

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLICA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

- (22) Přihlášeno: **14.06.2002**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **15.06.2001 28.12.2001
12.04.2002**
(31) Číslo prioritní přihlášky: **2001/182504 2001/400871
2002/111131**
(33) Země priority: **JP JP JP**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu:
(Věstník č. 7/2004)
(86) PCT číslo: **PCT/JP2002/005955**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2002/102445**

(21) Číslo dokumentu:

2004-70

(13) Druh dokumentu: **A3**

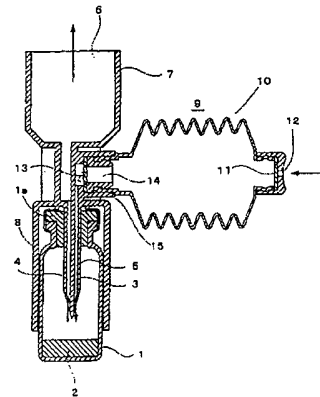
(51) Int. Cl. :
A 61 M 15/00
A 61 K 9/12
A 61 K 9/72

- (71) Přihlašovatel:
OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD., Tokyo, JP
(72) Původce:
Yamashita Chikamasa, Naruto-shi, JP
Ibaragi Shigeru, Itano-gun, JP
Fukunaga Yuichiro, Itano-gun, JP
Akagi Akitsuna, Naruto-shi, JP
(74) Zástupce:
Krmenčík Václav Ing., Nad Štolou 12, Praha 7, 17000

(54) Název přihlášky vynálezu:
**Systém inhalace suchého prášku pro
transpulmonální podání**

(57) Anotace:

Řešení se týká systému inhalace suchého prášku vhodného pro transpulmonální podání. Systém inhalace suchého prášku je charakterizován použitím kombinace: nádoby obsahující lyofilizovanou kompozici, jež obsahuje jedinou dávku aktivní složky a má : (i) nepráškovou formu koláče, (ii) dezintegrační index 0,015 nebo více a (iii) vlastnost, že se mikronizuje na jemné částice se středním průměrem částice 10 mikrometrů nebo méně nebo na frakci jemných částic v množství 10 % nebo více po nárazu vzduchu při rychlosti vzduchu nejméně 1 m/s a průtoku vzduchu nejméně 17 ml/s a přístroje se zařízením schopným provést uvedený náraz vzduchu na lyofilizovanou kompozici v uvedené nádobě sestávajícího ze zdroje tlakového vzduchu (9), který zahrnuje trubkový korpus měchu (10) v němž je přívodní otvor (12) opatřený přívodním ventilem (11), a vypouštěcí otvor (14) opatřený vypouštěcím ventilem (13), a se zařízením pro odvod lyofilizované kompozice ve formě prášku, jež byla zpracována na jemné částice, které proudí odtahovou dráhou (4) jehlové části (5) a jsou vypouštěny inhalačním otvorem (6) komory pro příjem vzduchu (7).



CZ 2004 - 70 A3

System pro inhalaci suchého prášku pro transpulmonální podání

Oblast techniky

Tento vynález se týká nového systému inhalace suchého prášku pro transpulmonální podání. Specifičtěji se tento vynález týká systému inhalace suchého prášku pro transpulmonální podání, v němž se lyofilizovaná kompozice obsažená v nádobě může připravit ve formě vhodné pro transpulmonální podání mikronizací při aplikaci na malé částice a jako taková být podávána inhalací.

Dále tento vynález zahrnuje další následující vynálezy týkající se systému inhalace suchého prášku pro transpulmonální podání. Specifické příklady těchto vynálezů zahrnují lyofilizovanou kompozici, kterou lze v etapě užití mikronizovat na jemnozrný prášek vhodný pro transpulmonální podání (suchý práškový preparát pro transpulmonální podání), přístroj (aparát/provedení) používaný při přípravě a inhalaci suchého práškovaného preparátu pro transpulmonální podání, způsob zhotovení suchého práškovaného preparátu pro transpulmonální podání, způsob transpulmonálního podání inhalací za použití lyofilizované kompozice, a použití lyofilizované kompozice pro přípravu suchého práškovaného preparátu pro transpulmonální podání současně s užitím.

V tomto popisu znamená dále používaný výraz "jemné částice" jemně mletý prášek (částicový prášek).

Dosavadní stav techniky

Při transpulmonálním podání obecně platí, že aktivní složka obsažená v léčivu se může do plic účinně dodat při středním průměru částice aktivní složky 10 mikrometrů nebo méně, výhodně 5 mikrometrů nebo méně. Dnešní situace s konvenčními inhalacemi pro transpulmonální podání je taková, že při přípravě léčiva s velikostí částice vhodnou pro transpulmonální podání se jemné částice předem připravují metodou sušení rozprašováním, tryskovým mletím a podobně, po němž případně následuje další zpracování a potom se jemné

částice aplikují po naplnění do inhalátoru na suchý prášek.

Japonská patentová přihláška bez průzkumu č. 1999-171760 popisuje tři typy inhalace prášků, totiž (1) přípravek obsahující práškovou kompozici složenou výhradně z jemných částic medicínálního produktu naplněný do vhodné nádoby, (2) preparát obsahující práškovou kompozici, v němž jemné částice medicínální složky byly jemně granulovány a vytvořily částice o poměrně velkém průměru jako náplň pro vhodnou nádobu a (3) přípravek obsahující práškovou kompozici složenou ze směsi částic, v níž jsou jemné částice léčivé složky a částice nosiče (laktóza a pod.) většího průměru než je průměr léčivých částic smíchané dohromady stejnoměrně naplněny do vhodné nádoby. Kromě toho se zjišťuje, že když se tato prášková inhalační léčiva podávají do dýchacích cest, potom se chovají tak, že v případě preparátu (1) medicínální jemné částice v kompozici dosáhnou dolních dýchacích cest, například průdušnice a průdušek a jsou v nich uloženy, v případě přípravku (2) se granulované léčivo prudkým pohybem v dýchacích cestách rozpadne na jemné částice a vzniklé jemné částice léčiva dosáhnou dolních dýchacích cest, například průdušnice a průdušek, kde se ukládají, a v případě přípravku (3) se nosič deponuje v ústní dutině, na hltanu a hrtanu a léčiva v jemných částicích dosahuje úrovně dolních dýchacích cest, například průdušnice a průdušek a zde se deponuje.

Při běžné inhalaci prášku pro transpulmonální podání se složka určená k inhalaci tímto způsobem předem zpracuje na potřebné jemné částice, a potom se tyto jemné částice, nebo také jemné částice v dalším připravené některým ze způsobů, plní do inhalátoru pro suchý prášek a s jeho použitím se provádí transpulmonální podání.

Při zpracování nízkomolekulárního léčiva na jemné částice se obvykle používá sušení rozprašováním (například způsobem který popisuje japonská patentová přihláška bez průzkumu č. 1999-171760), tryskové mletí (například způsobem který popisuje Japonská patentová přihláška bez průzkumu č. 2001-151673) a podobně. Způsob tryskového mletí znamená použití pro zpracování



nízkomolekulárního léčiva na jemné částice vzduchového nárazu při průtoku vzduchu nejméně 1000 l/min. a rychlosti vzduchu ne menší než je rychlost zvuku. Není znám způsob jak zpracovat léčiva na jemné částice při nízkých parametrech vzduchového nárazu.

Pro vysokomolekulární léčiva jako jsou například peptidy nebo bílkoviny je však znám například způsob, při kterém se roztok medicínální kapalné látky obsahující složky podrobí sušení rozprašováním, čímž se toto léčivo v kapalném stavu v jednom stupni zpracuje na jemné částice se středním průměrem částice 5 mikrometrů nebo méně a potom se tyto jemné částice plní do inhalátoru pro suchý prášek (způsob sušení rozprašováním viz WO 95/31479), stejně jako způsob, ve kterém se peptid nebo bílkovina lyofilizuje společně s aditivem a pak se lyofilizovaná kompozice zpracuje na jemné částice tryskovým mletím a podobně a tyto jemné částice se vnášejí do inhalátoru pro suchý prášek (lyofilizace - tryskové mletí: WO 91/16038).

Obvyklé práškované inhalační přípravky pro transpulmonální podání připravené výše uvedeným způsobem sušení rozprašováním nebo lyofilizací spojenou s tryskovým mletím však nejsou vždy ideálním způsobem pro vysokomolekulární léčiva, zvláště pro peptidy a bílkoviny. Protože se například v popisu přihlášky WO 95/31749 uvádí, že při užití sušení rozprašováním dochází k deaktivaci asi 25 % interferonu, soudí se, že při použití sušení rozprašováním se při výrobě budou proteiny a podobné látky deaktivovat a tím poklesne aktivita léčiva.

Stejně jako v případě nízkomolekulárních léčiv není znám žádný způsob zpracování vysokomolekulárního léčiva na jemné částice při nízkých parametrech nárazu vzduchu.

Kromě toho je při sušení rozprašováním i kombinací lyofilizace s tryskovým mletím nutný operační stupeň, při kterém se vyrobený jemný prášek odebere z přístroje na sušení rozprašováním, znovu se rozděljuje a plní do nádob. Při realizaci této operace proto nutně vznikají problémy týkající se toho, že výtěžek preparátu klesá vlivem ztrát při odbírání prášku nebo jeho plnění a tím odpovídajícím způsobem stoupají

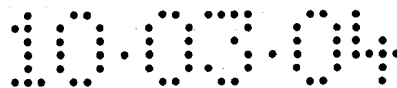


náklady a navíc se přípravek kontaminuje nečistotami. Kromě toho je obvykle nesnadné prášek dále rozdělovat a plnit jej v malých množstvích s uspokojivou přesností. Pokud se použije sušení rozprašováním nebo kombinace lyofilizace - tryskové mletí, pro něž je další granulometrické dělení a plnění malých množství prášků důležité, potom je potřebné mít k dispozici způsob plnění malých množství prášků s dobrou přesností. Patent US 5 826 633 popisuje na dnešní úrovni znalostí systém, přístroj a postup plnění jemného prášku.

Podstata vynálezu

Cílem tohoto vynálezu je řešit různé problémy výše zmíněných běžných způsobů inhalace prášků pro transpulmonální podání. Specificky je cílem tohoto vynálezu nabídnout nový systém přípravy a podání umožňující, aby se lyofilizovaná kompozice obsažená v nádobách a předem rozdělená do jednotlivých dávek aktivních složek zpracovala na jemné částice s průměrem částice vhodným pro transpulmonální podání inhalací z nádoby v okamžiku užití a potom se jako taková použila na transpulmonální podání.

Přihlašovatelé tohoto vynálezu podnikli pro dosažení tohoto cíle usilovná studia a jejich výsledkem byl objev, že když se farmakologicky aktivní látka naplní rozdělená do požadovaných dávek v kapalně formě do nádob a potom se suší lyofilizací, pak se takto připravená lyofilizovaná kompozice v nepráškové formě může neočekávaně mikronizovat na jemné částice při použití poměrně malých nárazů vzduchu, a to stále ještě uvnitř nádoby. Na základě této zkušenosti prováděli přihlašovatelé další studia, jejichž výsledkem byl objev, že při použití kompozice sušené lyofilizací, jejíž jednotlivá dávka byla v nepráškové formě uložena v nádobě, lze připravit v kombinaci s přístrojem obsahujícím zařízení pro přívod vzduchu do nádoby předepsanou rychlostí při předepsaném průtoku, umožňujícími udělit kompozici předepsaný náraz vzduchu, a zařízení pro odvod práškové kompozice mikronizované do jemných částic z nádoby, potom může uživatel snadno zpracovat v



okamžiku užití (specificky v okamžiku inhalace) lyofilizovaný přípravek na jemnozrnnou práškovou formu vhodnou pro transpulmonální podání, a jemnozrnný prášek se může jako takový podávat inhalačně. Navíc se ověřilo, že lze pomocí tohoto systému transpulmonálního podání řešit všechny výše zmíněné problémy běžné inhalace prášků pro transpulmonální podání.

Znamená to, že podle výše zmíněného systému transpulmonálního podání navrženého v tomto vynálezu není nutné odebírat farmaceutický přípravek v práškové formě z přístroje, v němž byl práškován a plnit jej do nádoby, ale příprava se děje přesným naplněním každé nádoby kapalinou a následnou lyofilizací a proto se tento systém transpulmonálního podání může použít s extrémně vysokou přesností a vysokým výtěžkem přípravku a bez problému kontaminace. Kromě toho ve výše zmíněném systému podání nejsou aktivní složky jako bílkoviny nebo peptidy vystaveny při zpracování vysokým teplotám jako v případě sušení rozprašováním a podobně a proto nevzniká nebezpečí poklesu farmakologické aktivity v důsledku expozice vysokým teplotám. Proto je systém podání podle tohoto vynálezu extrémně potřebný, zvláště v případě farmakologicky aktivních látek jako jsou peptidy a proteiny, což jsou drahá léčiva, protože umožňuje snížit náklady výroby.

Kromě toho se pomocí systému inhalace suchého prášku podle tohoto vynálezu získá frakce extrémně jemných částic (podíl léčiva vstupující do plic se označuje jako frakce jemných částic, respirabilní frakce), a proto lze účinně transportovat léčivo do plic.

Tento systém inhalace suchého prášku podle vynálezu je charakterizován použitím lyofilizované kompozice v nepráškové formě v podobě koláče jako preparátu pro přípravu práškového preparátu pro transpulmonální podání. Systém inhalace suchého prášku podle vynálezu, ve kterém se používá lyofilizovaná kompozice ve formě koláče jako náplň inhalátoru pro suchý prášek je schopen poskytnout podstatně větší frakci jemných částic ve srovnání s případem, ve kterém se pro inhalátor suchého prášku podle tohoto vynálezu používá preparát

zpracovaný na jemný prášek s granulometrií vhodnou pro transpulmonální podání za použití dosud známých způsobů pro získání práškových inhalačních prostředků jako je tryskové mletí nebo sušení rozprašováním.

Z těchto důvodů lze systém inhalace suchého prášku podle tohoto vynálezu označit za vysoce výkonný systém transpulmonálního podání.

Tento vynález byl vyvinut na základě těchto znalostí.

(I) Tento vynález zahrnuje následující systém inhalace suchého prášku pro transpulmonální podání.

Systém inhalace suchého prášku pro transpulmonální podání zahrnuje spojení lyofilizované kompozice existující v nepráškové formě v nádobě, jež může být uvnitř nádoby mikronizována na jemnozrné částice se středním průměrem částice 10 mikrometrů nebo méně vystavením lyofilizované kompozice v nádobě předepsanému nárazu vzduchu, přístroje schopného vyvolat tento náraz vzduchu na lyofilizovanou kompozici v nádobě a přístroje schopného odvést takto získané částice.

Jako specifické znaky provedení tohoto systému inhalace prášku pro transpulmonální podání je možno jmenovat:

- Systém inhalace prášku pro transpulmonální podání za použití kombinace:

(1) nádoby obsahující lyofilizovanou kompozici, jež obsahuje jednu dávku aktivní složky a má:

(i) nepráškovou formu koláče,

(ii) dezintegrační index 0,015 nebo více a

(iii) tu vlastnost, že se mikronizuje na jemné částice se středním průměrem částice 10 mikrometrů nebo méně nebo na frakci jemných částic v množství 10 % nebo více po nárazu vzduchu při rychlosti vzduchu nejméně 1 m/s a průtoku nejméně 17 ml/s a

(2) přístroje se zařízením schopným provést uvedený náraz vzduchu na lyofilizovanou kompozici v uvedené nádobě a zařízení pro odvod lyofilizované kompozice zpracované na jemné částice ve formě prášku.

(II) Tento vynález dále zahrnuje následující lyofilizované kompozice jemně mleté na jemné částice s velikostí částic vhodnou pro transpulmonální podání s použitím nárazu vzduchu.

- Lyofilizovanou kompozici pro transpulmonální podání s následujícími vlastnostmi uvedenými pod (i) až (iii):

(i) má nepráškovou formu koláče,

(ii) má index dezintegrace 0,015 nebo více a

(iii) v důsledku nárazu vzduchu rychlostí nejméně 1 m/s a s průtokem nejméně 17 m/s se mikronizuje na jemné částice se středním průměrem částice 10 mikrometrů nebo méně nebo na frakci jemných částic v množství 10 % nebo více.

(III) Dále tento vynález zahrnuje následující inhalátory suchých prášků použitelné v systému inhalace suchého prášku pro transpulmonální podání.

Inhalátory se používají pro podání uživateli cestou inhalace jemných částic získaných nárazem vzduchu na lyofilizovanou kompozici obsaženou v nádobě v nepráškové formě. Specifické příklady těchto inhalátorů zahrnují (1) zařízení udělující lyofilizované kompozici v nádobě vzdušný náraz při rychlosti nejméně 1 m/s a průtoku nejméně 17 ml/s a (2) zařízení pro odvod práškové lyofilizované kompozice jemně mleté na jemné částice. Specifičtější inhalátory zahrnují tryskové inhalátory na suchý prášek uvedené níže pod (a) a inhalátory poháněné proudem vdechovaného vzduchu na suchý prášek uvedené níže pod (b).

(a) Tryskový inhalátor suchého prášku: aktivní práškový inhalátor.

Zařízení používané pro mikronizaci lyofilizované kompozice v nepráškové formě a umístěné v nádobě na jemné částice, a podávání získaných jemných částic uživateli inhalací,

obsahující jehlovou část s proudovou dráhou pro vstřikovaný vzduch, jehlovou část s odtahovou proudovou dráhou, zařízení pro přívod tlakového vzduchu do proudové dráhy pro vstřikovaný vzduch jehlové části a inhalační otvor spojený s odtahovou proudovou dráhou,

a s takovou konstrukcí, při které jehlové části propíchnou



uzávěr nádoby, čímž se propojí proudová dráha vstříkovaného vzduchu a proudová dráha odtahovaného vzduchu s vnitřkem nádoby a vzduch je vstříkován do nádoby z proudové dráhy vstříkovaného vzduchu s využitím zařízení pro přívod tlakového vzduchu, přičemž nárazem vstříkovaného vzduchu mikronizuje lyofilizovanou kompozici na jemné částice a získané jemné částice se odtahují odtahovou proudovou dráhou.

(b) Inhalátor suchého prášku poháněný proudem vdechovaného vzduchu: pasivní práškový inhalátor.

Zařízení používané pro mikronizaci lyofilizované kompozice uložené v nepráškové formě v nádobě na jemné částice a podání získaných jemných částic uživateli inhalací,

obsahující jehlovou část s nasávací proudovou dráhou, jehlovou část s proudovou dráhou přiváděného vzduchu a inhalační otvor propojený s nasávací proudovou dráhou,

a s takovou konstrukcí, aby v situaci, kdy uzávěr na nádobě byl propíchnut jehlovými částmi, vzduch obsažený v nádobě se inhaloval inhalačním otvorem v důsledku inhalačního tlaku vyvolaného uživatelem a zároveň proudil proudovou dráhou pro přívod vzduchu venkovní vzduch do nádoby, nyní pod negativním tlakem, a v důsledku toho se nárazem vstříkovaného vzduchu lyofilizovaná kompozice mikronizovala na jemný prášek a vzniklé jemné částice se odtahovaly nasávací proudovou dráhou a inhalačním otvorem.

(IV) Dále tento vynález zahrnuje následující způsoby přípravy práškového preparátu pro transpulmonální podání.

- Způsob přípravy suchého práškového preparátu pro transpulmonální podání zahrnující:

přivedení vzduchu do nádoby, aby udělil lyofilizované kompozici vzduchový náraz při rychlosti vzduchu nejméně 1 m/s a průtoku nejméně 17 ml/s s využitím přístroje schopného provést uvedený vzduchový náraz na lyofilizovanou kompozici v nádobě,

čímž se lyofilizovaná kompozice mikronizuje na jemné částice se středním průměrem částice 10 mikrometrů nebo méně nebo frakci jemných částic v množství 10 % nebo více;

lyofilizovanou kompozici obsahující jedinou dávku aktivní

složky a s následujícími vlastnostmi:

(i) má nepráškovou formu koláče,

(ii) má dezintegrační index 0,015 nebo více a

(iii) je vzduchovým nárazem mikronizována na jemné částice se středním průměrem částice 10 mikrometrů nebo méně nebo frakci jemných částic v množství 10 % nebo více.

(V) Dále tento vynález zahrnuje následující způsoby transpulmonálního podání charakterizované použitím inhalačního systému pro suchý prášek pro transpulmonální podání, jak je výše popsáno. Podle tohoto způsobu transpulmonálního podání se lyofilizovaná kompozice předem umístěná v nepráškové formě v nádobě rozmělní na jemnozrný prášek vhodný pro transpulmonální podání v okamžiku inhalace, takže uživatel (pacient) může způsobem inhalace řídit proud preparátu ve formě jemnozrného prášku. Způsob podání zahrnuje následující provedení.

