PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:
283 510

(19) ČESKÁ REPUBLIKA

ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **3861-92**

(22) Přihlášeno: **21. 06. 91**

(30) Právo přednosti:
28. 06. 90 DE 90/4020571
31. 01. 91 DE 91/4102793

(40) Zveřejněno: **13. 10. 93**
(Věstník č. 10/93)

(47) Uděleno: **25. 02. 98**

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: **15. 04. 98**
(Věstník č. 4/98)

(86) PCT číslo: **PCT/EP91/01153**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 92/00115**

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.[6]:
A 61 M 15/00
A 61 M 13/00
A 61 J 1/00

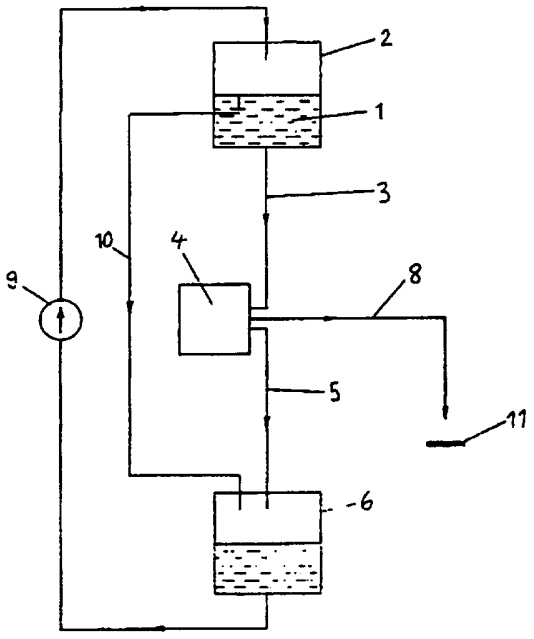
(73) Majitel patentu:
Boehringer Ingelheim KG, Ingelheim, DE;

(72) Původce vynálezu:
Gupte Arun Rajaram, Ingelheim, DE;
Hochreiner Dieter, Bingen, DE;
Poss Gerhard, Schriesheim, DE;
Wittekind Jürgen, Frankfurt am Main, DE;
Zierenberg Bernd, Bingen, DE;
Knecht Adolf, Mainz, DE;

(74) Zástupce:
Korejzová Zdeňka JUDr., Břehová 1, Praha 1, 11000;

(54) Název vynálezu:
Nosič s práškovým farmaceutickým prostředkem

(57) Anotace:
Nosič s práškovým farmaceutickým prostředkem, který je tvořen v podstatě plochým materiálem, na němž jsou upravena vlákna s délkou v rozmezí 0,1 až 3 mm typu sametu nebo veluru, mezi nimiž je uložen práškový materiál.



CZ 283 510 B6

Nosič s práškovým farmaceutickým prostředkem

Oblast vynálezu

Vynález se týká nosičů s práškovým farmaceutickým prostředkem, určeným pro inhalační podání.

Dosavadní stav techniky

Malá množství jemných, s výhodou mikronizovaných prášků se užívají především k léčebným účelům, převážně ve formě aerosolů pro inhalační léčení nemocí dýchacích cest, například astmatu. Prášky tohoto typu se přivádějí spolu se vzduchem do plic nemocných v množství obvykle nižším než 50 mg. Přitom se ukázalo, že částice účinné látky mají mít velikost pod 10 mikrometrů v případě, že se mají dostat hluboko do plic. To však nevylučuje použití poněkud větších částic, především pomocných látek. V případě, že se užijí částice různé velikosti, je nutno činit rozdíl mezi částicemi žádoucí velikosti a částicemi, které ještě nemají nežádoucí účinky, jak bylo uvedeno v DOS 17 92 207.

DOS 28 37 040 popisuje rozprašování kapalného materiálu v inhalačním přístroji pomocí ultrazvuku pro dosažení co nejpřesnější dávky léčiva.

Pro podání jemných prášků bez použití hnacích plynů inhalační cestou byly vyvinuty dvě hlavní metody.

Při jedné z těchto metod se užívá kapslí z tvrdé želatiny, které obsahují vždy jednotlivou dávku účinné látky a popřípadě pomocné látky. Při druhé z těchto metod se odebírá pomocí měřicí komory určité množství prášku ze zásobníku a toto množství se mísí se vdechovaným vzduchem. Příslušné přístroje pro obě metody byly popsány například v DOS 23 46 914 a v EP-A-166294.

