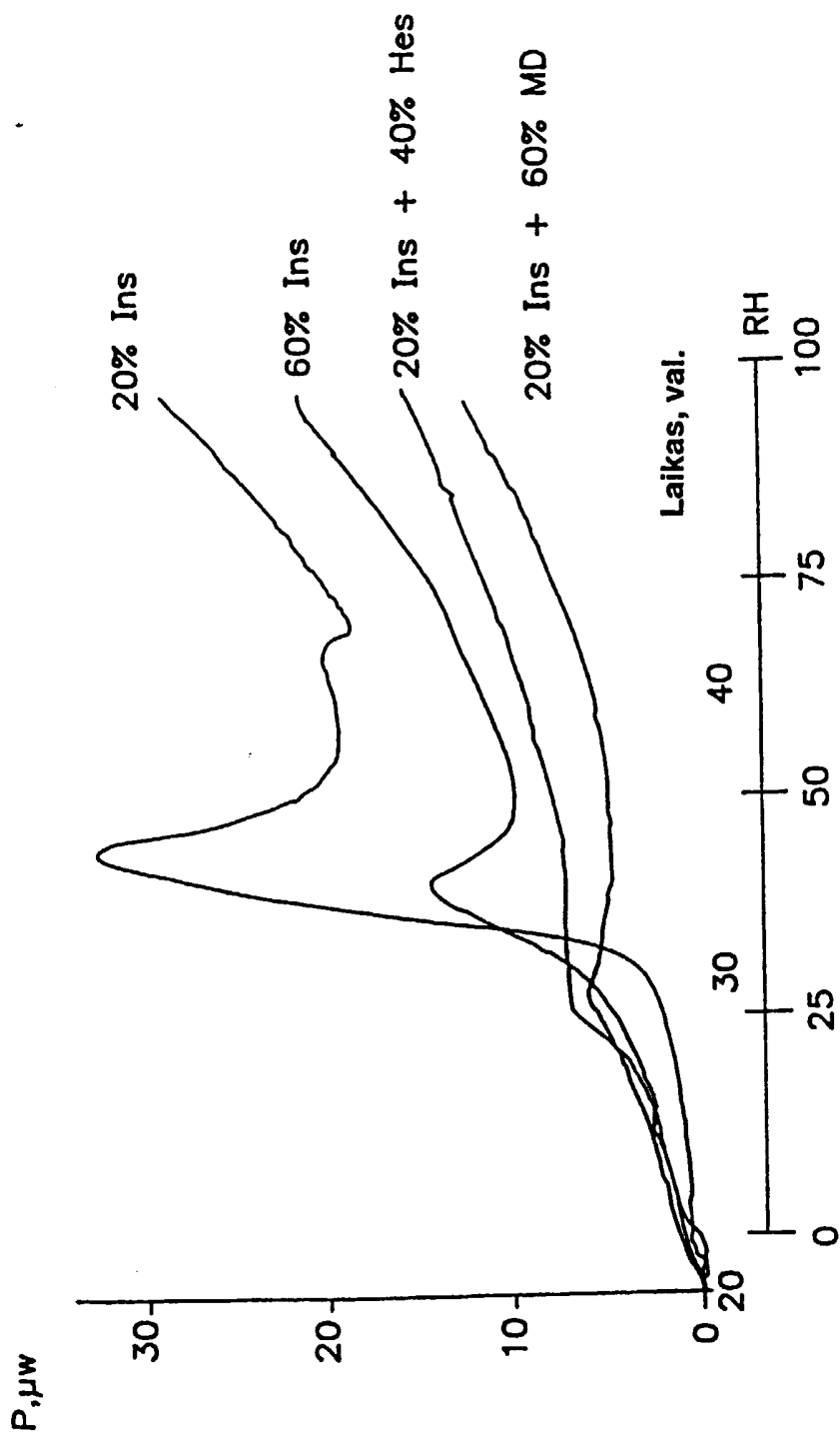


FIG. 3

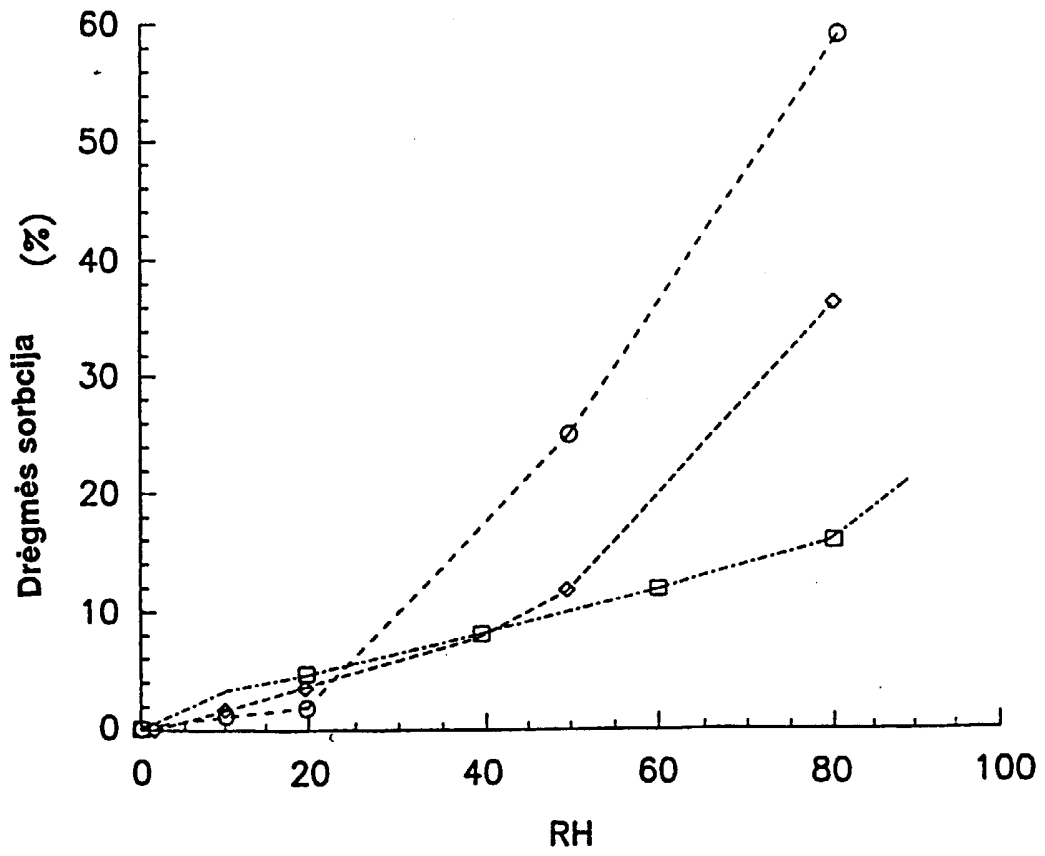