- Způsob transpulmonálního podání zahrnující:

mikronizaci lyofilizované kompozice na jemné částice se středním průměrem částice 10 mikrometrů nebo méně, nebo frakci jemných částic v množství 10 % nebo více vzduchovým nárazem při rychlosti vzduchu nejméně 1 m/s a průtoku vzduchu nejméně 17 ml/s na lyofilizovanou kompozici současně s užitím a

podání výsledného jemnozrného prášku uživateli inhalací;

lyofilizovanou kompozici obsahující jednotlivou dávku

aktivní složky a s následujícími vlastnostmi:

(i) má nepráškovou formu koláče,

(ii) má dezintegrační index 0,015 nebo více a

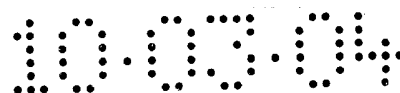
(iii) je vzduchovým nárazem mikronizována na jemné částice se středním průměrem částice 10 mikrometrů nebo méně nebo frakci jemných částic v množství 10 % nebo více.

(VI) Dále tento vynález zahrnuje následující užití lyofilizované kompozice pro transpulmonální podání.

- Použití lyofilizované kompozice pro transpulmonální inhalační podání,

lyofilizovanou kompozici obsahující jednotlivou dávku aktivní složky a s následujícími vlastnostmi:

(i) má nepráškovou formu koláče,



(ii) má dezintegrační index 0,015 nebo více a

(iii) je mikronizována na jemné částice se středním průměrem částice 10 mikrometrů nebo méně nebo frakci jemných částic v množství 10 % nebo více vzduchovým nárazem s rychlostí vzduchu nejméně 1 m/s a průtokem nejméně 17 ml/s a je použita rozmělněním na jemné částice s uvedeným středním průměrem částice nebo s uvedenou frakcí jemných částic.

(VII) Dále jsou v tomto vynálezu zahrnuta následující užití lyofilizované kompozice pro přípravu preparátu v podobě suchého prášku pro transpulmonální podání.

- Použití lyofilizované kompozice pro výrobu preparátu v podobě suchého prášku pro transpulmonální podání inhalací, přičemž má lyofilizovaná kompozice následující vlastnosti:

(i) má nepráškovou formu koláče,

(ii) má dezintegrační index 0,015 nebo více a

(iii) je vzduchovým nárazem mikronizována na jemné částice se středním průměrem částice 10 mikrometrů nebo méně nebo frakci jemných částic v množství 10 % nebo více při rychlosti vzduchu nejméně 1 m/s a průtoku nejméně 17 ml/s a použita zároveň s inhalací rozmělněním na jemné částice s uvedeným středním průměrem částice nebo s uvedenou frakcí jemných částic.

Přehled obrázků na výkresech

Obrázek 1 je pohled v řezu na inhalátor suchého prášku (tryskový typ 1) podle tohoto vynálezu popsáný jako Provedení 1. Za všimnutí stojí, že šipky ukazují proud venkovního vzduchu (stejně jako v obrázku 2 a 3 níže).

Kromě toho je význam různých vztahových značek tento: 1 nádoba, 1a uzávěr, 2 lyofilizovaná kompozice, 3 proudová dráha vstříkovaného vzduchu, 4 proudová dráha odtahovaného vzduchu, 5 jehlová část, 6 inhalační otvor, 7 komora pro příjem vzduchu, 8 válcový bezpečnostní kryt, 9 zdroj tlakového vzduchu, 10 těleso měchu, 11 přívodní ventil, 12 přívodní otvor, 13 vypouštěcí ventil, 14 vypouštěcí otvor, 15 spojovací otvor (jako níže v obrázcích 2 až 11).

Obrázek 2 je pohled v řezu na inhalátor suchého prášku (inhalátor poháněný proudem vdechovaného vzduchu typu 1) podle tohoto vynálezu popsany v provedení 2. Kromě toho je význam různých vztahových značek tento: 16 nasávací proudová dráha, 17 proudová dráha přiváděného vzduchu, 18 inhalační otvor, 19 komora pro příjem vzduchu (jako níže v obrázku 3).

Obrázek 3 je pohled v řezu na inhalátor suchého prášku (inhalátor poháněný proudem vdechovaného vzduchu typu 2) popsany v provedení 3.

Obrázek 4 je perspektivní pohled ukazující inhalátor suchého prášku (inhalátor poháněný proudem vdechovaného vzduchu typu 3) podle tohoto vynálezu popsany v provedení 4. Kromě toho je význam různých vztahových značek tento: 21 pouzdro, 22 sekce upínacího zařízení, 27 víko, 28 okénko, 32 náústek, 32a krytka náústku, 39 spojovací prvek (stejně jako v obrázcích 5 až 13 níže).

Obrázek 5 je pohled v řezu na výše zmíněný inhalátor suchého prášku (inhalátor poháněný proudem vdechovaného vzduchu typu 3). Kromě toho je význam různých vztahových značek tento: 20 vnitřní prostor pouzdra, 21A závěs, 23 vodící část, 24 ovládací část upínacího zařízení, 26 hlavní těleso pouzdra, 29 vstupní otvor, 30 pojistný ventil, 31 nasávací otvor, 33 úsek přepážek, 35 vyjímací zařízení, 36 páka, 37 mechanická část, 39 spojovací prvek, 40 závěs, 41 závěs (stejně jako v obrázcích 6 až 13 níže).

Obrázek 6(a) je pohled v řezu na část výše uvedeného inhalátoru suchého prášku (inhalátor poháněný proudem vdechovaného vzduchu typu 3). Obrázek 6(b) je boční pohled na jehlovou sekci tohoto inhalátoru suchého prášku. Kromě toho je význam různých vztahových značek tento: 16a otvor na hrotu trysky nasávací proudové dráhy 16, 17a otvor na hrotu trysky proudové dráhy pro přívod vzduchu 17, 34 úsek obvodové stěny, 42 druhá dráha pro přívod vzduchu, 42a přívodní drážka v úseku přepážek 33, 42b přívodní drážka v úseku obvodové stěny 34, 43 štěrbin, 44 první konec druhé přívodní dráhy 42, 45 druhý konec druhé přívodní dráhy 42, 46 větrací otvor, 47 stěna

(stejně jako na obrázku 7 až 13 níže).

Obrázky 7 až 10 jsou pohledy v řezu vysvětlující používání výše zmíněného inhalátoru suchého prášku (inhalátoru poháněného proudem vdechovaného vzduchu typu 3). Vztahová značka 25 označuje prostor pro vyjímání a vkládání.

Obrázek 11 je perspektivní pohled na inhalátor suchého prášku (inhalátor poháněný proudem vdechovaného vzduchu typu 5), což je jiné provedení tohoto vynálezu. Vztahová značka 48 označuje ovladač.

Obrázky 12 a 13 jsou perspektivní pohledy na inhalátor suchého prášku (inhalátor poháněný proudem vdechovaného vzduchu typu 5) v jiném provedení tohoto vynálezu. Vztahová značka 49 označuje ovladač.

Obrázek 14 je graf ukazující velikostní distribuci jemných částic opouštějících inhalátor suchých prášků v Příkladu 1.

Obrázek 15 je graf ukazující velikostní distribuci jemných částic opouštějících inhalátor suchých prášků v Příkladu 2.

Obrázek 16 je graf ukazující velikostní distribuci jemných částic opouštějících inhalátor suchých prášků v Příkladu 3.

Obrázek 17 je graf ukazující velikostní distribuci jemných částic opouštějících inhalátor suchých prášků v Příkladu 4.

Obrázek 18 je graf ukazující velikostní distribuci jemných částic opouštějících inhalátor suchých prášků v Příkladu 5.

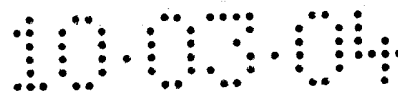
Obrázek 19 je graf ukazující velikostní distribuci jemných částic opouštějících inhalátor suchých prášků v Příkladu 6.

Nejlepší způsob provedení vynálezu

(1) Inhalátor suchého prášku.

Inhalátor suchého prášku používaný v tomto vynálezu je přístroj používaný pro mikronizování lyofilizovaného preparátu (lyofilizované kompozice), uloženého v nepráškové formě v nádobě na jemnozrnné částice přímo v této nádobě, a umožňující uživateli inhalovat tento preparát ve formě suchého prášku.

Protože tento přístroj obsahuje (1) zařízení umožňující udělit vzduchový náraz lyofilizované kompozici v nepráškové formě v takové míře, že lyofilizovaná kompozice rozmělní na



jenné částice a (2) zařízení umožňující podat uživateli inhalací lyofilizovanou kompozici mikronizovanou na jemné částice v práškové formě, může tento přístroj provádět jak dezintegraci lyofilizované kompozice na jemné částice, tak podání práškové kompozice uživateli inhalací. Stojí za povšimnutí, že zařízení (1) lze též označit za zařízení pro přívod vzduchu schopného provést výše zmíněný náraz do nádoby obsahující lyofilizovanou kompozici. Kromě toho lze zařízení (2) označit za zařízení určené pro odvod práškového přípravku dezintegrováného v nádobě na jemné částice ven z této nádoby. V inhalačním systému pro suchý prášek podle tohoto vynálezu lze též použít buď běžného a obecně známého přístroje nebo přístroje, který teprve bude v budoucnosti vyvinut, pokud tento přístroj zahrnuje uvedená zařízení.

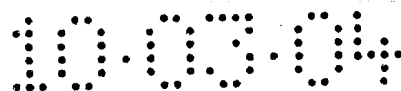
Specificky se může zařízení (1) realizovat přívodem vzduchu schopného udělit výše uvedený vzduchový náraz do nádoby, v níž je uložena lyofilizovaná kompozice. Uvedme, že zařízení (1) lze obecně zaměnit za zařízení schopné udělit vzduchový náraz lyofilizované kompozici v nádobě při rychlosti nejméně 1 m/s a průtoku nejméně 17 ml/s.

Při použití zařízení (2) nebo pomocí tohoto zařízení lze inhalačně podávat uživateli (například pacientovi) suchý práškový preparát zpracovaný na formu vhodnou pro transpulmonální podání. Za povšimnutí stojí, že v zařízení (2) může být dále užito například komory nebo proudové cesty umožňující dezintegraci této kompozice na jemné částice nebo jejich rozptýl.

Uvedený přístroj zahrnuje inhalátory suchého prášku tryskového typu uváděné níže pod (a) a inhalátory suchého prášku poháněné proudem vdechovaného vzduchu uváděné níže pod (b).

(a) Inhalátor suchého prášku tryskového typu: aktivní práškový inhalátor.

(a-1) Inhalátor suchého prášku používaný pro rozmělnění lyofilizované kompozice umístěné v nádobě v nepráškové formě na



jemné částice a jejich inhalaci,

obsahující jehlovou část s proudovou dráhou pro vstříkovaný vzduch, jehlovou část s odtahovou proudovou dráhou, zdroj tlakového vzduchu pro přívod vzduchu do proudové dráhy vstříkovaného vzduchu jehlové části a inhalační otvor propojený s odtahovou proudovou dráhou,

a konstruovaný tak, aby uzávěr nádoby propíchl jehlovou část a tím propojil proudovou dráhu vstříkovaného vzduchu a odtahovou proudovou dráhu s vnitřkem nádoby a vzduch byl pomocí zdroje tlakového vzduchu vstříkován do nádoby z proudové dráhy vstříkovaného vzduchu a nárazem vstříkovaného vzduchu se mikronizovala lyofilizovaná kompozice na jemné částice a vzniklé jemné částice se odtahovaly inhalačním otvorem přes odtahovou proudovou dráhu.

(a-2). Inhalátor suchého prášku popsáný v (a-1) výše a konstruovaný tak, že se zdroj tlakového vzduchu ovládá ručně a stlačuje tělo měchu, jehož přívodní otvor je vybaven přívodním ventilem a vypouštěcí otvor je vybaven vypouštěcím ventilem a při stlačení těla měchu a tím i otevřením vypouštěcího ventilu při uzavřeném přívodním ventilu se vzduch obsažený v měchu pod tlakem vhání do nádoby proudovou dráhou vstříkovaného vzduchu jehlové části, jež je propojena s vypouštěcím otvorem a roztažením těla měchu pružnou silou obnovující výchozí stav se při uzavřeném vypouštěcím ventilu a otevřeném přívodním ventilu vhání vzduch do těla měchu.

(a-3). Inhalátor suchého prášku popsáný výše v (a-1) nebo v (a-2), ve kterém jsou proudová dráha vstříkovaného vzduchu a odtahová proudová dráha vytvořeny v jediné jehlové části.

(b) Inhalátor suchého prášku poháněný proudem vdechovaného vzduchu: pasivní práškový inhalátor.

(b-1). Inhalátor suchého prášku používaný pro inhalování jemných částic vzniklých mikronizací lyofilizované kompozice umístěné v nepráškové formě v nádobě,

obsahující jehlovou část s nasávací proudovou dráhou, jehlovou část s proudovou dráhou pro přívod vzduchu a inhalační



otvor propojený s nasávací proudovou dráhou,

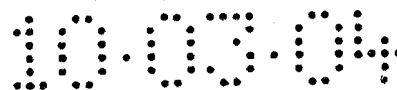
a konstruovaný tak, že po propíchnutí uzávěru nádoby jehlovou částí je vzduch obsažený v nádobě inhalován inhalačním tlakem uživatele inhalačním otvorem a současně je do nádoby pod negativním tlakem přiváděn venkovní vzduch proudovou dráhou pro přívod vzduchu a v důsledku toho se lyofilizovaná kompozice dezintegruje na jemné částice nárazem vstříkovaného vzduchu a vzniklé částičky se inhalačním otvorem odtahují přes nasávací proudovou dráhu.

(b-2). Inhalátor suchého prášku popsany výše v (b-1) konstruovaný tak, aby se co největší část lyofilizované kompozice mikronizovala na jemné částice a odtáhla inhalačním otvorem jedinou inhalací uživatele.

(b-3). Inhalátor suchého prášku popsany výše v (b-1) nebo v (b-2), ve kterém jsou nasávací proudová dráha a proudová dráha pro přivádění vzduchu vytvořeny v jediné jehlové části.

Zařízení pro přívod vzduchu do nádoby (výše uvedené zařízení (1)) může být zařízení pro přívod vzduchu z venkovního prostředí za normálního tlaku. Není nutné používat stlačený vzduch z tryskového mlýnu nebo podobně. Pokud jde o přívod venkovního vzduchu neexistují žádná omezení. Když se například použije tryskový inhalátor suchého prášku (aktivní práškový inhalátor) popsany výše, lze použít zařízení pro umělé přivádění venkovního vzduchu do nádoby vstříkovaním. V případě použití inhalátoru na suchý prášek poháněného proudem vdechovaného vzduchu (pasivní práškový inhalátor), lze použít zařízení pro přirozený přívod venkovního vzduchu do nádoby nasáváním účinkem negativního tlaku v nádobě, který vzniká když uživatel inhaluje. Navíc v prvním případě, to znamená u tryskového inhalátoru suchého prášku (aktivní práškový inhalátor), může být způsob přívodu venkovního vzduchu do nádoby umělým vstříkovaním ruční nebo to může být způsob prováděný automaticky za použití stroje.

Inhalátor suchého prášku podle vynálezu je schopen bez ohledu na to, jestli jde o aktivní práškový inhalátor nebo pasivní práškový inhalátor, dezintegrovat lyofilizovanou



kompozici uloženou v nepráškové formě v nádobě na jemné částice účinkem nárazu (tlakem vstříku) venkovního vzduchu přiváděného (proudícího) do nádoby zařízením pro přívod vzduchu.

Například je zde možno pro lyofilizaci užít nádoby bez omezení z hlediska materiálu nebo tvaru apod. Pokud jde o materiál, je možno uvést jako příklad plast, hlavně polyolefin jako polyethylen, polypropylen nebo polystyren, sklo, hliník a podobně. Kromě toho pokud jde o tvar lze uvést jako příklady válec s kruhovou základnou, tvar kalicha, polygonální hranol (polygonální pyramidu), triangulární hranol (triangulární pyramidu), hranol o čtvercové základně (čtvercovou pyramidu), hexagonální hranol (hexagonální pyramidu) nebo oktagonální hranol (oktagonální pyramidu).

Pro dosažení očekávaných výsledků má být objem nádoby obsahující lyofilizovanou kompozici v rozmezí 0,2 až 50 ml, výhodně 0,2 až 25 ml a ještě výhodněji 1 až 15 ml. Kromě toho je žádoucí, aby byl vnější průměr nádoby 2 až 100 mm, výhodně 2 až 75 mm, ještě výhodněji 2 až 50 mm.

Kromě toho, pokud jde o množství lyofilizované kompozice umístěné v nádobě, je výhodné takové množství, které obsahuje jednotkovou dávku (jednotlivou dávku) účinné složky nebo více dávek, specificky 2 až 3 dávky. Je výhodnější, když to je množství obsahující jednotkovou dávku (jednotlivou dávku) aktivní složky. Nadto se mění specifické množství lyofilizované kompozice podle typu a obsahu aktivní složky obsažené v lyofilizované kompozici, a zvolí se podle vhodnosti z inhalovatelných množství, přičemž nejsou žádná zvláštní množství omezení. Přesto je toto množství obvykle 30 mg nebo méně, výhodně 20 mg nebo méně, ještě výhodněji 10 mg nebo méně a zvláště výhodně 5 mg nebo méně.

Kromě toho je náraz vzduchu provedený venkovním vzduchem přivedeným do nádoby určen velikostí průtoku, při které vzduch proudí do nádoby při nejméně jedné inhalaci pacienta (nebo při více inhalacích), nebo je určen rychlostí vzduchu tímto determinovanou. Neexistují zvláštní omezení pro přívod venkovního vzduchu při průtoku nebo rychlosti vzduchu vyšší než

uváděné hodnoty, ovšem s výjimkou mezní pevnosti nádoby. Obvykle je průtoková rychlost při jedné inhalaci uživatele 5 až 300 l/min., specifičtěji 10 až 200 l/min. Kromě toho se může přístroj v případě inhalace suchého prášku použít tak, že vstříkované množství je pokaždé 5 až 100 ml, výhodně 10 až 50 ml. Je výhodné upravit proces tak, aby na povrch lyofilizované kompozice umístěné v nádobě dopadal náraz vzduchu vzniklý při rychlosti vzduchu nejméně 1 m/s. Výhodnější je náraz vzduchu při rychlosti vzduchu nejméně 2 m/s, ještě výhodnější je náraz při rychlosti nejméně 5 m/s a ještě výhodnější je náraz při rychlosti vzduchu nejméně 10 m/s. I když neexistuje žádné zvláštní omezení pro výši horního limitu rychlosti vzduchu při nárazu, bylo by možno jako příklad takové hodnoty uvést rychlost vzduchu 300 m/s. Výhodně takový horní limit představuje náraz vytvořený při rychlosti vzduchu 250 m/s, výhodněji náraz vytvořený při rychlosti vzduchu 200 m/s a ještě výhodněji náraz vytvořený při rychlosti vzduchu 150 m/s.

Neexistuje žádné zvláštní omezení vzduchového nárazu, pokud je proveden vzduchem při rychlosti libovolně zvolené v rozmezí od nižšího limitu do vyššího limitu. Specifické příklady představují nárazy, k nimž dochází při rychlosti vzduchu v rozmezí od 1 do 300 m/s, 1 do 250 m/s, 2 do 250 m/s, 5 do 250 m/s, 5 do 200 m/s, 10 do 200 m/s nebo 10 do 150 m/s.

Rychlost vzduchu dopadajícího na lyofilizovanou kompozici se měří následujícím způsobem. V případě inhalátoru suchého prášku tryskového typu popsaného dále v provedení 1 se totiž používá mechanismus, při němž se vzduch načerpaný do těla měchu 10 prudce přivede proudovou dráhou pro vstříkovaný vzduch 3 na lyofilizovanou kompozici (lyofilizovanou kompozici ve formě koláče, v dalším též nazývanou "lyofilizovaný koláč") umístěnou v nádobě, kde se projeví nárazem vzduchu, a následuje odtažení vzniklých jemných částic odtažovou proudovou dráhou 4. V tomto případě je možno vypočítat průtok vzduchu proudícího proudovou dráhou vstříkovaného vzduchu 3, když dělíme množství vzduchu obsaženého v těle měchu 10 dobou, po kterou vzduch proudí do nádoby. V dalším lze vypočítat rychlost vzduchu, při

níž probíhá náraz vzduchu na lyofilizovanou kompozici (lyofilizovaný koláč), když dělíme tuto průtokovou rychlost plochou průřezu dráhy pro přívod vzduchu do nádoby jako je proudová dráha vstřikovaného vzduchu 3.