Vynález si klade za úkol navrhnout nový způsob podávání jemných prášků, který by dovoloval podání přesné dávky a poskytoval možnost jednoduchým způsobem vytvořit aerosol, vhodný pro vdechování.

Podstata vynálezu

Podstatu vynálezu tvoří nosič s práškovým farmaceutickým prostředkem, který je tvořen v podstatě plochým materiálem, na němž jsou upravena vlákna s délkou v rozmezí 0,1 až 3 mm typu sametu nebo veluru, mezi nimiž je uložen práškový materiál.

Požadované množství prášku je možno z nosiče získat proudem plynu, popřípadě po předchozím mechanickém uvolnění, s výhodou pomocí proudu vzduchu s vhodnou intenzitou. Při inhalačním podání se uvolněný prášek mísí se vdechovaným vzduchem, popřípadě je možno ještě zařadit inhalační zařízení, například podle SRN průmyslového vzoru 89 08273 jde o inhalační nádobu tvaru amfory, usnadňující tvorbu aerosolu pro inhalaci.

Při nanášení suchého prášku na materiál typu veluru dochází v důsledku pohybu vláken při tlaku stěrky k předběžné desaglomeraci prášku. Částice prášku zůstávají v uvolněném stavu a nemají již sklon vytvářet shluky.

Při nanášení prášku ze suspenze je možno této předběžné desaglomerace dosáhnout vedením nosiče přes hranu, takže v tomto případě se jen část energie proudu plynu spotřebuje na desaglomeraci. Mimoto poskytují předběžně desaglomerované částice velkou plochu pro působení plynu, což příznivě ovlivňuje dispergování jednotlivých částic.

Nosič je tvořen v podstatě plochým materiálem, na němž jsou upravena tenká vlákna. Tato vlákna jsou upevněna na nosiči nebo v nosiči jedním svým koncem nebo svým středem, přičemž volné konce nebo oba volné konce směřují směrem vzhůru a vlákna mají vzhledem k nosiči převážně úhel 45 až 90°. Materiálem, který nese vlákno, může být například papír, fólie z plastické hmoty nebo tkanina. V případě vláken může jít o vlákna z přírodního nebo syntetického materiálu, jako je bavlna, vlna, hedvábí, viskóza, perlon, nylon nebo polyakryl.

Vlákna mají délku až 3 mm, s výhodou až 1 mm. Vlákna by neměla být příliš zplstěna, aby bylo možno nanesený prášek, uložený v podstatě mezi vlákny, poměrně snadno opět proudem plynu odstranit. Spodní hranice délky vláken je 0,1 mm. Obecně se volí délka vláken tak, aby bylo možno nanést požadované množství prášku na jednotku plochy.

To znamená, že při poměrně malém množství prášku na jednotku plochy je vhodnější nosič s dlouhými vlákny, kdežto při velmi malém množství prášku na jednotku plochy je možno užít nebo je dokonce výhodný materiál s kratšími vlákny. Množství prášku, které může být naneseno na jednotku plochy, závisí kromě povahy nosiče převážně na typu prášku a na jeho hustotě a možnosti zhuštění. V případě, že má být prášek podán ve formě inhalace, je však nutno dbát toho, aby příliš velké stlačení nepříznivě neovlivnilo dispergování prášku v použitém proudu plynu nebo vzduchu.

Počet vláken na jednotku plochy se rovněž může silně měnit. Různé běžně dodávané nosiče jsou dobře použitelné, jde například o velur nebo samet. Tyto produkty je možno použít s různou hustotou vláken. Také tloušťka vláken se může měnit v širokém rozmezí. Obvykle se užívají vlákna s průměrem 0,002 až 0,05, s výhodou 0,004 až 0,03 mm. Příslušný nosič uvedeného typu může také být spojen s pevnou vrstvou, například nalepením, v úvahu padá také podložení absorpční vrstvou.