FIG. 4

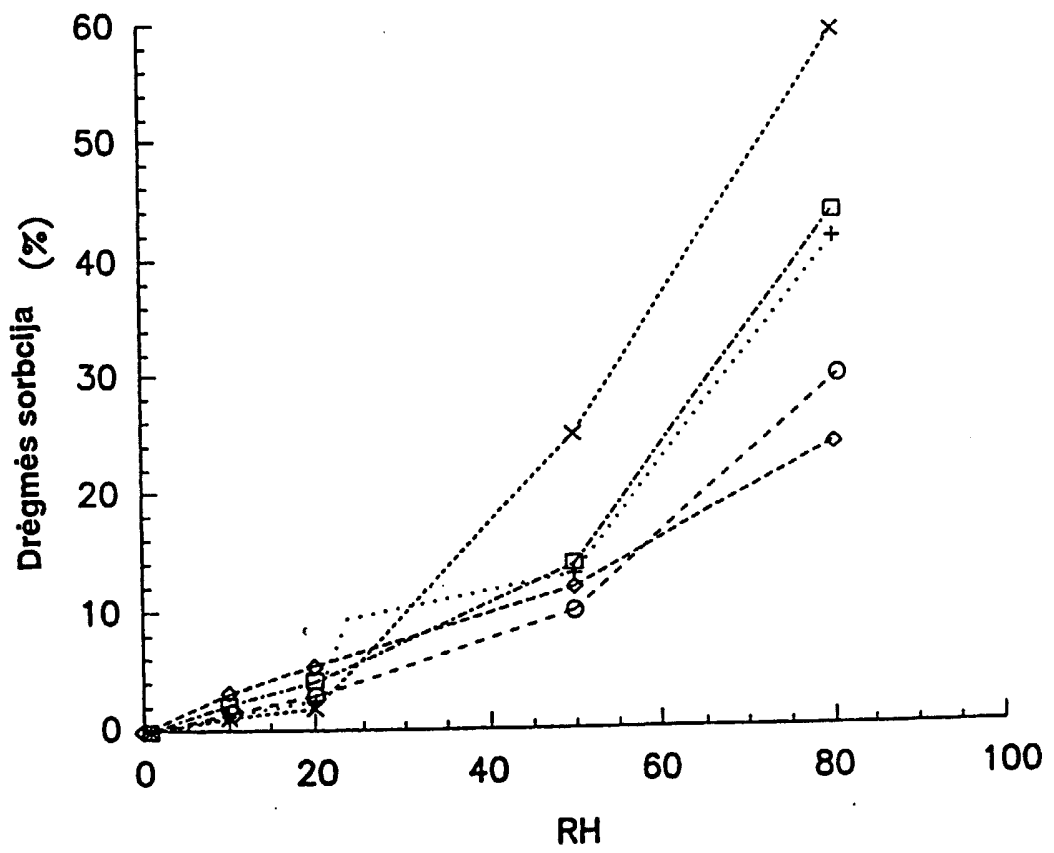


FIG. 5