Rychlost vzduchu (cm/s) = průtoková rychlost (ml = cm³/sec) : plochou průřezu proudové dráhy pro přívod vzduchu (cm²).

Specificky lze uvést, že v případě například tryskového inhalátoru na suchý prášek konstruovaného tak, že světlost proudové dráhy vstřikovaného vzduchu 3 je 1,2 mm, světlost odtahové proudové dráhy je 1,8 mm a množství vzduchu obsaženého v těle měchu 10 je asi 20 ml, tak když se toto množství asi 20 ml vzduchu obsažené v těle měchu 10 prudce přivede proudovou dráhou pro vstřikovaný vzduch 3 na povrch lyofilizované kompozice v nádobě během asi 0,5 sekund, je průtoková rychlost asi 40 ml/s. Když tuto hodnotu dělíme plochou průřezu proudové dráhy pro přívod vzduchu (proudové dráhy vstřikovaného vzduchu) (0,06 x 0,06 x 3,14 = 0,0113 cm²) je výsledek 3 540 cm/s. Rychlost vzduchu je tedy asi 35 m/s.

Kromě toho se v případě inhalátorů suchého prášku poháněných proudem vdechovaného vzduchu popsaných dále v provedeních 2, 3 a 4 užívá mechanismu, ve kterém vzduch proudící do nádoby z proudové dráhy pro přívod vzduchu udílí náraz na lyofilizovaný koláč a potom se výsledné jemné částice odtahují nasávací proudovou dráhou 16; světlost proudové dráhy pro přívod vzduchu 17 a nasávací proudové dráhy 16 takto určuje průtok vzduchového proudu oběma dráhami. Rychlost vzduchu, s níž v nádobě naráží na povrch lyofilizované kompozice se tedy může vypočítat změřením průtoku vzduchu v proudové dráze pro přívod vzduchu 17 a jeho dělením plochou průřezu proudové dráhy pro přívod vzduchu 17.

Rychlost vzduchu (cm/s) = průtoková rychlost (ml = cm³/s) : plochou průřezu proudové dráhy pro přívod vzduchu 17 (cm²).

Specificky je možno měřit průtok vzduchu proudícího proudovou dráhou pro přívod vzduchu 17 instalací inhalátoru suchého prášku do štěrbinu přístroje A (dvoustupňový přístroj na sběr částic z aerosolu - "twin impinger" od firmy Copley, UK), jak se uvádí v Evropském lékopisu (Doplňek třetího vydání, r. 2001, s. 113-115), a aplikací průtokoměru (KOFLOC DPM-3).

Například u inhalátoru suchého prášku poháněného proudem vdechovaného vzduchu konstruovaného tak, že světlost proudové dráhy pro přívod vzduchu 17 je 1,99 mm a světlost nasávací proudové dráhy je 1,99 mm, když průtok vzduchu proudícího proudovou dráhou pro přívod vzduchu 17 měřený průtokoměrem (KOFLOC DPM-3) byl 17,7 l/min., to znamená 295 ml/s, se rychlost vzduchu může zjistit dělením této hodnoty plochou průřezu proudové dráhy pro přívod vzduchu 17 ($0,0995 \times 0,0995 \times 3,14 = 0,0311 \text{ cm}^2$) (9486 cm/s, to znamená asi 95 m/s).

Kromě toho se nejméně 17 ml/s považuje za příklad použitelného průtoku vzduchu vstříkovaného na lyofilizovanou kompozici umístěnou v nádobě. Je výhodné, když je průtok nejméně 20 ml/s, výhodněji nejméně 25 ml/s. Neexistuje žádné zvláštní omezení ohledně horního limitu průtokové rychlosti vzduchu, ale jako příklad lze uvést 900 l/min. Je výhodné, když je tento horní limit 15 l/s, výhodněji 10 l/s a ještě výhodněji 5 l/s, ještě výhodněji 4 l/s a zvláště výhodně 3 l/s. Specificky by se měl průtok nacházet v mezích vytvořených spodním a horním limitem zvoleným jako vhodný pro daný případ z výše uvedených hodnot, aniž by existovalo zvláštní omezení; přesto lze jako příklady rozmezí uvést hodnoty 17 ml/s až 15 l/s, 20 ml/s až 10 l/s, 20 ml/s až 5 l/s, 20 ml/s až 4 l/s, 20 ml/s až 3 l/s a 25 ml/s až 3 l/s

Kromě toho může mít inhalátor suchého prášku použitý v tomto vynálezu jako zařízení pro zvýšení nárazového tlaku vzduchu přiváděného zvenčí zařízení pro odvod vzduchu vypouštěcím otvorem, jak je níže podrobně vysvětleno, pokud možno s malou světlostí proudové dráhy v těsné blízkosti lyofilizované kompozice umístěné na dně nádoby, například jehlovou část obsahující proudovou dráhu pro přívod vzduchu

nebo proudovou dráhu pro vstřikovaný vzduch jak je dále popsáno v provedeních. Pokud jde o světlost vypouštěcího otvoru proudové dráhy, výhodné rozpětí se různí podle velikosti nádoby a podobně, přičemž zde neexistují žádná omezení; nicméně se světlost může pohybovat v rozmezích 0,3 až 10 mm, výhodně 0,5 až 5 mm, výhodněji 0,8 až 5 mm a ještě výhodněji 1 až 4 mm.

Lyofilizovanou kompozici umístěnou v nepráškové podobě v nádobě můžeme mikronizovat přívodem vzduchu do nádoby. Rozsah mikronizace musí být takový, aby průměr částic umožňoval transpulmonální podání; jako příklad lze uvést průměr částice 10 μm nebo méně, výhodně 5 μm nebo méně.

Zde použitý termín střední průměr částice ve frakci jemných částic znamená střední průměr částice obvykle užívaný ve výrobě inhalačních prostředků. Specificky není střední průměr částice totéž jako geometrický průměr částice, nýbrž aerodynamický průměr částice (střední hmotový aerodynamický průměr AMMD). Aerodynamický střední průměr částice lze měřit běžnými způsoby.

Například lze střední hmotový aerodynamický průměr AMMD měřit pomocí měřidla velikostní distribuce suchých částic osazeného přístrojem Aerobreather, což je model umělých plic od firmy Amherst Process Instrument, Inc., USA, pomocí dvoustupňového sběrače částic z aerosolu (G.W.Hallworth and D.G.Westmoreland, J. Pharm. Pharmacol., 39, s. 966-972 (1987), U.S.Patent No. 6153224), vícestupňového kapalného sběrače částic suspendovaných ve vzduchu, kladivového mlýnu Marple-Miller, kaskádového kladivového mlýnu Andersen a podobně. Kromě toho podal B.Olsson a další zprávu že transport částic do plic vzrůstá s podílem částic, které mají střední hmotový aerodynamický průměr 5 μm a menší (B. Olsson a další, Respiratory Drug Delivery V, ss.273-281 (1996)). Údaje o frakci jemných částic, dávce jemných částic a podobně, změřených dvoustupňovým přístrojem pro sběr částic suspendovaných ve vzduchu, vícestupňovým kapalným sběračem částic suspendovaných ve vzduchu, Marple-Millerovým kladivovým mlýnem nebo Andersenovým kaskádovým kladivovým mlýnem a podobně pomáhají

zjistit množství částic, jež lze dodat do plic. V tomto vynálezu je podíl účinných částic (frakce jemných částic) nejméně 10 %, výhodně nejméně 20 %, výhodněji 25 %, ještě výhodněji nejméně 30 % a zvláště výhodně nejméně 35 %.

Inhalátor suchého prášku pro použití podle vynálezu zahrnuje specifická provedení definovaná v následujících odstavcích 100 až 111.

100. Inhalátor suchého prášku pro transpulmonální podání používaný pro mikronizaci lyofilizované kompozice obsažené v nepráškové formě v nádobě nárazem vzduchu na jemné částice, a podání vzniklých jemných částic uživateli inhalací.

101. Inhalátor suchého prášku pro transpulmonální podání podle odstavce 100, což je přístroj používaný pro mikronizaci lyofilizované kompozice obsažené v nepráškové formě v nádobě na jemné částice, a podání vzniklých jemných částic uživateli inhalací,

který obsahuje jehlovou část s proudovou dráhou pro vstřikování vzduchu, jehlovou část s odtahovou proudovou dráhou, zdroj tlakového vzduchu pro přivádění vzduchu do proudové dráhy pro vstřikovaný vzduch uvedené jehlové části a inhalační otvor propojený s odtahovou proudovou dráhou uvedené jehlové části,

a vyznačující se konstrukcí umožňující, aby byl uzávěr uvedené nádoby propíchnut uvedenými jehlovými částmi a tím propojil proudovou dráhu pro vstřikovaný vzduch a odtahovou proudovou dráhu s vnitřkem nádoby, takže je vzduch vstřikován do uvedené nádoby uvedenou proudovou dráhou pro vstřikovaný vzduch za pomoci uvedeného zdroje tlakového vzduchu, čímž mikronizuje uvedenou lyofilizovanou kompozici na jemné částice nárazem vstřikovaného vzduchu a odvádí vzniklé jemné částice inhalačním otvorem přes uvedenou odtahovou proudovou dráhu.

102. Inhalátor suchého prášku pro transpulmonální podání podle odstavce 100, což je přístroj používaný pro mikronizaci lyofilizované kompozice obsažené v nepráškové formě v nádobě na jemné částice, a pro podání vzniklých jemných částic uživateli inhalací,

který obsahuje jehlovou část s nasávací proudovou dráhou, jehlovou část s proudovou dráhou pro přívod vzduchu a inhalační otvor propojený s uvedenou nasávací proudovou dráhou,

a vyznačující se konstrukcí umožňující, aby se po propíchnutí uzávěru uvedené nádoby uvedenými jehlovými částmi inhaloval vzduch obsažený uvnitř uvedené nádoby uvedeným inhalačním otvorem účinkem inhalačního tlaku uživatele a aby současně proudil do uvedené nádoby pod negativním tlakem venkovní vzduch přes uvedenou proudovou dráhu pro přívod vzduchu, a aby se v důsledku toho lyofilizovaná kompozice pulverizovala na jemné částice nárazem vzduchu proudícího dovnitř nádoby a získané jemné částice se přes uvedenou nasávací proudovou dráhu odváděly inhalačním otvorem.

103. Inhalátor suchého prášku pro transpulmonální podání podle odstavce 101 vyznačující se takovou konstrukcí, aby se uvedená lyofilizovaná kompozice mikronizovala na jemné částice a zároveň odtahovala uvedeným inhalačním otvorem vstříknutím vzduchu do uvedené nádoby.

104. Inhalátor suchého prášku pro transpulmonální podání podle odstavce 101 vyznačující se takovou konstrukcí, aby se uvedená lyofilizovaná kompozice mikronizovala na jemné částice tak, aby střední průměr částice byl 10 mikrometrů nebo méně nebo aby frakce jemných částic představovala 10 % nebo více, a odtahovala se uvedeným inhalačním otvorem vstříknutím vzduchu do uvedené nádoby.

105. Inhalátor suchého prášku pro transpulmonální podání podle odstavce 101, přičemž uvedená proudová dráha vstříkovaného vzduchu a uvedená odtahová proudová dráha se vytvoří v jediné jehlové části.

106. Inhalátor suchého prášku pro transpulmonální podání podle odstavce 102 vyznačující se takovou konstrukcí, aby se uvedená lyofilizovaná kompozice mikronizovala na jemné částice a odtahovala uvedeným inhalačním otvorem jedinou inhalací uživatele.

107. Inhalátor suchého prášku pro transpulmonální podání podle odstavce 102 vyznačující se takovou konstrukcí, aby se



uvedená lyofilizovaná kompozice mikronizovala na jemné částice tak, aby střední průměr částice byl 10 mikrometrů nebo méně nebo aby frakce jemných částic představovala 10 % nebo více, a odtahovala se uvedeným inhalačním otvorem účinkem inhalace uživatele.

108. Inhalátor suchého prášku pro transpulmonální podání podle odstavce 102, přičemž uvedená nasávací proudová dráha a uvedená proudová dráha pro přívod vzduchu se vytvoří v jediné jehlové části.

109. Inhalátor suchého prášku pro transpulmonální podání podle odstavce 108 zahrnující:

upínací část pro upevnění nádoby uzavřené uzávěrem a obsahující lyofilizovanou kompozici v nepráškové koláčové formě, jež se nárazem vzduchu mikronizuje na jemné částice, zařízení pro provedení uvedeného vzduchového nárazu na lyofilizovanou kompozici v uvedené nádobě a vysávání z uvedené nádoby uvedené lyofilizované kompozice v práškové formě v podobě jemných částic vzniklých nárazem vzduchu,

jehlovou část s nasávací proudovou dráhou pro vysávání uvedené lyofilizované kompozice z uvedené nádoby a s proudovou dráhou pro přívod vzduchu přivádějící venkovní vzduch do nádoby,

nasávací otvor propojený s uvedenou nasávací proudovou dráhou uvedené jehlové části,

vodící část pro vedení uvedené upínací části v osovém směru uvedené jehlové části,

ovládací část upínacího zařízení s mechanickým zařízením, která má za úkol při posunu nádoby upevněné upínacím zařízením dopředu proti hrotu jehly uvedené jehlové části probodnout tímto hrotem uzávěr nádoby a při zpětném posunu nádoby od hrotu jehly zbavit uzávěr nádoby uvedeného hrotu jehly, přičemž ovladač ovládající mechanickou část je konstruován tak, aby tento ovladač mohl být manipulován s vynaložením menší síly než je síla, kterou potřebuje mechanické zařízení pro propíchnutí uzávěru nádoby uvedenou jehlovou částí,

a pouzdro poskytující podporu uvedené jehlové části a

obsahující uvedený nasávací otvor, uvedenou vodící část a uvedenou ovládací část upínacího zařízení,

a konstruované tak, aby se po propíchnutí uvedeného uzávěru uvedenou jehlovou částí za účelem propojení nasávací proudové dráhy a proudové dráhy pro přívod vzduchu uvedené jehlové části s vnitřkem uvedené nádoby a umístění konce proudové dráhy pro přívod vzduchu k uvedené lyofilizované kompozici, vzduch z uvedené nádoby účinkem nasávacího tlaku uživatele při inhalaci vysával uvedeným nasávacím otvorem a tím se vzduch přinutil proudit do uvedené nádoby proudovou dráhou pro přívod vzduchu s následným nárazem vzduchu na lyofilizovanou kompozici v uvedené nádobě.

110. Inhalátor suchého prášku pro transpulmonální podání podle odstavce 109 vyznačující se tím, že uvedené krycí pouzdro má trubkový tvar, uvedený nasávací otvor je vytvořen na přední části pouzdra, v uvedeném pouzdru je vytvořen vnitřní prostor pouzdra pro umístění uvedené nádoby pomocí uvedeného upínacího zařízení, v uvedeném pouzdru je umístěna jehlová část tak, aby hrot uvedené jehly směřoval dovnitř uvedeného vnitřního prostoru pouzdra a vstupní otvor pro přívod venkovního vzduchu propojený s proudovou dráhou pro přívod vzduchu byl ve stěně uvedeného pouzdra,

a inhalátor suchého prášku je konstruován tak, aby se uvedená upínací část posunovala v osovém směru dopředu i dozadu za pomoci ovládací části upínacího zařízení.

111. Inhalátor suchého prášku pro transpulmonální podání podle odstavce 110 vyznačující se tím, že se uvedené krycí pouzdro vytvoří z hlavního tělesa pouzdra, které má v něm vytvořený otevřený prostor pro vyjímání a vkládání uvedené nádoby v pozici, v níž je po zpětném posunu upínacího zařízení, a víko uvedeného otevřeného prostoru pro vyjímání a vkládání spojené závěsem s uvedeným hlavním korpusem pouzdra,

a inhalátor suchého prášku je konstruován tak, aby ovládací část upínacího zařízení měla mechanické zařízení, které posune uvedenou upínací část dopředu proti hrotu jehlové části při sklapnutí víka uzavírajícího prostor pro

vyjímání a vkládání nádoby a provede zpětný posun uvedeného upínacího zařízení směrem od hrotu jehlové části když se uvedené víko zdvihne aby otevřelo uvedený prostor pro vyjímání a vkládání nádoby, takže se uvedené víko používá jako ovládací člen uvedeného mechanického zařízení.

(2) Lyofilizovaná kompozice

Lyofilizovaná kompozice podle tohoto vynálezu je kompozice připravená v nepráškové formě naplněním nádoby roztokem obsahujícím jedinou účinnou dávku nebo více účinných dávek léčiva a jeho lyofilizací. Je výhodné, když lyofilizovaná kompozice obsahuje jen jednu účinnou dávku léčiva. Neprášková forma lyofilizované kompozice se může připravit stejným způsobem jako je obvyklý výrobní způsob používaný pro lyofilizované preparáty (lyofilizovanou kompozici) jako je injekce rozpuštěná při aplikaci, přičemž se kapalina po dalším rozdělení na menší množství plní do nádobek; při správné volbě kompozice (typy a množství aktivní složky a nosiče použitého společně s aktivní přísadou) tak, aby dezintegrační index připravené lyofilizované kompozice byl 0,015 nebo více se lyofilizovaná kompozice může nárazem venkovního vzduchu (vzduchový náraz, tlak vstříkovaného vzduchu) přivedeného do nádoby (proudícího do ní) mikronizovat na jemné částice až na průměr částice vhodný pro transpulmonální podání.

Stojí za povšimnutí, že dezintegrační index je v tomto vynálezu hodnota charakteristická pro danou lyofilizovanou kompozici, kterou je možno zjistit měřením podle níže uvedeného způsobu.

Dezintegrační index

Nádoba s vnějším průměrem 18 mm nebo 23 mm se naplní 0,2 až 0,5 ml směsí obsahující potřebné složky, jež budou tvořit lyofilizovanou kompozici, a provede se lyofilizace. Na získanou lyofilizovanou kompozici v nepráškové formě se v dalším opatrně nakape po stěně nádoby 1,0 ml n-hexanu. Asi 10 sekund se směs míchá při 3000 ot./min. a potom se vnese do UV kyvety s délkou

optické dráhy 1 mm a šířkou optické dráhy 10 mm a zakalení se ihned měří spektrofotometricky při vlnové délce měření 500 nm. Hodnota zákalu se dělí celkovým množstvím (hmotností) složek tvořících lyofilizovanou kompozici a získaná hodnota se definuje jako dezintegrační index.

Jako příklad spodního limitu dezintegračního indexu lyofilizované kompozice podle vynálezu je možno označit výše uvedenou hodnotu 0,015, výhodně 0,02, výhodněji 0,03, ještě výhodněji 0,04 a ještě dále výhodněji 0,05. Zvláště výhodná hodnota je 0,1. Kromě toho neexistuje žádné zvláštní omezení pokud jde o horní limit dezintegračního indexu lyofilizované kompozice podle vynálezu, ale jako příklad lze uvést 1,5, výhodně 1, výhodněji 0,9, ještě výhodněji 0,8 a ještě dále výhodněji 0,7. Lyofilizovaná kompozice podle tohoto vynálezu má výhodně dezintegrační index v rozmezí určeném podle dolního limitu a horního limitu, vhodně vybraném z výše uvedených hodnot, za předpokladu, že dezintegrační index je nejméně 0,015. Specifické příklady rozmezí dezintegračního indexu jsou 0,015 až 1,5, 0,02 až 1,0, 0,03 až 0,9, 0,04 až 0,8, 0,05 až 0,7 a 0,1 až 0,7.

Kromě toho je výhodné připravit lyofilizovanou kompozici podle tohoto vynálezu lyofilizací v nepráškové formě koláče. V tomto vynálezu znamená "neprášková forma lyofilizované kompozice" suchou pevnou látku získanou lyofilizací roztoku a obecně se nazývá "lyofilizovaný koláč". Avšak i když se v tomto koláči objeví praskliny, koláč se rozpadne do většího počtu zlomků nebo část koláče se rozpadne při lyofilizaci nebo následné manipulace na prášek, přesto je tento koláč považován za lyofilizovanou kompozici v nepráškové formě, jež je předmětem tohoto vynálezu, za předpokladu že se nezhorší účinky tohoto vynálezu.

Jak je popsáno výše, lyofilizovaná kompozice podle tohoto vynálezu má dezintegrační index 0,015 nebo více a nepráškovou formu koláče a po dopadu vzduchového nárazu při rychlosti vzduchu nejméně 1 m/s a průtoku nejméně 17 ml/s mikronizuje na jemné částice se středním průměrem 10 mikrometrů nebo méně,

nebo na frakci jemných částic v množství 10 % nebo více.