Nosič může mít různý tvar, může být ohebný nebo pevný a jeho tvar může být pravoúhlý nebo kruhový. S výhodou se užívá nosič ve tvaru pásu. Na tento nosič je možno nanést prášek na celou jeho plochu nebo na jednotlivé části plochy. V tomto druhém případě je možno prášek na pás ukládat při použití šablony, s výhodou s malými kruhovými výřezy s průměrem několika málo mm s takovým odstupem, aby při vyfukování prášku z jedné z uvedených ploch nedošlo také k vyfouknutí prášku ze sousední plochy.

Uložením určitého množství prášku na každou malou plochu je možno přesně určit jednotlivou dávku.

V případě, že je celá plocha nosiče naplněna práškem, je možno množství pro jednotlivou dávku určit jednoduchým způsobem velikostí plochy, která je při každé dávce vystavena proudu plynu, například pomocí masky. Použití masky však není nezbytné. Ukázalo se, že v případě rovnoměrného uložení prášku na nosiči se proudem plynu vždy uvolní v podstatě konstantní množství prášku, dispergované množství je možno řídit také intenzitou proudu plynu a geometrickým uspořádáním trysky.

K ochraně vrstvy prášku může být účelné překrýt nosič například fólií z plastické hmoty tak, aby byl k dispozici vždy pouze úsek nosiče, z něhož má být uvolněna příslušná dávka prášku. Zejména u prášků, citlivých na vlhkost, je možno krýt nosič z obou stran hliníkovou fólií.

Konečně je možno použít také nosiče, například ve formě pásu, v němž se střídají hladké úseky a úseky opatřené vlákny.

Prášek se nanáší na nosič obvykle v rovnoměrné vrstvě o výšce 1 až 2 mm, v případě vysoce účinných farmaceutických prostředků a také v případě nosičů s velmi krátkými vlákny může být vrstva podstatně nižší. Prášek se zatlačí do pásu stěrkou a přebytečný prášek se setře. Tento postup je možno jednou i několikrát opakovat, přičemž poloha stěrky se postupně nastavuje tak, aby zasáhla do větší hloubky. Při pohybu vláken tlakem stěrky dochází k desaglomeraci soudržných částic prášku.

V případě, že má být práškový materiál uložen na nosič jen na určitých místech, je možno například nosič překrýt šablonou, opatřenou odpovídajícími otvory. V případě, že se pak práškový materiál nanese svrchu uvedeným způsobem, dojde k nanesení jen v těch místech, na nichž se nacházejí otvory.

Práškový materiál je možno nanášet na nosič také ve formě suspenze. V případě léčiv pro inhalační podání je dávka účinné látky zpravidla tak malá, že je dostatečné množství, obsažené v jedné kapce suspenze. Postupuje se tak, že se nanese vždy jedna kapka suspenze v požadovaném odstupu od předchozí kapky. Odstup se volí tak, aby skvrna s obsahem prášku, vzniklá po odpaření suspenzního prostředí, byla jednoznačně ohraničena od sousední skvrny. Smyslem tohoto uspořádání je při převedení prášku do proudu vdechovaného vzduchu oddělit pouze to přesné množství prášku, které obsahovala jedna nanesená kapka.

Nanesení přesného množství prášku na malou plochu nosiče je zvláště výhodné při použití suspenze.

Jako prostředí pro tvorbu suspenze je možno použít kapalné organické látky, v nichž je nanášený prášek nesnadno rozpustný a které lze pokud možno jednoduše opět odstranit.

Ze sloučenin, vhodných pro toto použití v závislosti na rozpustnosti použitých prášků nebo jejich směsí, je možno uvést například dichlormethan, ethylacetát, 1,1,1–trichlorethan nebo benzin, například frakci 60/95 nebo 80/110. K suspenzi se zpravidla přidávají látky napomáhající vzniku suspenze, například lecitin. Obsah pevného podílu v suspenzi je obvykle 3 až 30, s výhodou 5 až 25 % hmotnostních, množství činidla, napomáhajícího vzniku suspenze je 0,5 až 3 % hmotnostní, vztaženo na práškový materiál.

Nosič a suspenze se volí tak, aby částice prášku zůstaly na místě, na němž byla nanesena na nosič kapka, kdežto suspenzní prostředí se dále vsakuje a pak se odpaří. Odpařování je možno napomáhat snížením tlaku a/nebo působením tepla.

Materiál z usušené kapky suspenze není možno obecně zcela snadno uvolnit nárazem proudu vzduchu a dispergovat. Avšak v případě, že se vlákna nosiče pohnou, například působením hrany, uvolní se spojení mezi částicemi prášku a prášek se "aktivuje". Jednotlivé částice pak po aktivaci lnou k sobě navzájem nebo na vlákna nosiče jen malou silou, takže je možno je uvolnit nárazem proudu vzduchu a ve vysokém podílu je dispergovat do vzduchu, vdechovaného do plic. Místo uvolnění prášku proudem vzduchu z nosiče je také možno těsně předtím, než je přes nosič veden proud vdechovaného vzduchu, uvolnit prášek pomocí hrany nebo kartáčku a tak jej převést do vdechovaného vzduchu.

Nanesení prášku ve formě kapky suspenze má proti nanesení suchého prášku kromě přesnosti dávky ještě tu výhodu, že po zaschnutí je prášek lépe chráněn proti nežádoucímu uvolnění například nárazem nebo vibracemi. Aktivace prášku by pak měla proběhnout až těsně před jeho uvolněním za účelem inhalace.

Vynález bude dále osvětlen formou příkladů v souvislosti s přiloženými výkresy.

Přehled obrázků na výkresech

Na obr. 1 je schematicky znázorněn přístroj k nanesení kapek suspenze na nosič.

Na obr. 2 je schematicky detailně znázorněno uspořádání magnetického ventilu pro nanášení kapek.

Na obr. 3 je schematicky znázorněn inhalační přístroj pro inhalaci prášku.

Na obr. 4 je znázorněn inhalační přístroj z obr. 3 při pohledu ze strany.

Příklady provedení vynálezu

Přístroj k nanesení kapek suspenze na nosič podle vynálezu je schematicky znázorněn na obr. 1. Suspenze 1 je nejprve uložena v zásobníku 2. Odtud protéká vedením 3 k magnetickému ventilu 4 a po plochách magnetického ventilu 4 potrubím 5 do druhého zásobníku 6. Píst 7 uzavírá v klidové poloze vstupní otvor do druhého potrubí 8, jímž je suspenze nanášena na nosič 11. Suspenze 1 může rovněž protékat z vedení 3 do potrubí 5 kolem pístu 7. V případě, že píst 7 je elektromagnetem tažen zpět, otvor se uvolní a suspenze se nanáší na nosič 11. Suspenze z druhého zásobníku 6 je čerpána čerpadlem 9 do zásobníku 2. Aby měla suspenze v zásobníku 2 stále stejnou hladinu, spojuje zásobník 2 s druhým zásobníkem 6 spojovací potrubí 10, jímž může suspenze ze zásobníku 2 protékat do druhého zásobníku 6 v případě, že hladina kapaliny převýší vstupní otvor do spojovacího potrubí 10. Příčný průřez vedení 3 a spojovacího potrubí 10 se volí tak, aby objem proudu suspenze, protékající vedením 3 a spojovacím potrubím 10 byl menší než objem proudu, vytvářeného čerpadlem 9. Zásobník 2 i druhý zásobník 6 jsou opatřeny míchacím zařízením, které udržuje částice stále ve vznosu. K rovnoměrnému dávkování je magnetický ventil 4 řízen elektronickým zařízením, udávajícím časové odstupy nanesení jednotlivých kapek na nosič. Podrobnosti uspořádání magnetického ventilu 4 jsou znázorněny na obr. 2.

Příklad nanášení léčiva ve formě suspenze

Suspenze mikronizovaného Fenoterolu v koncentraci 10 % hmotnostních v dichlormethanu s přísadou 0,1 % hmotnostních lecitinu se nanáší na samet s délkou vláken 1,2 mm po jednotlivých kapkách ve vzdálenosti 10 mm a kapky se usuší. Prášek se pak aktivuje pomocí hrany, kterou se přejede přes materiál a uvolní z nosiče mírným nárazem proudu vzduchu.

Vdechnutý podíl takto uvolněných částic, jejichž průměr byl nižší než 5,8 mikrometrů, tvořil 41,4 % celkové uvolněné dávky.

Při dispergování prášku stačí poměrně malé množství plynu, například 10 ml vzduchu, procházejícího tryskou s průměrem 0,5 mm.