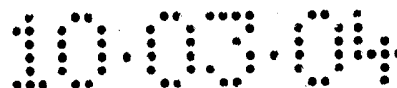
Výhodná lyofilizovaná kompozice je taková, že po uvedeném nárazu vzduchu je střední průměr částice 10 mikrometrů nebo méně a výhodně 5 mikrometrů nebo méně, nebo frakce jemných částic v množství 10 % nebo více, výhodně 20 % nebo více, výhodněji 25 % nebo více, ještě výhodněji 30 % nebo více a zvláště výhodně 35 % nebo více.

Jak popsáno výše, náraz vzduchu udělený lyofilizované kompozici nemá omezení, pokud jej generuje vzduch při rychlosti nejméně 1 m/s a průtoku nejméně 17 ml/s

Specifické příklady nárazu vzduchu zahrnují náraz vzduchu při rychlosti 1 m/s nebo více, výhodně 2 m/s nebo více, výhodněji 5 m/s nebo více a ještě výhodněji 10 m/s nebo více. Neexistuje omezení pro horní hranici rychlosti vzduchu, ale obvykle bývá 300 m/s, výhodně 250 m/s, výhodněji 200 m/s a ještě výhodněji 150 m/s Rychlost vzduchu není omezena, pokud se libovolně zvolí v rozmezí, které sahá od dolního limitu k hornímu; jako příklady však lze uvést rozmezí 1 m/s až 300 m/s, 1 m/s až 250 m/s, 2 m/s až 250 m/s, 5 m/s až 250 m/s, 5 m/s až 200 m/s, 10 m/s až 200 m/s nebo 10 m/s až 150 m/s

Příklady nárazu vzduchu zahrnují nárazy vzduchu s průtokovou rychlostí 17 ml/s nebo více, výhodně 20 ml/s nebo více a ještě výhodněji 25 ml/s nebo více. Pro horní hranici průtokové rychlosti neexistuje žádný limit; avšak obvykle je průtoková rychlost 900 l/min., výhodně 15 l/s, výhodněji 5 l/s a ještě výhodněji 4 l/s Zvláště je velmi výhodný průtok 3 l/min. Specifičtěji platí, že průtok není nijak omezen, pokud se zvolí z rozmezí, jež sahá od dolního limitu po horní limit; avšak příklady těchto rozmezí představují 17 ml/s až 15 l/s, 20 ml/s až 10 l/s, 20 ml/s až 5 l/s, 20 ml/s až 4 l/s, 20 ml/s až 3 l/s a 25 ml/s až 3 l/s.

V zásadě neplatí žádná zvláštní omezení, pokud jde o léčivo použité podle tohoto vynálezu za předpokladu, že jde o léčivo, které se může aplikovat práškovou inhalací (prášková inhalace pro transpulmonální podání); nicméně lze uvést jako specifické příklady syntetická nízkomolekulární léčiva a

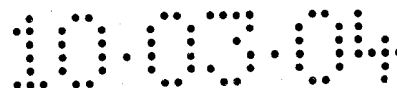


vysokomolekulární léčiva. Vysokomolekulární léčiva zahrnují fyziologicky aktivní látky jako jsou proteiny, peptidy nebo polypeptidy, protilátky, geny, nukleové kyseliny, enzymy, hormony a podobně.

Kromě toho lze v závislosti na nemoci, pro kterou je léčivo určeno, uvažovat o aplikaci jak při celkové léčbě organismu, tak při léčbě lokální.

Příklady nízkomolekulárních léčiv zahrnují například hydrokortizon, prednizolon, triamcinolon, dexamethazon, betamethazon, beklomethazon, flutikazon, momethazon, budesonid, salbutamol, salmeterol, prokaterol, buprenorfinhydrochlorid, apomorfín, taxol a antibiotika jako tobramycin.

Příklady bioléčiv (fyziologicky aktivních látek přírodního původu) jako jsou proteiny, peptidy nebo polypeptidy, protilátky, geny, nukleové kyseliny, enzymy a hormony zahrnují látky skupiny, kterou tvoří například interferony (α , β , γ), interleukiny (například interleukin-1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 a tak dále), protilátka proti interleukinu 1α , receptor vázající interleukin-1, antagonist receptoru vázajícího interleukin, receptor vázající interleukin-4, protilátka proti interleukinu-2, protilátka proti receptoru vázajícímu interleukin-6, antagonist interleukinu-4, antagonist interleukinu-6, protilátka proti interleukinu-8, antagonist receptoru vázajícího chemokiny, receptor vázající interleukin-7, protilátka proti interleukinu-7, protilátka proti interleukinu-5, receptor vázající interleukin-5, protilátka proti interleukinu-9, receptor vázající interleukin-9, protilátka proti interleukinu-10, receptor vázající interleukin-10, protilátka proti interleukinu-14, receptor vázající interleukin-14, protilátka proti interleukinu-15, receptor vázající interleukin-15, receptor vázající interleukin-18, protilátka proti interleukinu-18, erythropoetin (EPO), deriváty erythropoetinu, růstový faktor stimulující kolonie granulocytů (G-CSF), růstový faktor stimulující kolonie granulocytových makrofágů (GM-CSF), růstový faktor stimulující kolonie makrofágů (M-CSF),



kalcitonin, inzulin, deriváty inzulinu (LisPro, NovoRapid, HOE901, NN-304 atd.), inzulintropin, růstový faktor podobný inzulinu, glukagon, somatostatin a jeho analogy, vazopresin a jeho analogy, amylin, lidský růstový hormon, hormon uvolňující luteinizační hormon, hormon stimulující folikul, faktor uvolňující růstový hormon, hormon příštítných tělísek, růstový faktor endotelových buněk, růstový faktor pocházející z krevních destiček, růstový faktor keratinocyту, epidermální růstový faktor, fibroblastový růstový faktor, neurotropní faktor pocházející z mozku, ciliární neurotropní faktor, nádorový nekrotický faktor (TNF), receptor TNF, inhibitor TNF, transformující růstový faktor (TGF), růstový faktor hepatocytů (HGF), nervový růstový faktor (NGF), růstový faktor krevních kmenových buněk, růstový faktor stimulující růst krevních destiček, natriuretický peptid, faktor krevní srážlivosti, růstový faktor krevního hepatocytu (S-CSF), ligand FLT3, monoklonální protilátka inhibující agregaci krevních destiček, aktivátor tkáňového plasminogenu a jeho derivátů, superoxidová dismutáza, protismyslná léčiva, imunosupresivní činidla (například cyklosporin, takrolimushydrát atd.), represorový gen rakoviny p53, regulační gen transmembránového vedení cystické fibrózy (CFTR), α -1 antitrypsin, trombopoetin (TPO), metastatin, deoxyribonukleáza (Dnáza), prolaktin, oxytocin, hormon uvolňující tyrotropin (TRH), protein zvyšující baktericidní permeabilitu (BPI), vakcinové preparáty, například vakciny chřipky, vakciny AIDS, vakciny rotaviru, vakciny malárie a vakciny tuberkulózy jako Mtb72f.

Je možno použít jedné samotné z těchto aktivních přísad, stejně jako dvou nebo více v kombinaci. Stojí za zmínku, že různé výše uvedené peptidy zahrnují přírodní polypeptidy, rekombinantní polypeptidy, chemicky syntetizované polypeptidy a podobně.

Lyofilizovaná kompozice podle tohoto vynálezu může obsahovat samotnou aktivní složku, pokud finální produkty odpovídají výše zmíněnému dezintegračnímu indexu, nebo je možno přimísit vhodný nosič. Při použití nosiče spolu s aktivní

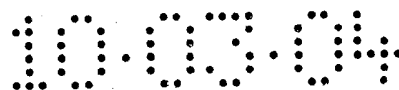


složkou nejsou žádná omezení pokud jde o druh a množství použitého nosiče, pokud konečná lyofilizovaná kompozice připravená smíšením s aktivní přísadou odpovídá výše zmíněnému dezintegračnímu indexu a docílí se výsledků požadovaných tímto vynálezem (mikronizace na jemné částice).

Specifické příklady nosičů zahrnují hydrofobní aminokyseliny jako valin, leucin, isoleucin a fenylalanin a jejich soli a amidy; hydrofilní aminokyseliny jako glycin, prolin, alanin, arginin a glutamovou kyselinu a jejich soli a amidy, deriváty aminokyselin, dipeptidy, tripeptidy a podobně obsahující jednu nebo více těchto nebo různých výše zmíněných aminokyselin a jejich solí a amidů. Je možno použít jednu z nich samotnou nebo dvou nebo více v kombinaci. Příklady solí aminokyselin nebo peptidů zahrnují soli s alkalickými kovy jako je sodík nebo draslík nebo s kovy alkalických zemin jako je vápník stejně jako adiční soli s anorganickými kyselinami jako je fosforečná nebo chlorovodíková kyselina nebo organická kyselina jako je sulfonová kyselina, zatímco příklady amidů zahrnují L-leucinamid hydrochlorid.

Kromě toho se jako nosiče může použít jiné aminokyseliny než je α -kyselina. Příklady takových aminokyselin zahrnují β -alanin, γ -aminobutyrovou kyselinu, homoserin nebo taurin. Jiné příklady nosičů zahrnují monosacharidy jako je glukóza, disacharidy jako je sacharóza, maltóza, laktóza a trehalóza, alkoholické cukry jako je mannitol, oligosacharidy jako je cyklodextrin, polysacharidy jako je dextran 40 a pullulan, vícemocné alkoholy jako je polyethylenglykol a sodné soli mastných kyselin jako je kaprinát sodný. Lze použít jednoho samotného nosiče nebo dvou nebo více v kombinaci.

Z výše uvedených nosičů jsou specifickými příklady nosičů výhodných pro účinnou dodávku aktivních přísad do plic hydrofobní aminokyseliny jako isoleucin, valin, leucin a fenylalanin a jejich soli a amidy, hydrofobní dipeptidy jako je leucyl-valin, leucyl-fenylalanin a fenylalanyl-isoleucin, a hydrofobní tripeptidy jako je leucyl-leucyl-leucin a leucyl-leucyl-valin. I v tomto případě lze použít jednoho samotného



nosiče nebo dvou nebo více v kombinaci.

Neexistují zvláštní omezení proporcionálních podílů aktivních přísad léčiv přimíchaných do lyofilizovaných kompozic; nicméně příklady obsahů jsou 20 mg nebo méně, výhodně 10 mg nebo méně, výhodněji 5 mg nebo méně, ještě výhodněji 2 mg nebo méně a zejména výhodně 1 mg nebo méně.

Kromě toho neexistují zvláštní omezení týkající se proporcionálních podílů nosiče nebo nosičů, pokud finální lyofilizovaná kompozice vyhovuje výše zmíněnému dezintegračnímu indexu; nicméně lze uvést jako vodítko, že na 100 % hmotn. lyofilizované kompozice je obvyklé rozmezí dávky nosiče od 0,1 % do méně než 100 % hmotn., výhodně od 1 % do méně než 100 % hmotn., výhodněji od 10 % do méně než 100 % hmotn. a zvláště výhodně od 20 % do méně než 100 % hmotn.

Poznamenáváme, že vedle výše zmíněných složek se do lyofilizované kompozice, jež je předmětem tohoto vynálezu, mohou vmístit různé složky, například pro stabilizaci aktivní složky (nebo přísad) v roztoku před sušením, pro stabilizaci aktivní složky (nebo přísad) v roztoku po sušení, pro prevenci adheze aktivní složky nebo přísad k vnitřnímu povrchu nádoby, pokud se dodrží výše uvedený dezintegrační index a nezhorší se léčebné účinky tohoto vynálezu. Lyofilizovaná kompozice může například obsahovat albumin z lidského séra, anorganické soli, tenzidy, pufrů a podobně. Lze použít široké spektrum tenzidů bez ohledu na to, zda jde o anionaktivní tenzidy, kationaktivní tenzidy nebo neionogenní tenzidy, pokud to jsou tenzidy běžně užívané v lékařství. Výhodnými příklady tenzidů jsou neionogenní tenzidy jako je sorbitantrioléát a estery mastných kyselin a polyoxyethylensorbitanu (například tenzidy typu TWEEN).

Lyofilizované kompozice pro použití podle vynálezu zahrnují specifické příklady definované v následujících odstavcích 201 až 220:

201. Lyofilizovaná kompozice pro transpulmonální podání s následujícími vlastnostmi:

(i) má nepráškovou formu koláče,



(ii) má dezintegrační index 0,015 nebo více a

(iii) mikronizuje na jemné částice se středním průměrem částice 10 mikrometrů nebo méně nebo na frakci jemných částic v množství 10 % nebo více účinkem nárazu vzduchu při rychlosti nejméně 1 m/s a průtoku vzduchu nejméně 17 ml/s

202. Lyofilizovaná kompozice podle odstavce 201, jejíž dezintegrační index je 0,02 nebo více.

203. Lyofilizovaná kompozice podle odstavce 201, jejíž dezintegrační index je 0,015 až 1,5.

204. Lyofilizovaná kompozice podle odstavce 201, jež mikronizuje na jemné částice se středním průměrem částice 10 mikrometrů nebo méně nebo na frakci jemných částic v množství 10 % nebo více účinkem nárazu vzduchu při rychlosti nejméně 2 m/s a průtoku vzduchu nejméně 17 ml/s

205. Lyofilizovaná kompozice podle odstavce 201, jež mikronizuje na jemné částice se středním průměrem částice 10 mikrometrů nebo méně nebo na frakci jemných částic v množství 10 % nebo více účinkem nárazu vzduchu při rychlosti v rozmezí 1 m až 300 m/s a průtoku vzduchu nejméně 17 ml/s.

206. Lyofilizovaná kompozice podle odstavce 201, jež mikronizuje na jemné částice se středním průměrem částice 10 mikrometrů nebo méně nebo frakci jemných částic v množství 10 % nebo více účinkem nárazu vzduchu při rychlosti nejméně 1 m/s a průtoku vzduchu nejméně 20 ml/s.

207. Lyofilizovaná kompozice podle odstavce 201, jež mikronizuje na jemné částice se středním průměrem částice 10 mikrometrů nebo méně nebo frakci jemných částic v množství 10 % nebo více účinkem nárazu vzduchu při rychlosti nejméně 1 m/s a průtoku vzduchu v rozmezí 17 ml/s až 15 l/s.

208. Lyofilizovaná kompozice podle odstavce 201, jež mikronizuje na jemné částice se středním průměrem částice 5 mikrometrů nebo méně nebo frakci jemných částic v množství 20 % nebo více účinkem nárazu vzduchu.

209. Lyofilizovaná kompozice podle odstavce 201, obsahující syntetické nízkomolekulární léčivo jako aktivní složku.



210. Lyofilizovaná kompozice podle odstavce 201, obsahující vysokomolekulární léčivo jako je protein, peptid a podobně jako aktivní složku.

211. Lyofilizovaná kompozice podle odstavce 209, obsahující syntetické nízkomolekulární léčivo jako aktivní složku a jako nosič nejméně jednu sloučeninu ze skupiny, kterou tvoří aminokyseliny, dipeptidy, tripeptidy a sacharidy.

212. Lyofilizovaná kompozice podle odstavce 210, obsahující vysokomolekulární léčivo jako je protein, peptid a podobně jako aktivní složku a jako nosič nejméně jednu sloučeninu ze skupiny kterou tvoří aminokyseliny, dipeptidy, tripeptidy a sacharidy.

213. Lyofilizovaná kompozice podle odstavce 211, obsahující nízkomolekulární léčivo jako aktivní složku a jako nosič nejméně jednu sloučeninu ze skupiny kterou tvoří hydrofobní aminokyseliny, hydrofobní dipeptidy a hydrofobní tripeptidy.

214. Lyofilizovaná kompozice podle odstavce 212, vyznačující se tím, že obsahuje vysokomolekulární léčivo jako je protein, peptid a podobně jako aktivní složku a jako nosič nejméně jednu sloučeninu ze skupiny kterou tvoří hydrofobní aminokyseliny, hydrofobní dipeptidy a hydrofobní tripeptidy.

215. Lyofilizovaná kompozice podle odstavce 201, jež je kompozice ve vodě rozpustná.

216. Lyofilizovaná kompozice podle odstavce 201, obsahující jako aktivní složku jedinou dávku.

217. Lyofilizovaná kompozice podle odstavce 201, což je lyofilizovaná kompozice pro transpulmonální podání s následujícími vlastnostmi:

(i) má nepráškovou formu koláče,

(ii) má dezintegrační index v rozmezí 0,015 až 1,5 a

(iii) mikronizuje na jemné částice se středním průměrem částice 10 mikrometrů nebo méně nebo frakci jemných částic v množství 10 % nebo více účinkem nárazu vzduchu při rychlosti v rozmezí 1 m/s až 300 m/s a průtoku vzduchu v rozmezí 17 ml/s až 15 l/s

218. Lyofilizovaná kompozice podle odstavce 217, jejíž dezintegrační index je 0,02 až 1,0.

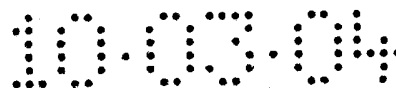
219. Lyofilizovaná kompozice podle odstavce 217, přičemž rychlost vzduchu je 1 m/s až 250 m/s.

220. Lyofilizovaná kompozice podle odstavce 217 přičemž průtoková rychlost je 20 ml/s až 10 l/s.

(3) Systém inhalace suchého prášku pro transpulmonální podání.

Systém inhalace suchého prášku pro transpulmonální podání podle tohoto vynálezu je systém kombinující lyofilizovanou kompozici s takovým složením, aby v důsledku nárazu vzduchu na lyofilizovanou kompozici, (jež je v nepráškové formě, protože se lyofilizovala v nádobě a nebyla zpracována například rozmělněním), tato lyofilizovaná kompozice v nádobě mikronizovala na jemné částice se středním průměrem částice 10 mikrometrů nebo méně nebo na frakci jemných částic v množství 10 % nebo více, a přístroj pro inhalaci obsahující předepsaná zařízení. Podle tohoto inhalačního systému suchého prášku pro transpulmonální podání si uživatel může sám přeměnit lyofilizovanou kompozici dodávanou v nepráškové formě na práškovaný přípravek obsahující jemné částice se středním průměrem 10 mikrometrů nebo méně nebo na frakci jemných částic o velikosti 10 % nebo více, což je preparát vhodný pro transpulmonální podání, a to v rámci aplikace (to znamená současně s inhalací), a tímto způsobem přijímat práškovaný preparát.

Pro účinnou aplikaci systému inhalace suchého prášku pro transpulmonální podání je důležité správně zvolit sestavu lyofilizované kompozice, inhalační přístroj, nádobu a tak dále. Jako inhalační přístroj je výhodné použít přístroj obsahující (1) zařízení udělující náraz vzduchu (nebo zařízení přivádějící vzduch) a (2) zařízení pro odtažení jemných částic (nebo prostředků pro podání inhalací), ve kterých se pomocí zařízení pro přívod vzduchu (zařízení (1)) přivádí vzduch dovnitř nádoby, jež obsahuje lyofilizovanou kompozici v nepráškové



formě a lyofilizovaná kompozice se rozmělní na jemné částice nárazem vzduchu (tlakem vstřiku) přivedeného do nádoby a potom se pomocí zařízení (2) pro odtažení jemných částic kompozice v podobě suchého prášku mikronizované zařízením (1) odtahuje z nádoby. Potom jsou jemné částice přímo podávány uživateli.

Příklad takového přístroje dává výše zmíněný inhalátor suchého prášku. Kromě toho je výše zmíněná lyofilizovaná kompozice vhodným příkladem lyofilizované kompozice, kterou lze snadno mikronizovat na jemné částice nárazem (tlakem vstřiku) venkovního vzduchu přivedeného do nádoby zařízením pro udělení nárazu vzduchu (zařízením pro přívod vzduchu) výše zmíněného přístroje.

Systém inhalace suchého prášku vhodný pro transpulmonální podání podle vynálezu zahrnuje nádobu obsahující lyofilizovanou kompozici podle vynálezu a inhalátor suchého prášku podle vynálezu společně použité při inhalaci. Jinými slovy, inhalační systém podle vynálezu sestává, alespoň při aplikaci pro inhalaci, z nádoby obsahující lyofilizovanou kompozici podle vynálezu a inhalátoru suchého prášku podle vynálezu.