Proud plynu, jehož je zapotřebí k dispergování prášku je možno vytvořit různým způsobem, například pomocí válce, opatřeného tryskou, z nějž se vzduch vytlačí pístem, ovládaným pružinou nebo působení malého zásobníku s oxidem uhličitým k vyvolání tlaku. Místo válce s pístem je možno užít také měchů.

Jednoduchý přístroj, v němž je možno užít nosič podle vynálezu s naneseným práškem, je znázorněn na obr. 3 a 4. Hlavními částmi tohoto přístroje jsou dvě cívky 13, 14, na jedné z nich

je navinut nosič 11 s práškem, na druhou se navíjí pás 12 nosiče 11 po spotřebování účinné látky. Pás 12 se vede přes desku 15, a k aktivaci prášku je veden přes hranu. V tomto místě je na nosič 11 nasměrován proud plynu nebo vzduchu, který strhuje práškový materiál. Proud plynu je vytvořen obecně v tom časovém úseku, v němž proudí vdechovaný vzduch náustkem 16. Je účelné vyvolat proud plynu nebo vzduchu vdechovaným vzduchem, aby bylo možno koordinovat dispergování prášku se vdechem.

Na obr. 3 je inhalační přístroj znázorněn zepředu. Pás 12 s práškem, rovnoměrně naneseným v pravidelných odstupech ve formě jednotlivých stěn se odvíjí z cívky 13 a po spotřebování prášku se navíjí na cívku 14. Působením běžně konstruovaného posunovacího mechanismu se pás 12 při každém uvedení přístroje do činnosti posune tak, aby na desce 15 byla uložena nová skvrna. Deska 15 je uložena v blízkosti náustku 16, jímž nemocný vdechuje. Štěrbina, jíž je pás 12 přiváděn k náustku 16, je poněkud užší, než tloušťka pásu 12. Tím slouží horní ohraničení štěrbiny jako hrana k aktivaci prášku. Z válce 17, v němž se nachází pod tlakem pružiny píst s rukojetí 18, se tryskou přivádí proud vzduchu ke skvrně s obsahem prášku. Pružina, tlačící píst ve směru desky 15, se napíná tahem rukojeti 18. Pomocí aretační pomůcky 19, která se uvolní tlakem na tlačítko 20, se připraví dispergační postup. V průběhu vdechu náustkem 16 stlačí nemocný tlačítko 20 a tím dosáhne toho, že píst stlačí množství vzduchu, nacházející se ve válci a proud tohoto vzduchu je pak směrován tryskou na skvrnu s obsahem prášku, čímž dochází k dispergaci prášku ve vdechovaném vzduchu.

Na obr. 4 je schematicky znázorněn inhalační přístroj ze strany, takže náustek 16 je znázorněn v řezu. Tryska 21 směruje proud vzduchu z válce 17 na skvrnu s obsahem prášku.

Cívky 13, 14 s nosičem 11 jsou uloženy v kazetě podobným způsobem jako v magnetofonových kazetách. Jejich pohyb je s výhodou propojen s pohybem rukojeti 18 tak, že při každém povytažení pístu se pás 12 nosiče 11 pohne tak, že se následující skvrna s obsahem prášku dostává do polohy na desce 15.

Místo válce opatřeného pružinou je možno k vytvoření proudu plynu použít také měch nebo bombičku s oxidem uhličitým běžného typu, která při každém uvedení inhalačního přístroje do chodu uvolní několik mm oxidu uhličitého, který se pak rovněž přes trysku dostává na plochu nosiče, na němž je nanesen prášek. Objem plynu, jehož je zapotřebí k uvolnění účinného množství prášku, je zpravidla v rozmezí 3 až 20 ml.

Podle povahy nosiče se užijí trysky s vhodně utvořeným vyústěním. V případě kruhových skvrn s obsahem prášku má tryska malé, s výhodou kruhové vyústění. Při větších plochách nosiče s naneseným práškem je vhodnější užít trysku tvaru štěrbiny nebo pravoúhelníku. V tomto případě bude nutno použít také větší množství plynu pro dosažení potřebné rychlosti plynu na výstupu z trysky.