Systémem podle vynálezu je možno získat přivedením vzduchu do nádoby za použití inhalátoru suchého vzduchu pro udělení nárazu vzduchu při rychlosti vzduchu nejméně 1 m/s a průtoku vzduchu nejméně 17 ml/s na lyofilizovanou kompozici v nádobě přípravek v podobě suchého prášku s velikostí částice vhodnou pro transpulmonální podání. Kromě toho tento systém umožňuje transpulmonální podání inhalací získaného preparátu v podobě suchého prášku přímo uživateli. Proto je systém inhalace suchého prášku pro transpulmonální podání podle vynálezu systémem přípravy suchého práškového preparátu vhodného pro transpulmonální podání a současně systémem transpulmonálního podání preparátu v podobě suchého prášku uživateli.

Systém inhalace suchého prášku pro transpulmonální podání podle vynálezu zahrnuje specifická provedení definovaná v následujících odstavcích 301 až 322:

301. Systém inhalace suchého prášku pro transpulmonální podání kombinující:

(1) nádobu obsahující lyofilizovanou kompozici obsahující jedinou dávku aktivní složky, jež má:

(i) nepráškovou formu koláče,

(ii) dezintegrační index 0,015 nebo více a

(iii) vlastnost, že se mikronizuje na jemné částice o středním průměru 10 mikrometrů nebo méně, nebo na frakci jemných částic v množství 10 % nebo více v důsledku nárazu vzduchu s rychlostí nejméně 1 m/s a průtokovou rychlostí nejméně 17 m/s a

(2) přístroj obsahující zařízení schopné udělit uvedený náraz vzduchu lyofilizované kompozici v uvedené nádobě a zařízení pro odtažení lyofilizované kompozice v práškové formě mikronizované na jemné částice.

302. Systém inhalace suchého prášku pro transpulmonální podání podle odstavce 301, přičemž se nádoba a přístroj užívají v kombinaci zároveň s inhalací.

303. Systém inhalace suchého prášku pro transpulmonální podání podle odstavce 301, přičemž je dezintegrační index lyofilizované kompozice 0,02 nebo více.

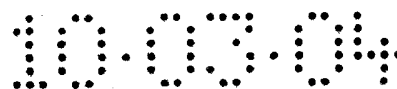
304. Systém inhalace suchého prášku pro transpulmonální podání podle odstavce 301, přičemž je dezintegrační index lyofilizované kompozice v rozmezí 0,015 až 1,5.

305. Systém inhalace suchého prášku pro transpulmonální podání podle odstavce 301, přičemž vzduchový náraz (iii) je prováděn vzduchem, který má rychlost nejméně 2 m/s a průtokovou rychlost nejméně 17 ml/s.

306. Systém inhalace suchého prášku pro transpulmonální podání podle odstavce 301, přičemž vzduchový náraz (iii) je prováděn vzduchem, který má rychlost v rozmezí 1 m/s až 300 m/s a průtokovou rychlost nejméně 17 ml/s.

307. Systém inhalace suchého prášku pro transpulmonální podání podle odstavce 301, přičemž vzduchový náraz (iii) je prováděn vzduchem, který má rychlost nejméně 1 m/s a průtokovou rychlost nejméně 20 ml/s.

308. Systém inhalace suchého prášku pro transpulmonální podání podle odstavce 301, přičemž vzduchový náraz (iii) je



prováděn vzduchem, který má rychlost nejméně 1 m/s a průtokovou rychlost v rozmezí 17 ml/s až 15 l/s.

309. Systém inhalace suchého prášku pro transpulmonální podání podle odstavce 301, přičemž lyofilizovaná kompozice má tu vlastnost, že se účinkem nárazu vzduchu mikronizuje na jemné částice se středním průměrem 5 mikrometrů nebo méně nebo na frakci jemných částic v množství 20 % nebo více.

310. Systém inhalace suchého prášku pro transpulmonální podání podle odstavce 301, přičemž lyofilizovaná kompozice obsahuje syntetické nízkomolekulární léčivo jako aktivní složku.

311. Systém inhalace suchého prášku pro transpulmonální podání podle odstavce 301, přičemž lyofilizovaná kompozice obsahuje vysokomolekulární léčivo jako protein, peptid a podobně jako aktivní složku.

312. Systém inhalace suchého prášku pro transpulmonální podání podle odstavce 310, přičemž lyofilizovaná kompozice obsahuje syntetické nízkomolekulární léčivo jako aktivní složku a nejméně jednu sloučeninu zvolenou ze skupiny, kterou tvoří aminokyseliny, dipeptidy, tripeptidy a sacharidy jako nosič.

313. Systém inhalace suchého prášku pro transpulmonální podání podle odstavce 311, přičemž lyofilizovaná kompozice obsahuje vysokomolekulární léčivo jako je protein, peptid a podobně jako aktivní složku a nejméně jednu sloučeninu zvolenou ze skupiny, kterou tvoří aminokyseliny, dipeptidy, tripeptidy a sacharidy jako nosič.

314. Systém inhalace suchého prášku pro transpulmonální podání podle odstavce 312, přičemž lyofilizovaná kompozice obsahuje syntetické nízkomolekulární léčivo jako aktivní složku a nejméně jednu sloučeninu zvolenou ze skupiny, kterou tvoří hydrofobní aminokyseliny, hydrofobní dipeptidy a hydrofobní tripeptidy jako nosič.

315. Systém inhalace suchého prášku pro transpulmonální podání podle odstavce 313, přičemž lyofilizovaná kompozice obsahuje vysokomolekulární léčivo jako je protein, peptid a podobně jako aktivní složku a nejméně jednu sloučeninu zvolenou



ze skupiny, kterou tvoří hydrofobní aminokyseliny, hydrofobní dipeptidy a hydrofobní tripeptidy jako nosič.

316. Systém inhalace suchého prášku pro transpulmonální podání podle odstavce 301, přičemž lyofilizovaná kompozice je kompozice ve vodě rozpustná.

317. Systém inhalace suchého prášku pro transpulmonální podání podle odstavce 301, přičemž uvedený přístroj je:

(i) inhalátor suchého prášku pro transpulmonální podání, což je přístroj používaný pro mikronizaci lyofilizované kompozice obsažené v nepráškové formě v nádobě na jemné částice a podávání výsledných jemných částic uživateli cestou inhalace,

obsahuje jehlovou část s proudovou dráhou pro vstřikovaný vzduch, jehlovou část s proudovou dráhou pro odtahovaný vzduch, zdroj tlakového vzduchu pro dodávání vzduchu do proudové dráhy vstřikovaného vzduchu uvedené jehlové části a inhalační otvor propojený s odtahovou proudovou dráhou uvedené jehlové části,

a vyznačuje se tím, že je konstruován tak, že uzávěr uvedené nádoby se probodne uvedenou jehlovou částí a tím propojí proudovou dráhu vstřikovaného vzduchu a odtahovou proudovou dráhu s vnitřkem uvedené nádoby, takže je vzduch vstřikován do uvedené nádoby z proudové dráhy pro vstřikovaný vzduch s využitím uvedeného zdroje tlakového vzduchu, tím mikronizuje nárazem vstřikovaného vzduchu uvedenou lyofilizovanou kompozici na jemné částice a odtahuje získané jemné částice inhalačním otvorem z uvedené odtahové proudové dráhy, nebo

(ii) inhalátor suchého prášku pro transpulmonální podání, což je přístroj používaný pro mikronizaci lyofilizované kompozice obsažené v nepráškové formě v nádobě na jemné částice a podávání výsledných jemných částic uživateli cestou inhalace,

obsahuje jehlovou část s nasávací proudovou dráhou, jehlovou část s proudovou dráhou pro přívod vzduchu, a inhalační otvor propojený s nasávací proudovou dráhou uvedené jehlové části,

vyznačuje se tím, že je konstruován tak, že když se uzávěr uvedené nádoby probodne uvedenou jehlovou částí účinkem

inhalačního tlaku uživatele, vzduch se z nádoby inhaluje inhalačním otvorem a současně proudí do uvedené nádoby pod negativním tlakem venkovní vzduch uvedenou proudovou dráhou pro přívod vzduchu, a v důsledku toho se uvedená lyofilizovaná kompozice rozmělní na jemné částice nárazem vzduchu proudícího dovnitř nádoby a vzniklé jemné částice se inhalačním otvorem odtahují přes uvedenou nasávací proudovou dráhu.

318. Systém pro inhalaci suchého prášku pro transpulmonální podání podle odstavce 317, který jako přístroj používá inhalátoru suchého prášku obsahující:

upínací část pro upevnění nádoby uzavřené uzávěrem, která obsahuje lyofilizovanou kompozici v nepráškové formě koláče, který se mikronizuje nárazem vzduchu na jemné částice,

zařízení pro udělení vzduchového nárazu uvedené lyofilizované kompozici v uvedené nádobě a pro vysávání uvedené lyofilizované kompozice v práškové formě, která byla mikronizována na jemné částice nárazem vzduchu, ven z uvedené nádoby,

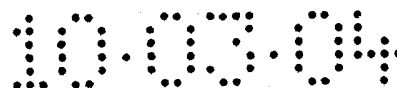
jehlovou část s nasávací proudovou dráhou pro vysávání uvedené lyofilizované kompozice z uvedené nádoby a proudovou dráhou pro přívod vzduchu pro přivádění venkovního vzduchu do nádoby,

nasávací otvor propojený s uvedenou nasávací proudovou dráhou uvedené jehlové části,

vodící část pro vedení uvedené upínací části v osovém směru uvedené jehlové části,

ovládací část upínacího zařízení s mechanickým zařízením, která má za úkol při posunu nádoby upevněné upínacím zařízením dopředu proti hrotu jehly uvedené jehlové části probodnout tímto hrotem uzávěr nádoby a při zpětném posunu nádoby od hrotu jehly zbavit uzávěr nádoby uvedeného hrotu jehly, a ovladač ovládající mechanickou část, který je konstruován tak, aby uvedený ovládací člen mohl být manipulován s vynaložením menší síly než je síla kterou potřebuje mechanické zařízení pro probodnutí uzávěru nádoby uvedenou jehlovou částí,

a pouzdro poskytující podporu uvedené jehlové části a



obsahující uvedený nasávací otvor, uvedenou vodící část a uvedenou ovládací část upínacího zařízení,

a konstruované tak, aby po propíchnutí uvedeného uzávěru uvedenou jehlovou částí za účelem propojení nasávací proudové dráhy a proudové dráhy pro přívod vzduchu uvedené jehlové části s vnitřkem uvedené nádoby, a po umístění konce proudové dráhy pro přívod vzduchu k uvedené lyofilizované kompozici, se vzduch z uvedené nádoby účinkem nasávacího tlaku uživatele nasával uvedeným nasávacím otvorem a tím se přinutil proudit do uvedené nádoby proudovou dráhou pro přívod vzduchu s následným nárazem vzduchu na lyofilizovanou kompozici v uvedené nádobě.

319. Systém inhalace prášku pro transpulmonální podání podle odstavce 301 za použití kombinace:

(1) nádoby obsahující lyofilizovanou kompozici obsahující jedinou dávku aktivní složky a mající:

(i) nepráškovou formu koláče,

(ii) dezintegrační index v rozmezí 0,015 až 1,5 a

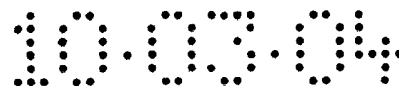
(iii) tu vlastnost, že se mikronizuje na jemné částice se středním průměrem částice 10 mikrometrů nebo méně nebo na frakci v množství 10 % jemných částic nebo více po nárazu vzduchu při rychlosti vzduchu v rozmezí 1 m/s až 300 m/s a průtoku v rozmezí 17 ml/s až 15 l/s

(2) přístroje se zařízením schopným udělit uvedený náraz vzduchu na lyofilizovanou kompozici v uvedené nádobě a zařízením pro odvod lyofilizované kompozice v prášku, jež byla zpracována na jemné částice.

320. Systém inhalace suchého prášku pro transpulmonální podání podle odstavce 319, přičemž je dezintegrační index 0,02 až 1,0.

321. Systém inhalace suchého prášku pro transpulmonální podání podle odstavce 319, přičemž je rychlost vzduchu 1 m/s až 250 m/s.

322. Systém inhalace suchého prášku pro transpulmonální podání podle odstavce 319, přičemž je průtoková rychlost vzduchu od 20 ml/s do 10 l/s.



(4) Způsob výroby preparátu v suchém prášku.

Tento vynález se také týká způsobu výroby preparátu v suchém prášku obsahujícího jemné částice s průměrem vhodným pro transpulmonální podání (suchý práškovaný preparát pro transpulmonální podání) inhalací, metodou mikronizace lyofilizované kompozice obsažené v nepráškové formě v nádobě na jemné částice. Výrobní způsob se může realizovat v nádobě obsahující nepráškovou formu lyofilizované kompozice provedením předem stanoveného nárazu vzduchu. Specificky lze uskutečnit výrobu preparátu v suchém prášku podle vynálezu aplikací nárazu vzduchu s rychlostí vzduchu nejméně 1 m/s a s průtokovou rychlostí nejméně 17 m/s na výše zmíněnou nepráškovou formu lyofilizované kompozice podle vynálezu. Přitom je možno mikronizovat nepráškovou formu lyofilizované kompozice na preparát ve formě suchého prášku se středním průměrem částice 10 mikrometrů nebo méně, výhodně 5 mikrometrů nebo méně nebo na frakci jemných částic v množství 10 % nebo více, výhodně 20 % nebo více, výhodněji 25 % nebo více a ještě výhodněji 30 % nebo více. Způsob provedení vzduchového nárazu na lyofilizovanou kompozici není ničím omezen, avšak výhodně se používá výše zmíněný inhalátor suchého prášku podle vynálezu.

Je výhodné, aby se způsob přípravy prášku provedl přivedením vzduchu schopného udělit výše uvedený vzduchový náraz na lyofilizovanou kompozici do nádoby, jež obsahuje nepráškovou lyofilizovanou kompozici. Způsob přípravy suchého práškovaného preparátu podle vynálezu je charakterizován tím, že pacient administrující si suchý práškový přípravek si může práškovaný preparát připravit sám zároveň s užitím (při inhalaci) mikronizací lyofilizované kompozice uložené v nádobě na jemné částice s průměrem částice vhodným pro transpulmonální podání.

Způsob přípravy suchého práškovaného preparátu podle vynálezu zahrnuje specifická provedení definovaná v následujících odstavcích 401 až 424.

401. Způsob přípravy suchého práškového preparátu pro transpulmonální podání zahrnující:



přivedení vzduchu do nádoby, aby udělil lyofilizované kompozici vzduchový náraz při rychlosti vzduchu nejméně 1 m/s a průtoku nejméně 17 ml/s s využitím přístroje schopného udělit uvedený vzduchový náraz lyofilizované kompozici v nádobě,

následnou mikronizaci lyofilizované kompozice na jemné částice se středním průměrem částice 10 mikrometrů nebo méně nebo na frakci jemných částic v množství 10 % nebo více;

lyofilizovanou kompozici obsahující jedinou dávku aktivní složky a s následujícími vlastnostmi:

(i) má nepráškovou formu koláče,

(ii) má dezintegrační index 0,015 nebo více a

(iii) je vzduchovým nárazem mikronizována na jemné částice se středním průměrem částice 10 mikrometrů nebo méně nebo na frakci jemných částic v množství 10 % nebo více.

402. Způsob přípravy suchého práškového preparátu pro transpulmonální podání podle odstavce 401, přičemž připravené jemné částice mají střední průměr částice 5 mikrometrů nebo méně nebo na frakci jemných částic v množství 20 % nebo více.

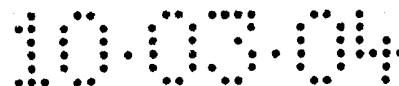
403. Způsob přípravy suchého práškového preparátu pro transpulmonální podání podle odstavce 401, přičemž je dezintegrační index lyofilizované kompozice 0,02 nebo více.

404. Způsob přípravy suchého práškového preparátu pro transpulmonální podání podle odstavce 401, přičemž je dezintegrační index lyofilizované kompozice v rozmezí 0,015 až 1,5.

405. Způsob přípravy suchého práškového preparátu pro transpulmonální podání podle odstavce 401, přičemž lyofilizovaná kompozice obsahuje syntetické nízkomolekulární léčivo jako aktivní složku.

406. Způsob přípravy suchého práškového preparátu pro transpulmonální podání podle odstavce 401, přičemž lyofilizovaná kompozice obsahuje vysokomolekulární léčivo jako protein, peptid a podobně jako aktivní složku.

407. Způsob přípravy suchého práškového preparátu pro transpulmonální podání podle odstavce 405, přičemž lyofilizovaná kompozice obsahuje syntetické nízkomolekulární



léčivo jako aktivní složku a nejméně jednu sloučeninu zvolenou ze skupiny, kterou tvoří aminokyseliny, dipeptidy, tripeptidy a sacharidy jako nosič.

408. Způsob přípravy suchého práškového preparátu pro transpulmonální podání podle odstavce 406, přičemž lyofilizovaná kompozice obsahuje vysokomolekulární léčivo jako je protein, peptid a podobně jako aktivní složku a nejméně jednu sloučeninu zvolenou ze skupiny, kterou tvoří aminokyseliny, dipeptidy, tripeptidy a sacharidy jako nosič.

409. Způsob přípravy suchého práškového preparátu pro transpulmonální podání podle odstavce 407, přičemž lyofilizovaná kompozice obsahuje syntetický nízkomolekulární léčivo jako aktivní složku a nejméně jednu sloučeninu zvolenou ze skupiny, kterou tvoří hydrofobní aminokyseliny, hydrofobní dipeptidy a hydrofobní tripeptidy jako nosič.

410. Způsob přípravy suchého práškového preparátu pro transpulmonální podání podle odstavce 408, přičemž lyofilizovaná kompozice obsahuje vysokomolekulární léčivo jako je protein, peptid a podobně jako aktivní složku a nejméně jednu sloučeninu zvolenou ze skupiny, kterou tvoří hydrofobní aminokyseliny, hydrofobní dipeptidy a hydrofobní tripeptidy jako nosič.

411. Způsob přípravy suchého práškového preparátu pro transpulmonální podání podle odstavce 401, přičemž lyofilizovaná kompozice je kompozice ve vodě rozpustná.

412. Způsob přípravy suchého práškového preparátu pro transpulmonální podání podle odstavce 401, což je způsob mikronizace lyofilizované kompozice na jemné částice v nádobě o objemu 0,2 ml až 50 ml.

413. Způsob přípravy suchého práškového preparátu pro transpulmonální podání podle odstavce 401, prováděný za použití přístroje se zařízením schopným udělit lyofilizované kompozici v nádobě náraz vzduchu při rychlosti nejméně 2 m/s a průtoku nejméně 17 ml/s a přivést vzduch určený pro vzduchový náraz do nádoby obsahující lyofilizovanou kompozici.

414. Způsob přípravy suchého práškového preparátu pro

transpulmonální podání podle odstavce 401, prováděný za použití přístroje se zařízením schopným udělit lyofilizované kompozici v nádobě náraz vzduchu při rychlosti v rozmezí 1 m/s až 300 m/s a průtoku nejméně 17 ml/s a přivést vzduch určený pro vzduchový náraz do nádoby obsahující lyofilizovanou kompozici.

415. Způsob přípravy suchého práškového preparátu pro transpulmonální podání podle odstavce 401, prováděný za použití přístroje se zařízením schopným udělit lyofilizované kompozici v nádobě náraz vzduchu při rychlosti nejméně 1 m/s a průtoku nejméně 20 ml/s a přivést vzduch určený pro vzduchový náraz do nádoby obsahující lyofilizovanou kompozici.

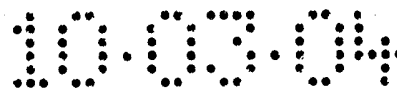
416. Způsob přípravy suchého práškového preparátu pro transpulmonální podání podle odstavce 401, prováděný za použití přístroje se zařízením schopným udělit lyofilizované kompozici v nádobě náraz vzduchu při rychlosti nejméně 1 m/s a průtoku v rozmezí 17 ml/s až 15 l/s a přivést vzduch určený pro vzduchový náraz do nádoby obsahující lyofilizovanou kompozici.

417. Způsob přípravy suchého práškového preparátu pro transpulmonální podání podle odstavce 401, charakteristický tím, že mikronizuje lyofilizovanou kompozici na jemné částice za použití inhalátoru suchého prášku podle odstavců 101 nebo 102 v kapitole (1) Inhalátor suchého prášku (jako přístroj).

418. Způsob přípravy suchého práškového preparátu pro transpulmonální podání podle odstavce 417, charakteristický tím, že mikronizuje lyofilizovanou kompozici na jemné částice za použití inhalátoru jemného prášku podle odstavce 109 v sekci (1) Inhalátor suchého prášku (jako přístroj).