V řadě pokusů byla sledována přesnost dávkování, přičemž v pokusech 1, 2 a 3 byl pás 12 nosiče 11 opatřen kontinuální vrstvou suchého prášku a sledován byl vždy ostře ohraničený úsek pásu 12, nebo bylo použito pásu 12, který byl opatřen vrstvou prášku jen ve svých některých úsecích. Výsledky jsou uvedeny v následující tabulce.

Tabulka

Materiál	Plošná hmotnost	Relativní standardní odchylka
1. velurová fólie	6,6 mg/cm^2	6,3 %
2. samet	2,2 mg/cm^2	6,0 %
3. velurová fólie s jednotlivými kruhovými skvrnami prášku (x)	2,1 mg/skvrna	11,2 %

(x) Při nanášení prášku byl nosič překryt fólií s otvory s průměrem 4 mm a vzájemným odstupem 10 - 15 mm. Zpřesněním nanášení bylo možné v dalších pokusech ještě snížit standardní odchylku.

Pro prakticky úplné dispergování prášku je zapotřebí pouze poměrně malé množství plynu, například 10 ml vzduchu, přiváděného pod tlakem tryskou s průměrem 0,8 mm, v případě skvrn s obsahem prášku v pokusu 4. Je možné rovněž prokázat velmi dobrou desaglomeraci.

Jak bylo možno prokázat pomocí Andersenova impaktoru při použití mikronizovaného Fenoterolu, má 40 % částic uvolněného prášku střední průměr pod 5,8 mikrometrů.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Nosič s práškovým farmaceutickým prostředkem pro inhalaci, **vyznačující se tím**, že sestává z vrstvy, tvořené plošným materiálem, na níž jsou upravena vlákna s délkou v rozmezí 0,1 až 0,3 mm typu sametu nebo veluru, přičemž mezi vlákny je uložen práškový farmaceutický prostředek.

2. Nosič podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že vrstva, která nese vlákna je ohebná.

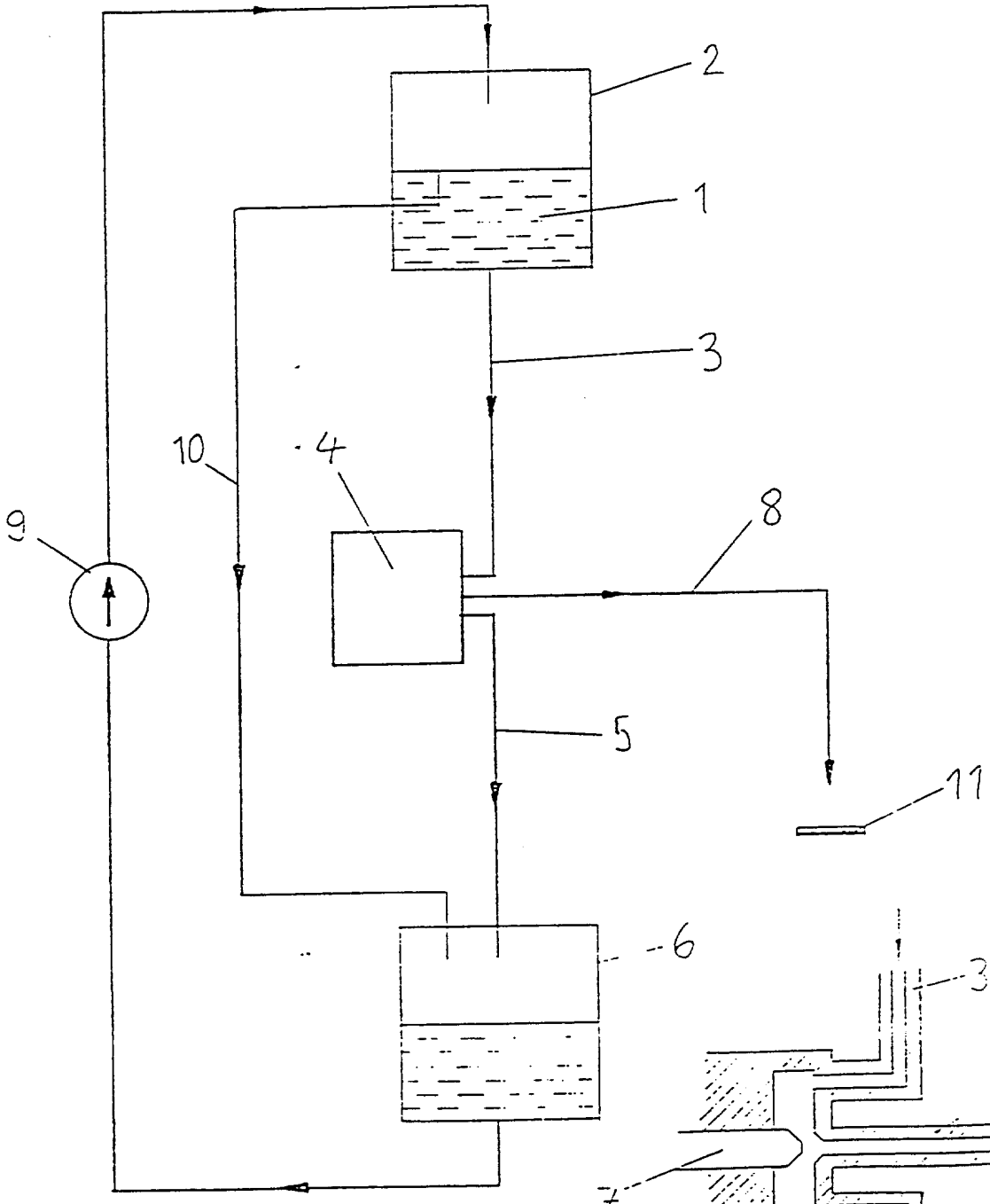
3. Nosič podle nároku 1 nebo 2, **vyznačující se tím**, že vrstva, která nese vlákna je pevná.

4. Nosič podle nároků 1 až 3, **vyznačující se tím**, že práškový farmaceutický prostředek je rovnoměrně uložen po celé ploše vrstvy.

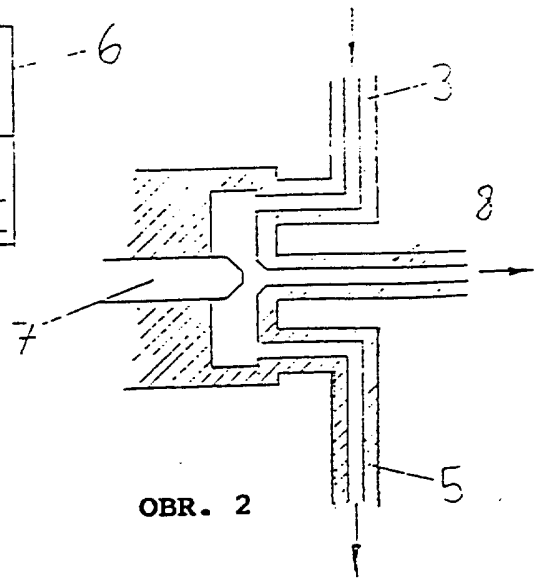
5. Nosič podle nároků 1 až 3, **vyznačující se tím**, že práškový farmaceutický prostředek je uložen pouze na části plochy vrstvy, přičemž na jednotlivé části plochy vrstvy je uložena vždy jednotlivá dávka léčiva.

6. Nosič podle nároků 1 až 5, **vyznačující se tím**, že vrstva plošného materiálu je na straně, na níž je uložen práškový farmaceutický prostředek nebo na obou stranách opatřena ochrannou fólií.