419. Způsob přípravy suchého práškového preparátu pro transpulmonální podání podle odstavce 417, což je způsob přípravy suchého práškového preparátu, při kterém se lyofilizovaná kompozice mikronizuje na jemné částice za použití inhalátoru na suchý prášek podle odstavce 101 uvedeného v sekci (1) Inhalátor suchého prášku, přičemž množství vzduchu vstříknutého do uvedené nádoby při každém použití inhalátoru suchého prášku je 5 až 100 ml.

420. Způsob přípravy suchého práškového preparátu pro



transpulmonální podání podle odstavce 417, což je způsob přípravy suchého práškového preparátu, při kterém se lyofilizovaná kompozice mikronizuje na jemné částice za použití inhalátoru na suchý prášek podle odstavce 102 uvedeného v sekci (1) Inhalátor suchého prášku, přičemž průtoková rychlost vzduchu inhalovaného z inhalačního otvoru za použití inhalátoru suchého prášku je 5 až 300 l/min.

421. Způsob přípravy suchého práškového preparátu pro transpulmonální podání podle odstavce 401 zahrnující:

přivedení vzduchu do nádoby aby udělil lyofilizované kompozici vzduchový náraz při rychlosti vzduchu v rozmezí 1 m/s až 300 m/s a průtoku v rozmezí 17 ml/s až 15 l/s s využitím přístroje schopného udělit uvedený vzduchový náraz lyofilizované kompozici v nádobě,

následnou mikronizaci lyofilizované kompozice na jemné částice se středním průměrem částice 10 mikrometrů nebo méně nebo na frakci jemných částic v množství 10 % nebo více;

lyofilizovanou kompozici obsahující jedinou dávku aktivní složky s následujícími vlastnostmi:

(i) má nepráškovou formu koláče,

(ii) má dezintegrační index v rozmezí 0,015 až 1,5 a

(iii) je vzduchovým nárazem mikronizována na jemné částice se středním průměrem částice 10 mikrometrů nebo méně nebo na frakci jemných částic v množství 10 % nebo více.

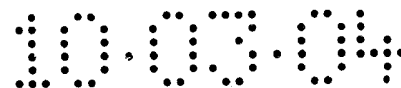
422. Způsob přípravy suchého práškového preparátu pro transpulmonální podání podle odstavce 421, přičemž dezintegrační index je 0,02 až 1,0.

423. Způsob přípravy suchého práškového preparátu pro transpulmonální podání podle odstavce 421, přičemž je rychlost vzduchu 1 až 250 m/s.

424. Způsob přípravy suchého práškového preparátu pro transpulmonální podání podle odstavce 421, přičemž je průtoková rychlost v rozmezí 20 ml/s až 10 l/s.

(5) Způsob transpulmonálního podání

Tento vynález dále nabízí způsob transpulmonálního podání,



který zahrnuje mikronizaci lyofilizované kompozice v nepráškové formě na jemné částice vhodné pro transpulmonální podání současně s užitím (administrací) a podání výsledného přípravku v práškové formě jemných částic inhalací. Způsob transpulmonálního podání se může provádět pomocí výše uvedeného systému inhalace suchého prášku pro transpulmonální podání podle vynálezu zahrnujícího nádobu obsahující lyofilizovanou kompozici podle vynálezu a inhalátor suchého prášku podle vynálezu.

Způsob transpulmonálního podání podle vynálezu zahrnuje specifická provedení definovaná v následujících odstavcích 501 až 522:

501. Způsob transpulmonálního podání zahrnující:

mikronizaci lyofilizované kompozice na jemné částice se středním průměrem částice 10 mikrometrů nebo méně nebo na frakci jemných částic v množství 10 % nebo více nárazem vzduchu při rychlosti nejméně 1 m/s a průtoku nejméně 17 ml/s na lyofilizovanou kompozici současně s užitím a

podání získaného prášku jemných částic uživateli inhalací; lyofilizovanou kompozici obsahující jedinou dávku aktivní složky a s následujícími vlastnostmi:

(i) má nepráškovou formu koláče,

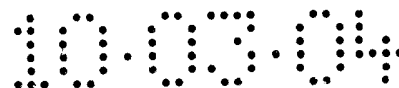
(ii) má dezintegrační index 0,015 nebo více a

(iii) je vzduchovým nárazem mikronizována na jemné částice se středním průměrem částice 10 mikrometrů nebo méně nebo na frakci jemných částic v množství 10 % nebo více.

502. Způsob transpulmonálního podání podle odstavce 501, při kterém je lyofilizovaná kompozice uložena v nádobě a jemnozrnný prášek se připraví pomocí přístroje obsahujícího zařízení schopné udělit vzduchový náraz na lyofilizovanou kompozici v nádobě a zařízení pro odtahování lyofilizované kompozice v podobě jemnozrnného prášku z nádoby.

503. Způsob transpulmonálního podání podle odstavce 502, při němž je dezintegrační index lyofilizované kompozice 0,02 nebo více.

504. Způsob transpulmonálního podání podle odstavce 502,



při němž je dezintegrační index lyofilizované kompozice v rozmezí 0,015 až 1,5.

505. Způsob transpulmonálního podání podle odstavce 502, při němž se vzduchový náraz (iii) provede vzduchem, který má rychlost nejméně 2 m/s a průtokovou rychlost nejméně 17 ml/s.

506. Způsob transpulmonálního podání podle odstavce 502, při němž se vzduchový náraz (iii) provede vzduchem, který má rychlost v rozmezí 1 m/s až 300 m/s a průtokovou rychlost nejméně 17 ml/s.

507. Způsob transpulmonálního podání podle odstavce 502, při němž se vzduchový náraz (iii) provede vzduchem, který má rychlost nejméně 1 m/s a průtokovou rychlost nejméně 20 ml/s

508. Způsob transpulmonálního podání podle odstavce 502, při němž se vzduchový náraz (iii) provede vzduchem, který má rychlost nejméně 1 m/s a průtokovou rychlost v rozmezí 17 ml/s až 15 l/s

509. Způsob transpulmonálního podání podle odstavce 502, při němž lyofilizovaná kompozice obsahuje syntetické nízkomolekulární léčivo jako aktivní složku.

510. Způsob transpulmonálního podání podle odstavce 502, při němž lyofilizovaná kompozice obsahuje vysokomolekulární léčivo jako protein, peptid a podobně jako aktivní složku.

511. Způsob transpulmonálního podání podle odstavce 509, při němž lyofilizovaná kompozice obsahuje syntetické nízkomolekulární léčivo jako aktivní složku a nejméně jednu sloučeninu zvolenou ze skupiny, kterou tvoří aminokyseliny, dipeptidy, tripeptidy a sacharidy jako nosič.

512. Způsob transpulmonálního podání podle odstavce 510, při němž lyofilizovaná kompozice obsahuje vysokomolekulární léčivo jako je protein, peptid a podobně jako aktivní složku a nejméně jednu sloučeninu zvolenou ze skupiny, kterou tvoří aminokyseliny, dipeptidy, tripeptidy a sacharidy jako nosič.

513. Způsob transpulmonálního podání podle odstavce 511, při němž lyofilizovaná kompozice obsahuje syntetické nízkomolekulární léčivo jako aktivní složku a nejméně jednu sloučeninu zvolenou ze skupiny, kterou tvoří hydrofobní

aminokyseliny, hydrofobní dipeptidy a hydrofobní tripeptidy jako nosič.

514. Způsob transpulmonálního podání podle odstavce 512, při němž lyofilizovaná kompozice obsahuje vysokomolekulární léčivo jako je protein, peptid a podobně jako aktivní složku a nejméně jednu sloučeninu zvolenou ze skupiny, kterou tvoří hydrofobní aminokyseliny, hydrofobní dipeptidy a hydrofobní tripeptidy jako nosič.

515. Způsob transpulmonálního podání podle odstavce 502, při němž lyofilizovaná kompozice je kompozice ve vodě rozpustná.

516. Způsob transpulmonálního podání podle odstavce 502, což je způsob mikronizace na jemné částice a takového podávání, aby jemné částice měly střední průměr 5 mikrometrů nebo méně nebo frakci jemných částic v množství 20 % nebo více.

517. Způsob transpulmonálního podání podle odstavce 502, při němž se používá inhalátor suchého prášku podle odstavců 101 nebo 102 popsaný v kapitole (1) Inhalátor suchého prášku (jako přístroj).

518. Způsob transpulmonálního podání podle odstavce 517, při němž se používá inhalátor suchého prášku podle odstavce 109 popsaný v kapitole (1) Inhalátor suchého prášku (jako přístroj).

519. Způsob transpulmonálního podání podle odstavce 502, při němž má lyofilizovaná kompozice následující vlastnosti:

(i) má nepráškovou formu koláče,

(ii) má dezintegrační index v rozmezí 0,015 až 1,5 a

(iii) je vzduchovým nárazem mikronizována na jemné částice se středním průměrem částice 10 mikrometrů nebo méně nebo na frakci jemných částic v množství 10 % nebo více při rychlosti vzduchu v rozmezí 1 m/s až 300 m/s a průtoku vzduchu v rozmezí 17 ml/s až 15 l/s,

a jemné částice se připraví pomocí inhalátoru suchého prášku, který má zařízení pro provedení uvedeného vzduchového nárazu na lyofilizovanou kompozici v nádobě a zařízení pro odtahování lyofilizované kompozice v podobě jemnozrnného prášku

ven z nádoby.

520. Způsob transpulmonálního podání podle odstavce 519, při němž je dezintegrační index 0,02 až 1,0.

521. Způsob transpulmonálního podání podle odstavce 519, při němž je rychlost vzduchu 1 m/s až 250 m/s

522. Způsob transpulmonálního podání podle odstavce 519, při němž je průtoková rychlost vzduchu 20 ml/s až 10 l/s

(6) Použití lyofilizované kompozice pro transpulmonální podání inhalací.

Tento vynález také nabízí použití lyofilizované kompozice v nepráškové formě pro transpulmonální podání inhalací. Toto použití zahrnuje specifická provedení definovaná v následujících odstavcích 601 až 622:

601. Použití lyofilizované kompozice pro transpulmonální podání inhalací,

příčemž lyofilizovaná kompozice obsahuje jedinou dávku aktivní složky a má následující vlastnosti:

(i) má nepráškovou formu koláče,

(ii) má dezintegrační index 0,015 nebo více a

(iii) je vzduchovým nárazem při rychlosti vzduchu nejméně 1 m/s a průtokové rychlosti vzduchu nejméně 17 ml/s mikronizována na jemné částice se středním průměrem částice 10 mikrometrů nebo méně nebo frakci jemných částic v množství 10 % nebo více

a použita pro mikronizaci na jemné částice s uvedeným středním průměrem nebo s uvedenou frakci jemných částic.

602. Použití lyofilizované kompozice pro transpulmonální podání podle odstavce 601, při kterém je lyofilizovaná kompozice uložena v nádobě a jemnozrnný prášek se připraví pomocí přístroje obsahujícího zařízení schopné udělit vzduchový náraz na lyofilizovanou kompozici v nádobě a zařízení na odtažení lyofilizované kompozice v podobě jemnozrnného prášku z nádoby.

603. Použití lyofilizované kompozice pro transpulmonální podání podle odstavce 602, při němž je dezintegrační index

lyofilizované kompozice 0,02 nebo více.

604. Použití lyofilizované kompozice pro transpulmonální podání podle odstavce 602, při němž je dezintegrační index lyofilizované kompozice v rozmezí 0,015 až 1,5.

605. Použití lyofilizované kompozice pro transpulmonální podání podle odstavce 602, při němž je lyofilizovaná kompozice mikronizována na jemné částice se středním průměrem částice 10 mikrometrů nebo méně nebo na frakci jemných částic v množství 10 % nebo více vzduchovým nárazem při rychlosti nejméně 2 m/s a průtokové rychlosti nejméně 17 ml/s.

606. Použití lyofilizované kompozice pro transpulmonální podání podle odstavce 602, při němž je lyofilizovaná kompozice mikronizována na jemné částice se středním průměrem částice 10 mikrometrů nebo méně nebo na frakci jemných částic v množství 10 % nebo více vzduchovým nárazem při rychlosti v rozmezí 1 m/s až 300 m/s a průtokové rychlosti nejméně 17 ml/s.

607. Použití lyofilizované kompozice pro transpulmonální podání podle odstavce 602, při němž je lyofilizovaná kompozice mikronizována na jemné částice se středním průměrem částice 10 mikrometrů nebo méně nebo na frakci jemných částic v množství 10 % nebo více vzduchovým nárazem při rychlosti nejméně 1 m/s a průtokové rychlosti nejméně 20 ml/s.

608. Použití lyofilizované kompozice pro transpulmonální podání podle odstavce 602, při němž je lyofilizovaná kompozice mikronizována na jemné částice se středním průměrem částice 10 mikrometrů nebo méně nebo na frakci jemných částic v množství 10 % nebo více vzduchovým nárazem při rychlosti nejméně 1 m/s a průtokové rychlosti v rozmezí 17 ml/s až 15 l/s.

609. Použití lyofilizované kompozice pro transpulmonální podání podle odstavce 602, při němž je lyofilizovaná kompozice mikronizována na jemné částice se středním průměrem částice 5 mikrometrů nebo méně nebo na frakci jemných částic v množství 20 % nebo více účinkem nárazu vzduchu.

610. Použití lyofilizované kompozice pro transpulmonální podání podle odstavce 602, při němž lyofilizovaná kompozice obsahuje syntetické nízkomolekulární léčivo jako aktivní

složku.

611. Použití lyofilizované kompozice pro transpulmonální podání podle odstavce 602, při němž lyofilizovaná kompozice obsahuje vysokomolekulární léčivo jako protein, peptid a podobně jako aktivní složku.

612. Použití lyofilizované kompozice pro transpulmonální podání podle odstavce 610, při němž lyofilizovaná kompozice obsahuje syntetické nízkomolekulární léčivo jako aktivní složku a nejméně jednu sloučeninu zvolenou ze skupiny, kterou tvoří aminokyseliny, dipeptidy, tripeptidy a sacharidy jako nosič.

613. Použití lyofilizované kompozice pro transpulmonální podání podle odstavce 611, při němž lyofilizovaná kompozice obsahuje vysokomolekulární léčivo jako je protein, peptid a podobně jako aktivní složku a nejméně jednu sloučeninu zvolenou ze skupiny, kterou tvoří aminokyseliny, dipeptidy, tripeptidy a sacharidy jako nosič.

614. Použití lyofilizované kompozice pro transpulmonální podání podle odstavce 612, při němž lyofilizovaná kompozice obsahuje syntetické nízkomolekulární léčivo jako aktivní složku a nejméně jednu sloučeninu zvolenou ze skupiny, kterou tvoří hydrofobní aminokyseliny, hydrofobní dipeptidy a hydrofobní tripeptidy jako nosič.

615. Použití lyofilizované kompozice pro transpulmonální podání podle odstavce 613, při němž lyofilizovaná kompozice obsahuje vysokomolekulární léčivo jako je protein, peptid a podobně jako aktivní složku a nejméně jednu sloučeninu zvolenou ze skupiny, kterou tvoří hydrofobní aminokyseliny, hydrofobní dipeptidy a hydrofobní tripeptidy jako nosič.

616. Použití lyofilizované kompozice pro transpulmonální podání podle odstavce 602, při němž lyofilizovaná kompozice je kompozice ve vodě rozpustná.

617. Použití lyofilizované kompozice pro transpulmonální podání podle odstavce 602, při němž se používá inhalátor suchého prášku podle odstavců 101 nebo 102 popsány v kapitole (1) Inhalátor suchého prášku (jako přístroj).

618. Použití lyofilizované kompozice pro transpulmonální

podání podle odstavce 617, při němž se používá inhalátor suchého prášku podle odstavce 109 popsany v kapitole (1) Inhalátor suchého prášku (jako přístroj).

619. Použití lyofilizované kompozice pro transpulmonální podání podle odstavce 602, při němž má lyofilizovaná kompozice následující vlastnosti:

(i) má nepráškovou formu koláče,
(ii) má dezintegrační index v rozmezí 0,015 až 1,5 a
(iii) je vzduchovým nárazem mikronizována na jemné částice se středním průměrem částice 10 mikrometrů nebo méně nebo na frakci jemných částic v množství 10 % nebo více při rychlosti vzduchu v rozmezí 1 m/s až 300 m/s a průtoku vzduchu v rozmezí 17 ml/s až 15 l/s,
přičemž se jemné částice připraví pomocí přístroje, který má zařízení pro provedení uvedeného vzduchového nárazu na lyofilizovanou kompozici v nádobě a zařízení pro odtažení lyofilizované kompozice v podobě jemnozrnného prášku ven z nádoby.

620. Použití lyofilizované kompozice pro transpulmonální podání podle odstavce 619, při němž je dezintegrační index 0,02 až 1,0.

621. Použití lyofilizované kompozice pro transpulmonální podání podle odstavce 619 při rychlosti vzduchu v rozmezí 1 m/s až 250 m/s.

622. Použití lyofilizované kompozice pro transpulmonální podání podle odstavce 619, při němž je průtoková rychlost 20 ml/s až 10 l/s.

(7) Použití lyofilizované kompozice pro přípravu suchého práškovaného preparátu pro transpulmonální podání inhalací.

Tento vynález dále nabízí použití lyofilizované kompozice v nepráškové formě pro přípravu suchého práškovaného preparátu pro transpulmonální podání inhalací. Toto použití zahrnuje specifická provedení definovaná v následujících odstavcích 701 až 723:

701. Použití lyofilizované kompozice pro přípravu suchého



práškovaného preparátu pro transpulmonální podání inhalací,
příčemž lyofilizovaná kompozice má následující vlastnosti:
(i) má nepráškovou formu koláče,
(ii) má dezintegrační index 0,015 nebo více a
(iii) je vzduchovým nárazem při rychlosti vzduchu nejméně
1 m/s a průtokové rychlosti vzduchu nejméně 17 ml/s
mikronizována na jemné částice se středním průměrem částice 10
mikrometrů nebo méně nebo na frakci jemných částic v množství
10 % nebo více

a použita pro mikronizaci na jemné částice uvedeného
středního průměru nebo uvedenou frakci jemných částic současně
s užitím.

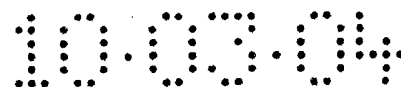
702. Použití lyofilizované kompozice pro přípravu suchého
práškovaného preparátu pro transpulmonální podání podle
odstavce 701, při němž je dezintegrační index lyofilizované
kompozice 0,02 nebo více.

703. Použití lyofilizované kompozice pro přípravu suchého
práškovaného preparátu pro transpulmonální podání podle
odstavce 701, při němž je dezintegrační index lyofilizované
kompozice v rozmezí 0,015 až 1,5.

704. Použití lyofilizované kompozice pro přípravu suchého
práškovaného preparátu pro transpulmonální podání podle
odstavce 701, při němž je lyofilizovaná kompozice mikronizována
na jemné částice se středním průměrem částice 10 mikrometrů
nebo méně nebo na frakci jemných částic v množství 10 % nebo
více vzduchovým nárazem při rychlosti nejméně 2 m/s a průtokové
rychlosti nejméně 17 ml/s.

705. Použití lyofilizované kompozice pro přípravu suchého
práškovaného preparátu pro transpulmonální podání podle
odstavce 701, při němž je lyofilizovaná kompozice mikronizována
na jemné částice se středním průměrem částice 10 mikrometrů
nebo méně nebo na frakci jemných částic v množství 10 % nebo
více vzduchovým nárazem při rychlosti v rozmezí 1 m/s až 300
m/s a průtokové rychlosti nejméně 17 ml/s.

706. Použití lyofilizované kompozice pro přípravu suchého
práškovaného preparátu pro transpulmonální podání podle



odstavce 701, při němž je lyofilizovaná kompozice mikronizována na jemné částice se středním průměrem částice 10 mikrometrů nebo méně nebo na frakci jemných částic v množství 10 % nebo více vzduchovým nárazem při rychlosti nejméně 1 m/s a průtokové rychlosti nejméně 20 ml/s.

707. Použití lyofilizované kompozice pro přípravu suchého práškovaného preparátu pro transpulmonální podání podle odstavce 701, při němž je lyofilizovaná kompozice mikronizována na jemné částice se středním průměrem částice 10 mikrometrů nebo méně nebo na frakci jemných částic v množství 10 % nebo více vzduchovým nárazem při rychlosti nejméně 1 m/s a průtokové rychlosti v rozmezí 17 ml/s až 15 l/s.

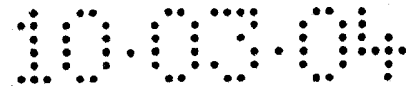
708. Použití lyofilizované kompozice pro přípravu suchého práškovaného preparátu pro transpulmonální podání podle odstavce 701, při němž je lyofilizovaná kompozice mikronizována na jemné částice se středním průměrem částice 5 mikrometrů nebo méně nebo na frakci jemných částic v množství 20 % nebo více účinkem nárazu vzduchu.

709. Použití lyofilizované kompozice pro přípravu suchého práškovaného preparátu pro transpulmonální podání podle odstavce 701, při němž lyofilizovaná kompozice obsahuje syntetické nízkomolekulární léčivo jako aktivní složku.

710. Použití lyofilizované kompozice pro přípravu suchého práškovaného preparátu pro transpulmonální podání podle odstavce 701, při němž lyofilizovaná kompozice obsahuje vysokomolekulární léčivo jako protein, peptid a podobně jako aktivní složku.

711. Použití lyofilizované kompozice pro přípravu suchého práškovaného preparátu pro transpulmonální podání podle odstavce 709, při němž lyofilizovaná kompozice obsahuje syntetické nízkomolekulární léčivo jako aktivní složku a nejméně jednu sloučeninu zvolenou ze skupiny, kterou tvoří aminokyseliny, dipeptidy, tripeptidy a sacharidy jako nosič.

712. Použití lyofilizované kompozice pro přípravu suchého práškovaného preparátu pro transpulmonální podání podle odstavce 710, při němž lyofilizovaná kompozice obsahuje



vysokomolekulární léčivo jako je protein, peptid a podobně jako aktivní složku a nejméně jednu sloučeninu zvolenou ze skupiny, kterou tvoří aminokyseliny, dipeptidy, tripeptidy a sacharidy jako nosič.

713. Použití lyofilizované kompozice pro přípravu suchého práškovaného preparátu pro transpulmonální podání podle odstavce 711, při němž lyofilizovaná kompozice obsahuje syntetické nízkomolekulární léčivo jako aktivní složku a nejméně jednu sloučeninu zvolenou ze skupiny, kterou tvoří hydrofobní aminokyseliny, hydrofobní dipeptidy a hydrofobní tripeptidy jako nosič.

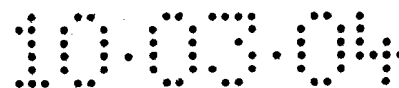
714. Použití lyofilizované kompozice pro přípravu suchého práškovaného preparátu pro transpulmonální podání podle odstavce 712, při němž lyofilizovaná kompozice obsahuje vysokomolekulární léčivo jako je protein, peptid a podobně jako aktivní složku a nejméně jednu sloučeninu zvolenou ze skupiny, kterou tvoří hydrofobní aminokyseliny, hydrofobní dipeptidy a hydrofobní tripeptidy jako nosič.

715. Použití lyofilizované kompozice pro přípravu suchého práškovaného preparátu pro transpulmonální podání podle odstavce 701, při němž lyofilizovaná kompozice je kompozice ve vodě rozpustná.

716. Použití lyofilizované kompozice pro přípravu suchého práškovaného preparátu pro transpulmonální podání podle odstavce 701, při němž je střední průměr částice jemných částic práškovaného preparátu pro transpulmonální podání 5 mikrometrů nebo méně nebo frakce jemných částic je 20 % nebo více.

717. Použití lyofilizované kompozice pro přípravu suchého práškovaného preparátu pro transpulmonální podání podle odstavce 701, při kterém je lyofilizovaná kompozice uložena v nádobě a jemnozrnný prášek se připraví pomocí přístroje obsahujícího zařízení schopné udělit předepsaný vzduchový náraz na lyofilizovanou kompozici uloženou v nádobě a zařízení na odtažení lyofilizované kompozice v podobě jemnozrnného prášku z nádoby.

718. Použití lyofilizované kompozice pro přípravu suchého



práškovaného preparátu pro transpulmonální podání podle odstavce 717, při němž se používá inhalátor suchého prášku podle odstavců 101 nebo 102 popsany v kapitole (1) Inhalátor suchého prášku (jako přístroj).

719. Použití lyofilizované kompozice pro přípravu suchého práškovaného preparátu pro transpulmonální podání podle odstavce 718, při němž se používá inhalátor suchého prášku podle odstavce 109 popsany v kapitole (1) Inhalátor suchého prášku (jako přístroj).

720. Použití lyofilizované kompozice pro přípravu suchého práškovaného preparátu pro transpulmonální podání podle odstavce 701 za použití lyofilizované kompozice, jež má následující vlastnosti:

- (i) má nepráškovou formu koláče,
- (ii) má dezintegrační index v rozmezí 0,015 až 1,5 a
- (iii) je vzduchovým nárazem mikronizována na jemné částice se středním průměrem částice 10 mikrometrů nebo méně nebo na frakci jemných částic v množství 10 % nebo více při rychlosti vzduchu v rozmezí 1 m/s až 300 m/s a průtoku vzduchu v rozmezí 17 ml/s až 15 l/s.

721. Použití lyofilizované kompozice pro přípravu suchého práškovaného preparátu pro transpulmonální podání podle odstavce 720, při němž je dezintegrační index 0,02 až 1,0.

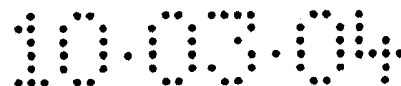
722. Použití lyofilizované kompozice pro přípravu suchého práškovaného preparátu pro transpulmonální podání podle odstavce 720 při rychlosti vzduchu v rozmezí 1 m/s až 250 m/s.

723. Použití lyofilizované kompozice pro přípravu suchého práškovaného preparátu pro transpulmonální podání podle odstavce 720, při němž je průtoková rychlost 20 ml/s až 10 l/s.

Příklady provedení vynálezu

Následuje podrobný popis tohoto vynálezu uvádějící příklady; vynález se však na tyto příklady neomezuje.

V následujících příkladech byl vypočítán jednak dezintegrační index lyofilizované kompozice v nepráškové formě (lyofilizovaný koláč) podle tohoto vynálezu, jednak frakce (%)



jemných částic, jež jsou indikátory pro hodnocení rozsahu transportu vyrobeného suchého práškovaného preparátu do plic, a to podle následujících způsobů.

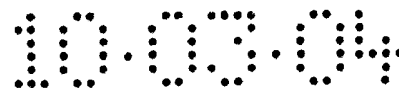
Výpočet dezintegračního indexu.

1,0 ml n-hexanu se opatrně nakape po stěnách do nádoby na připravenou nepráškovou formu lyofilizované kompozice (lyofilizovaný koláč), a asi 10 sekund se směs míchá při 3000 otáčkách za minutu pomocí míchadla Automatic-Lab-Mixer NS-8 (od firmy Pasolina). Získaná směs se přemístí do UV kyvety (od Shimadzu GLC Center) s délkou optické dráhy 1 mm a šířkou optické dráhy 10 mm a hned nato se měří zákal směsi pomocí spektrofotometru UV-240 od firmy Shimadzu při vlnové délce 500 nm. Hodnota získaná dělením změřeného zákalu celkovým množstvím formulace (celkové množství (hmotnost) aktivní složky a nosiče) znamená hodnotu dezintegračního indexu.

Výpočet frakce jemných částic.

Nádoba naplněná připravenou lyofilizovanou kompozicí v nepráškové formě se instaluje do inhalátoru suchého prášku a za pomoci tohoto přístroje se kompozici udělí předepsaný vzduchový náraz a takto připravený jemně práškovaný preparát se přímo odtáhne do přístroje A (dvoustupňový sběrač částic suspendovaných ve vzduchu od firmy Copley, UK), jak se o tom zmiňuje Evropský Lékopis (třetí vydání, Doplněk 2001, ss. 113-115). Potom se rozpouštědla ze stupně 1 a ze stupně 2 oddělí a aktivní složky obsažené v rozpouštědlech obou stupňů se vhodným způsobem odděleně testují podle typu aktivní složky v lyofilizované kompozici, například biotesty nebo pomocí HPLC (viz zprávu Lucas a další, Pharm. Res., 15 (4), ss. 562-569 (1998) a zprávu Iida a dalších, (Yakugaku Zasshi, 119 (10), ss. 752-762 (1999)).

Od frakce získané ve stupni 2 lze očekávat, že pronikne do plic (aerodynamický průměr částic izolovaných v této frakci je 6,4 μm nebo méně); podíl aktivních přísad, které se dostanou do stupně 2 a z něho jsou izolovány, se obvykle nazývá frakce



jemných částic (předpokládané množství pronikající do plic) a je považován za kritérium vhodnosti pro inhalaci za účelem transpulmonálního podání.

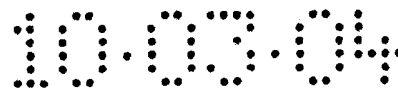
V Příkladech a srovnávacích příkladech uvedených níže bylo množství aktivních přísad obsažených jednak ve stupni 1, jednak ve stupni 2 změřeno a hmotnostní množství aktivních přísad ve stupni 2 se dělilo celkovým hmotnostním množstvím aktivních přísad vypuštěných inhalátorem (celkové hmotnostní množství aktivních přísad obsažených ve stupni 1 a ve stupni 2: v dalším též označované ("stupeň 1 + stupeň 2") pro výpočet frakce jemných částic. Kromě toho se v Evropském Lékopisu při použití dvoustupňového sběrače částic suspendovaných ve vzduchu (od firmy Copley, UK) běžně předpokládá, že nasávání se provádí při průtokové rychlosti nasávaného vzduchu 60 l/min., to znamená 1 l/s, a stejně tomu je i v níže uváděných příkladech a komparativních příkladech.

Provedení 1

Inhalátor suchého prášku (tryskového typu 1)

Popis provedení inhalátoru suchého prášku tryskového typu použitého podle tohoto vynálezu se uvádí na základě obrázku 1. Inhalátor suchého prášku je přístroj tryskového typu pro mikronizaci jednotkové dávky nebo více dávek lyofilizované kompozice v nepráškové formě 2 uložené na dně nádoby 1 na jemné částice a pro jejich dodávku do plic a obsahuje jehlu 5 s proudovou dráhou pro vstřikovaný vzduch 3 a s proudovou dráhou pro odtahovaný vzduch 4, komoru pro příjem vzduchu 7, jež má inhalační otvor 6 a je napojena na spodní část jehlové části 5, trubkový bezpečnostní kryt 8 chránící jehlovou část 5 a také podpírající nádobu 1, a zdroj tlakového vzduchu 9.

Zdroj tlakového vzduchu 9 se ovládá ručně a zahrnuje trubkový korpus měchu 10. V korpusu měchu 10 je přívodní otvor 12 opatřený přívodním ventilem 11, a vypouštěcí otvor 14 opatřený vypouštěcím ventilem 13. Vypouštěcí otvor 14 je napojen na spojovací otvor 15 na spodním konci proudové dráhy pro vstřikování vzduchu 3 jehlové části 5 a je propojen s

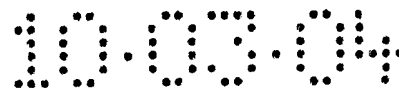


proudovou dráhou 3 pro vstříkovaný vzduch. Stlačením korpusu měchu 10 a tím zmenšením objemu měchu 10 v okamžiku kdy je přívodní ventil 11 uzavřen se vypouštěcí ventil 13 otevře a vzduch obsažený v těle měchu 10 se z vypouštěcího otvoru 14 proudovou dráhou pro vstříkovaný vzduch 3 vypouští do nádoby 1. Když se uvolní síla stlačující tělo měchu, tak se naopak tělo měchu 10 roztáhne a díky pružnosti měchu nabude původní objem a tvar a při zavřeném vypouštěcím ventilu 13 se otevře přívodní ventil 11 a vzduch se přivádí do těla měchu 10.

Při používání inhalátoru suchého prášku podle obrázku 1 se nádoba 1 vloží do trubkového bezpečnostního krytu 8 a uzávěr 1a nádoby 1 je probodnut jehlovou částí 5, čímž se propojí proudová dráha pro vstříkovaný vzduch 3 a proudová dráha pro odtahovaný vzduch 4 s vnitřkem nádoby 1. V tomto stavu, když se stlačí a stáhne tělo měchu 10 zdroje tlakového vzduchu 9 s cílem vypustit vzduch vypouštěcím ventilem 14, tak tento vzduch prochází proudovou dráhou pro vstříkovaný vzduch 3 a je vystříkován z hrotu jehlové části 5 proti lyofilizované kompozici 2 v nádobě a lyofilizovaná kompozice 2 se výsledným vzduchovým nárazem mikronizuje na jemné částice, které potom proudí odtahovou proudovou dráhou 4 jehlové části 5 a jsou vypouštěny inhalačním otvorem 6 komory pro příjem vzduchu 7. Uživatel (pacient) inhaluje tyto jemné částice inhalačním otvorem 6 komory pro příjem vzduchu, načež jsou jemné částice lyofilizované kompozice 2 dodávány do plic uživatele (pacienta). Materiál uzávěru nádoby používaný podle vynálezu není ničím omezen a může se zvolit z materiálů obvykle užívaných pro uzávěry nádob s léčivy nebo sloučeninami jako je kaučuk, plast, hliník a podobně.

U tohoto inhalátoru suchého prášku tryskového typu se množství vstříkovaného vzduchu nastaví na asi 20 ml, objem nádoby na asi 5 ml, světlost (průměr) proudové dráhy vstříkovaného vzduchu 3 na asi 1,2 mm a světlost (průměr) odtahové proudové dráhy 4 na asi 1,8 mm.

Tyto hodnoty však neznamenaají žádná omezení. Výhodné rozmezí pro světlosti proudové dráhy vstříkovaného vzduchu 3 a



odtahové proudové dráhy 4 se mění podle velikost nádoby a podobně. Tyto světlosti lze zvolit podle vhodnosti v rozmezí 0,3 až 10 mm, výhodně 0,3 až 7 mm a výhodněji 0,5 až 5 mm.

Kromě toho, pokud jde o zdroj tlakového vzduchu 9, lze odtahované množství jemných částic potřebných pro podání inhalací upravit volbou rychlosti stlačení těla měchu 10. Úpravu podání lze provést i takovou úpravou vstříkovaného vzduchu, aby se většina lyofilizované kompozice 2 mikronizovala na jemné částice.

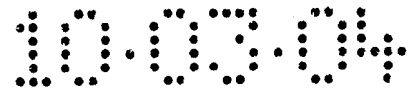
Provedení 2

Inhalátor suchého prášku (typ poháněný proudem vdechovaného vzduchu 1)

S pomocí obrázku 2 bude popsáno provedení (první provedení) inhalátoru suchého prášku (poháněného proudem vdechovaného vzduchu) podle tohoto vynálezu. Inhalátor suchého prášku na obrázku 2 obsahuje jehlovou část 5 s nasávací proudovou dráhou 16 a proudovou dráhou pro přívod vzduchu 17, trubkovým bezpečnostním krytem 8 a komorou pro příjem vzduchu 19 vybavenou inhalačním otvorem 18 a propojenou s nasávací proudovou dráhou 16. Komora pro příjem vzduchu 19 je napojena na spodní konec nasávací proudové dráhy 16 jehlové části 5.

Při používání inhalátoru suchého prášku podle obrázku 2 se nádoba 1 vloží do trubkového bezpečnostního krytu 8 a uzávěr 1a nádoby 1 se propíchně jehlovou částí 5, čímž se propojí nasávací proudová dráha 16 a proudová dráha pro přívod vzduchu 17 s vnitřkem nádoby 1. Za této situace je účinkem inhalačního tlaku uživatele (pacienta) vzduch obsažený v nádobě 1 vysáván inhalačním otvorem 18 přes nasávací proudovou dráhu 16 a současně proudí proudovou dráhou pro přívod vzduchu 17 venkovní vzduch do nádoby 1, jež je pod negativním tlakem. Zároveň se lyofilizovaná kompozice 2 mikronizuje na jemné částice účinkem vzduchového nárazu na lyofilizovanou kompozici 2 a vzniklé jemné částice se transportují do uživatelových (pacientových) plic inhalačním otvorem 18 přes nasávací proudovou dráhu 16.

Kromě toho se v případě tohoto inhalátoru suchého prášku



použití nastavuje tak, aby se většina lyofilizované kompozice 2 mikronizovala na jemné částice a odtáhla inhalačním otvorem 18 jedinou inhalací uživatele (pacienta). Předpokládá se, že průtoková rychlost vzduchu jedné uživatelovy (pacientovy) inhalace je 5 l/min. až 300 l/min., výhodně 10 l/in. až 200 l/min. a výhodněji 10 až 100 l/min., ale konstrukce inhalátoru suchého prášku poháněného proudem vdechovaného vzduchu podle tohoto vynálezu se upravuje podle respiračních schopností uživatele (pacienta) používajícího přístroj. U inhalátoru suchého prášku na obrázku 2 se objem nádoby v souladu s respirační schopností daného uživatele (pacienta) nastavil na asi 10 ml a světlost proudové dráhy pro přívod vzduchu 17 a nasávací proudové dráhy 16 na asi 1,5 mm. Důsledkem tohoto nastavení je, že lyofilizovaná kompozice 2 je jednou inhalací uživatele (pacienta) mikronizována na jemné částice a odtáhána inhalačním otvorem 18 prakticky kvantitativně.

Provedení 3

Inhalátor suchého prášku (inhalátor poháněný proudem vdechovaného vzduchu typ 2)

S pomocí obrázku 3 bude popsáno provedení (druhé provedení) inhalátoru suchého prášku (poháněného proudem vdechovaného vzduchu) podle tohoto vynálezu. Inhalátor suchého prášku na obrázku 3 je tentýž inhalátor suchého prášku tryskového typu jako na obrázku 1 bez těla měchu 10 sloužícího jako zdroj tlakového vzduchu, který byl na obrázku 1 nasazen na spojovací otvor 15. Odtahová proudová dráha 4 inhalátoru na suchý prášek tryskového typu na obrázku 1 odpovídá nasávací proudové dráze 16, proudová dráha pro vstříkovaný vzduch 3 odpovídá proudové dráze pro přívod vzduchu 17 a komora pro příjem vzduchu 7 s inhalačním otvorem 6 komoře pro příjem vzduchu 19 s inhalačním otvorem 18.

Při použití tohoto inhalátoru suchého prášku poháněného proudem vdechovaného vzduchu jsou hlavní principy tytéž jako v případě inhalátoru suchého prášku na obrázku 2. Inhalačním tlakem uživatele (pacienta) se vzduch obsažený v nádobě 1



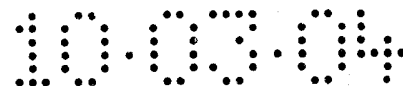
nasává inhalačním otvorem 18 přes nasávací proudovou dráhu 16 a současně proudí venkovní vzduch do nádoby 1, jež je pod negativním tlakem, z proudové dráhy pro přívod vzduchu 17. Vzduchovým nárazem, který je spojen s tímto vtékáním vzduchu, se lyofilizovaná kompozice 2 mikronizuje na jemné částice. Jemné částice jsou potom dodávány přes inhalační otvor 18 do plic uživatele (pacienta). Jak již bylo uvedeno, průtoková rychlost jedné inhalace uživatele (pacienta) je obvykle v rozmezí 5 l/min. až 300 l/min., ale v případě inhalátoru suchého prášku na obrázku 3 byl v souladu s respirační schopností daného uživatele (pacienta) objem nádoby nastaven na asi 5 ml, světlost (průměr) proudové dráhy pro přívod vzduchu 17 na asi 1,2 mm, a světlost (průměr) nasávací proudové dráhy 16 na asi 1,8 mm. V důsledku tohoto nastavení mikronizuje většina lyofilizované kompozice 2 na jemné částice a odtahuje se z odtahové proudové dráhy 18 jedinou inhalací uživatele (pacienta).

Je-li inhalátor suchého vzduchu poháněný proudem vdechovaného vzduchu takto konstruován, potom lze instalováním oddělitelného zdroje tlakového vzduchu 9, jako je tělo měchu 10, na spojovací otvor 15 změnit inhalátor suchého vzduchu poháněný proudem vdechovaného vzduchu na inhalátor tryskového typu. Jediný inhalátor suchého prášku lze potom používat alternativně a podle přání buď jako typ poháněný proudem vdechovaného vzduchu nebo jako tryskový typ.

Každý z výše uvedených inhalátorů suchého prášku podle tohoto vynálezu, bez ohledu na to, jestli jde o typ poháněný proudem vdechovaného vzduchu nebo o tryskový typ lze konstruovat tak, aby bylo možno zvolit a nastavit velikost nárazu vzduchu, tak aby se lyofilizovaná kompozice mikronizovala na jemné částice o středním průměru částice 10 mikrometrů nebo méně, výhodně 5 mikrometrů nebo méně a aby téměř kvantitativně opustila přístroj.