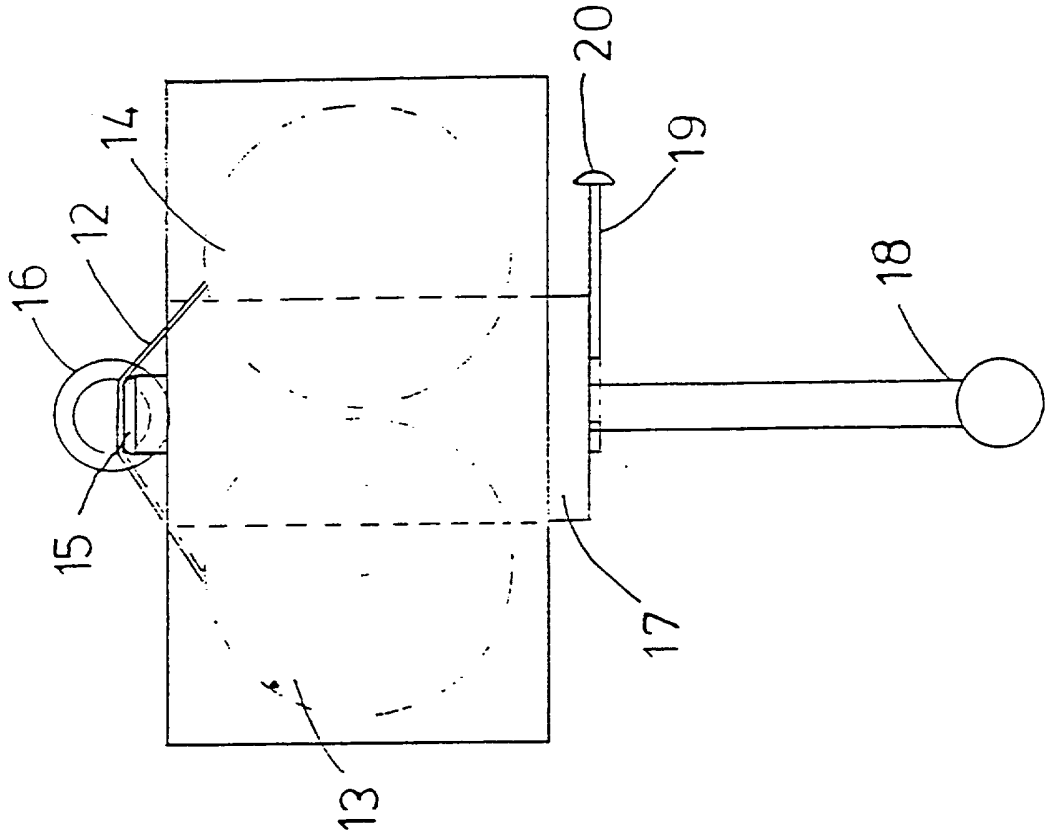
2 výkresy



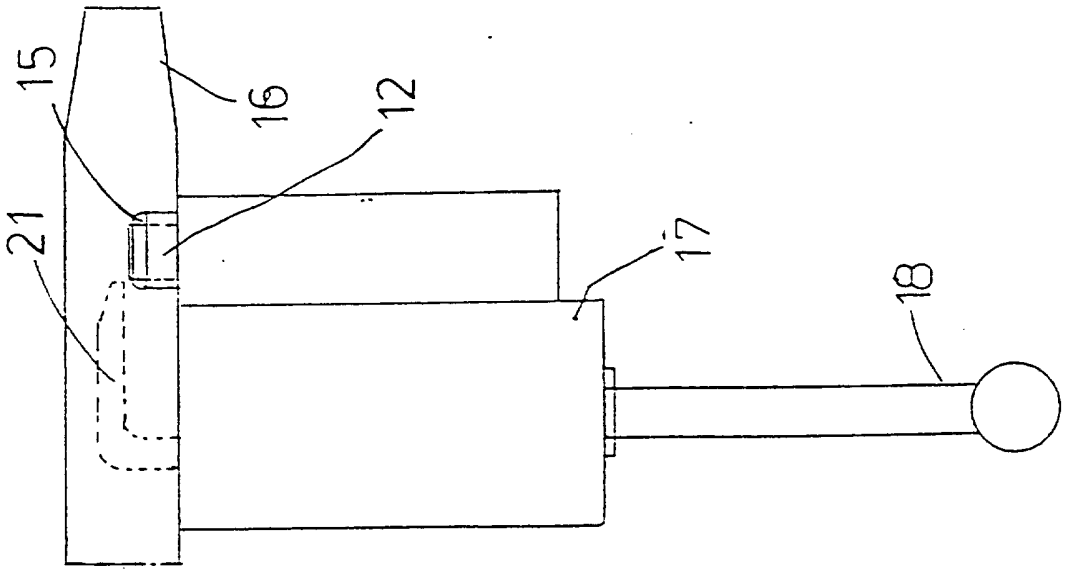
OBR. 1



OBR. 2



OBR. 4



OBR. 3

Konec dokumentu