Provedení 4

Inhalátor suchého prášku (poháněný proudem vdechovaného vzduchu



typ 3).

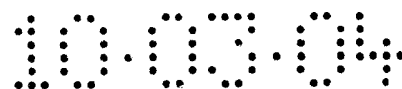
S pomocí obrázku 4 až 10 bude popsáno provedení (třetí provedení) inhalátoru suchého prášku (poháněného proudem vdechovaného vzduchu) použitého podle tohoto vynálezu. Obrázek 4 ukazuje perspektivní pohled na inhalátor suchého prášku a obrázek 5 ukazuje pohled v řezu inhalátorem suchého prášku. Kromě toho obrázek 6(a) je dílčí pohled v řezu ukazující jehlovou část 5 a nasávací otvor 31 inhalátoru suchého prášku a 6(b) je boční pohled na jehlovou část 5. Vedle toho jsou obrázky 7 až 10 pohledy v řezu vysvětlující funkci inhalátoru suchého prášku.

Inhalátor suchého prášku obsahuje jehlovou část 5, v níž je vytvořena nasávací proudová dráha 16 a proudová dráha pro přívod vzduchu 17, upínací část 22 pro upevnění nádoby 1, úložný prostor 20 pro uložení nádoby 1 pomocí upínací části 22, vodící část 23 umístěnou v úložném prostoru 20 pro vedení upínací části 22 v axiálním směru k jehlové části 5, a ovládací část upínacího zařízení 24 pro posun upínací části 22 dopředu a dozadu ve vodící části 23; všechny tyto díly jsou uloženy v trubkovém pouzdru 21. Kromě toho je na hrotu pouzdra 21 náústek 32 s nasávacím otvorem 31 propojený s nasávací proudovou dráhou 16 jehlové části 5.

Jak je zřejmé z podrobného obrázku 7 je pouzdro 21 vytvořeno z hlavního těla pouzdra 26, v němž je vytvořen volný prostor pro vyjímání a vkládání (nádoby) 25 v poloze, při níž je upínací část 22 posunuta dozadu, a víko 27, které otevírá a uzavírá volný prostor pro vyjímání a vkládání 25. Víko 27 je s hlavním tělem pouzdra 26 spojeno závěsem 21A a toto víko 27 je opatřeno okénkem 28 pro kontrolu přítomnosti nádoby 1.

Ve stěně pouzdra 21 je přívodní otvor 29 pro přívod venkovního vzduchu a v tomto přívodním otvoru 29 je umístěn pojistný ventil 30. Kromě toho je na hrotu pouzdra 21 náústek 32. Když je inhalátor mimo provoz, je nasávací otvor 31 náústku 32 překryt krytkou 32A.

Na spodním konci jehlové části 5 je vytvarován úsek přepážek 33 ve tvaru příruby a jeden konec proudové dráhy pro



přívod vzduchu 17 prochází sekci přepážek 33 a otevírá se směrem do vnějšího obvodu sekce přepážek 33. Kromě toho úsek obvodové stěny 34 sahá od vnějšího okraje sekce přepážek 33 do prostoru sacího otvoru náústku 32. Jehlová část 5 je upevněna do pouzdra 21 instalací přepážkové části 33 do přední části pouzdra 21. Díky této instalaci je osový směr pouzdra 21 souosý s osovým směrem jehlové části 5.

K upínacímu zařízení 22 je připojeno vyjímací zařízení 35 pro vyzdvihnutí nádoby 1 ze základny upínací části 22 a toto vyjímací zařízení 35 je pro zdvižení nádoby 1 opatřeno pákou 36.

Ovládací část upínacího zařízení 24 zahrnuje mechanickou část 37 pro posun upínací části 22 dozadu a dopředu v axiálním směru pouzdra 21 a ovládací páku pro ovládání mechanické části 37. Mechanická část 37 obsahuje spojovací prvek 39. Jeden konec spojovacího prvku 39 je spojen s upínací částí 22 závěsem 40 a druhý konec spojovacího prvku 39 je závěsem 41 spojen s víkem 27. Víka 27 se též používá jako výše uvedené ovládací páky. Otevřením a uzavřením víka 27 se upínací část 22 posouvá dopředu a dozadu ve vodící části 23.

Na obrázku 7 ukazuje šipka C místo silového působení na víko 27 při jeho zaklapnutí. Je zřejmé, že vzdálenost od závěsu 21A k místu manipulace musí být větší než vzdálenost mezi závěsem 21A a závěsem 41. V důsledku toho je možno na principu páky pracovat s víkem jako ovládací pákou s menší silou než jaké je potřeba pro propíchnutí uzávěru 1a nádoby 1 jehlovou částí 5.

Navíc je v inhalátoru suchého prášku vytvořena druhá přívodní dráha 42 pro dodatečný přívod vzduchu, jak ukazuje obrázek 6. Při nasávání lyofilizované kompozice mikronizované na prášek z náústku 32 prochází druhou přívodní dráhou 42 venkovní vzduch a proudí do nasávacího otvoru 31 náústku 32. Proto může inhalátoru suchého prášku užívat bez nadměrné námahy i uživatel (pacient) se sníženou plicní kapacitou nebo dětský pacient. Tato druhá přívodní dráha 42 však může být při konstrukci vynechána.



Úsek přepážek 33 jehlové části 5 je opatřen přívodními drážkami 42a a úsek obvodové stěny 34 přívodními drážkami 42b. Instalací náústku 32 do úseku obvodové stěny 34 jehlové části 5 se vytvoří druhá přívodní dráha 42 z náústku 32 a přívodních drážek 42a a 42b.

Mezi náústkem 32 a pouzdrém 21 se vytvoří úzká mezera 43, přičemž se jeden konec 44 druhé přívodní dráhy 42 otevírá touto mezerou 43 do venkovního prostoru a druhý konec 45 druhé přívodní dráhy 42 se otevírá směrem k nasávacímu otvoru 31 náústku 32.

Kromě toho je nasávací otvor 31, jak ukazuje obrázek 6, vybaven stěnou (hradlem) 47 s větracími otvory 46. Proto i v případě, kdy náraz vzduchu na lyofilizovanou kompozici 2 je malý vlivem malé nasávací síly uživatele nebo podobně a část lyofilizované kompozice 2 se nezmění v prášek, může se nepráškový podíl mikronizovat při průchodu větracími otvory stěny 47.

Kromě toho je otvor 17a na hrotu proudové dráhy pro přívod vzduchu 17 jehlové části 5, jak ukazuje obrázek 6(a), umístěn blíže lyofilizované kompozici 2 než otvor 16a na hrotu nasávací proudové dráhy 16. V důsledku toho je možno co nejvíce potlačit pokles rychlosti proudu vzduchu proudícího z otvoru 17a na hrotu proudové dráhy pro přívod vzduchu 17 a proto lze provést účinný náraz vzduchu na lyofilizovanou kompozici 2. Navíc, protože je otvor 16a na hrotu nasávací proudové dráhy 16 jehlové části 5 dále od lyofilizované kompozice 2 než otvor 17a na hrotu proudové dráhy pro přívod vzduchu 17, je možno v maximální míře uskutečnit mikronizaci lyofilizované kompozice 2 v nádobě 1 na jemný prášek před tím, než se nasaje do nasávací proudové dráhy 16 jehlové části 5.

Inhalátor suchého prášku pracuje takto: víko 27 se nejdříve zdvihne a tím se odkryje prostor pro vyjímání a vkládání (nádobu) 25 v pouzdru 21 (viz obrázek 7), čímž se upínací část 22 posune dozadu do prostoru pro vyjímání a vkládání 25 v pouzdru 21. Nyní se uloží v upínací části 22 nádoba 1 tak aby uzávěr směřoval dopředu. Potom se víko stlačí



a uzavře prostor pro vyjímání a vkládání 25 pouzdra 21 (viz obrázek 8), čímž se upínací část 22 posune pomocí spojovacího prvku 39 dopředu proti jehlové části 5, takže se uzávěr 1a propíchne hrotem jehlové části 5 a tím se propojí nasávací proudová dráha 16 a proudová dráha pro přívod vzduchu 17 jehlové části 5 s vnitřkem nádoby 1. Potom se inhalačním tlakem uživatele (pacienta) vysaje vzduch z nádoby 1 nasávacím otvorem 31 náústku 32 nasávací proudovou dráhou 16 jehlové části 5. Současně se tlak uvnitř nádoby 1 stane negativním a otevře se pojistný ventil 30, takže do nádoby 1 proudí proudovou dráhou pro přívod vzduchu 17 jehlové části 5 venkovní vzduch. V důsledku toho dojde v nádobě 1 k nárazu vzduchu a lyofilizovaná kompozice se rozmělní na jemné částice a vzniklé jemné částice jsou nasávací proudovou dráhou 16 přes nasávací otvor 31 transportovány do uživatelových (pacientových) plic. Po použití se víko 27 zdvihne, čímž se upínací část 22 posune zpět do prostoru pro vyjímání a vkládání 25 pouzdra 21, potom se vyjímací zařízení 35 zdvihne pomocí páky 36 a nádoba 1 se vyjme z upínací části 22.

I kdyby naopak došlo k fouknutí vzduchu zpět do nádoby 1 nasávacím otvorem 31 náústku 32, pojistný ventil 30 by zabránil vypuštění mikronizované lyofilizované kompozice 2 do vnějšího prostoru.

Jak již bylo dříve uvedeno, průtoková rychlost vzduchu jedné inhalace uživatele (pacienta) je obvykle v rozmezí 5 až 300 l/min., ale v případě inhalátoru suchého prášku na obrázcích 4 až 10 byl v souladu s respirační schopností uživatele (pacienta) použit objem nádoby 1 asi 5 ml, světlost (průměr) proudové dráhy pro přívod vzduchu 17 byla nastavena na 2,5 mm a světlost (průměr) nasávací proudové dráhy 16 na asi 2,5 mm. V důsledku tohoto nastavení parametrů se většina lyofilizované kompozice 2 mikronizuje na jemné částice a odtáhne nasávacím otvorem 31 jedinou inhalací uživatele (pacienta).

Na obrázcích 11 až 13 se demonstrují další provedení inhalátoru suchého prášku poháněného proudem vdechovaného



vzduchu.

Inhalátor suchého prášku (typ poháněný proudem vdechovaného vzduchu 4) na obrázku 11 je vybaven ovladačem 48 volně otáčivým v obvodovém směru pouzdra 21 jak ukazuje šipka. Mechanická část sekce ovládání upínací části, na obrázku skrytá, zahrnuje spirální drážku a do ní zapadající šnekový ovládaný člen; otáčení ovladače 48 se mění na lineární posun upínací části 22 v osové směru vůči jehlové části 5. Úhel otočení ovladače 48 je asi 180 °.

Na inhalátoru suchého prášku (typ poháněný proudem vdechovaného vzduchu č. 5) na obrázcích 12 a 13 je umístěn prstencový ovladač 49 tak, aby se volně otáčel v pouzdru 21. Mechanická část ovládací sekce upínací části (na obrázku není znázorněna) zahrnuje šnekový podavač; otáčení ovladače 49 se mění na lineární posun upínací části 22 v osové směru vůči jehlové části 5. Upínací část 22 lze ze zadní části krytu 21 vyjmout.

Příklady 1 až 13; srovnávací příklady 1 až 4.

Zásobní kapalina interferonu- α (IFN- α) o účinnosti 2×10^7 IU/ml se odsolila ultrafiltrační membránou (Ultrafree 15 od firmy Milipore). 0,25 ml získané odsolené zásobní kapaliny IFN- α a 2 mg kteréhokoliv z různých nosičů uvedených v tabulce 1 se naplnilo do nádob s vnějším průměrem 18 mm, doplnilo se destilovanou vodou pro injekce (injekční destilovaná voda) na objem 0,5 ml v každé nádobě a následovala lyofilizace pomocí vymrazovacího sublimátoru lískového typu (Lyovac GT-4 od firmy Leybold). Vypočítal se dezintegrační index lyofilizované kompozice v nepráškové (koláčové) formě (lyofilizovaný koláč). Potom se nádoba obsahující získanou lyofilizovanou kompozici v nepráškové (koláčové) formě (lyofilizovaný koláč) instalovala v inhalátoru suchého prášku tryskového typu (s tělem měchu 10 schopným dodat množství vzduchu asi 20 ml na obrázku 1) konstruovaném tak, aby světlost proudové dráhy pro vstříkování vzduchu 3 byla 1,2 mm a světlost odtahové proudové dráhy 4 aby



byla 1,8 mm.

Bylo ověřeno, že přivedením proudu asi 20 ml vzduchu z inhalátoru suchého prášku do nádoby (po nárazu vzduchu při rychlosti vzduchu asi 35 m/s a průtokové rychlosti asi 40 ml/s), se lyofilizovaný nepráškový koláč v nádobě mikronizoval a jemné částice byly okamžitě vystříknuty odtahovou proudovou dráhou 4 z nádoby. Tyto jemné částice se shromáždily pomocí měřiče velikostní distribuce částic jménem Aerosizer od firmy Amherst Process Instrument, Inc., USA; R.W.Niven, Pharmaceutical Technology, ss. 72-78 (1993) vybaveného přístrojem Aerobreather od firmy Amherst Process Instrument, Inc., USA; R.W.Niven, Pharmaceutical Technology, ss. 72-78 (1993)), což je umělý model plic schopný přímo měřit velikostní distribuci částic vystřikovaných z nádoby (podmínky měření: rychlost dechu 60 l/min., objem dechu 1 l, zrychlení 19); tímto způsobem se změřila velikostní distribuce takto mikronizovaných jemných částic a z velikostní distribuce částic se vypočítal střední hmotový aerodynamický průměr ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$). V tabulce 1 se uvádějí dezintegrační index a střední hmotový aerodynamický průměr ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$) jemných částic vystříknutých z inhalátoru pro každou z lyofilizovaných kompozic.

Tabulka 1

Příklad	Lyofilizovaná kompozice	Dezintegr. index	Střední hmotový aerodynamický průměr ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$, AMMD)
1.	IFN- α + isoleucin	0,225	1,614 \pm 1,590
2.	IFN- α + valin	0,173	1,091 \pm 1,390
3.	IFN- α + leucin	0,221	1,120 \pm 1,416
4.	IFN- α + fenylalanin	0,264	1,053 \pm 1,405
5.	IFN- α + alanin	0,168	1,456 \pm 1,403
6.	IFN- α + glycin	0,171	1,951 \pm 1,419
7.	IFN- α + β -alanin	0,109	2,420 \pm 1,525
8.	IFN- α + γ -aminobutyrová kys.	0,139	2,103 \pm 1,546
9.	IFN- α + taurin	0,136	2,132 \pm 1,526

10.	IFN- α + D-mannitol	0,180	2,128 \pm 1,575
11.	IFN- α + laktóza	0,077	2,848 \pm 1,837
12.	IFN- α + β -cyklodextrin	0,176	3,700 \pm 1,526
13.	IFN- α + PEG4000	0,161	2,759 \pm 1,577
Srovnávací příklady			
1.	IFN- α + dextran 40	0,002	nedezintegruje, měření nemožné
2.	IFN- α + dextran 70	0,002	nedezintegruje, měření nemožné
3.	IFN- α + chondroitin-sulfát	0,001	nedezintegruje, měření nemožné
4.	IFN- α + pullulan	0,001	nedezintegruje, měření nemožné

V případě všech těchto příkladů a srovnávacích příkladů v tabulce 1 představovala lyofilizovanou kompozici obsahující IFN- α a nosič při lyofilizaci neprášková hmota ve formě koláče (lyofilizovaný koláč). Z tabulky 1 je zřejmé, že nepráškové lyofilizované koláče s dezintegračním indexem 0,002 nebo méně (srovnávací příklady 1 až 4) nebyly vzduchovým nárazem při rychlosti vzduchu asi 35 m/s a průtoku asi 40 ml/s dezintegrovány a proto nebylo možno je mikronizovat na jemné částice. Naproti tomu se lyofilizované koláče v nepráškové formě vykazující dezintegrační index 0,077 nebo víc (příklady 1 až 13) vzduchovým nárazem při rychlosti vzduchu asi 35 m/s a průtokové rychlosti asi 40 ml/s dezintegrovaly na jemné částice se středním hmotovým aerodynamickým průměrem menším než 5 mikrometrů a vytvořily jemnozrný práškový preparát vhodný pro transpulmonální podání.

Obrázky 14, 15, 16, 17, 18 a 19 ukazují velikostní distribuci jemných částic vystříknutých z inhalátoru suchého prášku v příkladech 1, 2, 3, 4, 5, a 6.

Příklady 14 až 26; srovnávací příklady 5 až 8

5 μ l zásobní kapaliny interleukinu-1 α (IL-1 α) s účinností 1×10^8 U/ml a 2 mg kteréhokoliv z různých nosičů uvedených v tabulce 2 se naplnilo do nádob s vnějším průměrem 18 mm,

doplnilo se destilovanou vodou pro injekce na objem 0,5 ml v každé nádobě a následovala lyofilizace pomocí vymrazovacího sublimátoru lískového typu (Lyovac GT-4 od firmy Leybold). Vypočítal se dezintegrační index lyofilizované kompozice v nepráškové (koláčové) formě (lyofilizovaného koláče). Potom se nádoba obsahující získanou lyofilizovanou kompozici v nepráškové (koláčové) formě (lyofilizovaný koláč) instalovala v inhalátoru suchého prášku tryskového typu (s tělem měchu 10 schopným dodat množství vzduchu asi 20 ml, obrázek 1) konstruovaném tak, aby světlost proudové dráhy pro vstřikování vzduchu 3 byla 1,2 mm a světlost odtahové proudové dráhy 4 aby byla 1,8 mm.

Stejně jako v příkladech 1 až 13 se tento inhalátor připojil na Aerosizer od firmy Amherst Process Instrument, Inc., USA, vybavený přístrojem Aerobreather, což je umělý model plic, a z inhalátoru se do nádoby přivedlo asi 20 ml vzduchu, takže došlo k nárazu vzduchu na lyofilizovaný koláč při rychlosti vzduchu asi 35 m/s a průtokové rychlosti asi 40 ml/s. Tím se přivedl vzduch proudovou dráhou pro vstřikování vzduchu 3 do nádoby 1 a bylo pozorováno, že se vzduchovým nárazem mikronizovala lyofilizovaná kompozice v nepráškové formě v nádobě na jemné částice. Velikostní distribuce takto mikronizovaných jemných částic se změnila přístrojem Aerosizer vybaveným přístrojem Aerobreather (podmínky měření: rychlost dechu 60 l/min., objem dechu 1 l, zrychlení 19). Z velikostní distribuce částic jemných částic vystřikovaných z inhalátoru se vypočítal střední hmotový aerodynamický průměr ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$). V tabulce 2 se uvádějí dezintegrační index a střední hmotový aerodynamický průměr ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$) pro každou z lyofilizovaných kompozic.

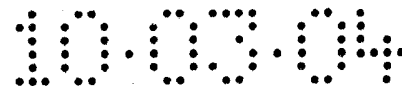
Tabulka 2

Příklad	Lyofilizovaná kompozice	Dezintegr. index	Střední hmotový aerodynamický průměr ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$, AMMD)
14.	IL-1 α + isoleucin	0,172	1,539 \pm 1,527



15.	IL-1 α + valin	0,195	1,337 \pm 1,440
16.	IL-1 α + leucin	0,220	1,115 \pm 1,464
17.	IL-1 α + fenylalanin	0,314	1,391 \pm 1,496
18.	IL-1 α + alanin	0,129	2,070 \pm 1,647
19.	IL-1 α + glycin	0,110	1,978 \pm 1,420
20.	IL-1 α + β -alanin	0,106	2,204 \pm 1,509
21.	IL-1 α + γ -aminobutyrová kys.	0,166	2,149 \pm 1,534
22.	IL-1 α + taurin	0,147	2,026 \pm 1,520
23.	IL-1 α + D-mannitol	0,124	1,765 \pm 1,460
24.	IL-1 α + laktóza	0,097	3,681 \pm 1,851
25.	IL-1 α + β -cyklodextrin	0,178	3,234 \pm 1,515
26.	IL-1 α + PEG4000	0,116	2,494 \pm 1,547
Srovnávací příklady			
5.	IL-1 α + dextran 40	0,001	nedezintegruje, měření nemožné
6.	IL-1 α + dextran 70	0,002	nedezintegruje, měření nemožné
3.	IL-1 α + chondroitin- sulfát	0,001	nedezintegruje, měření nemožné
4.	IL-1 α + pullulan	0,001	nedezintegruje, měření nemožné

V tabulce 2 představovala všechny lyofilizované kompozice obsahující IL-1 α a nosič při lyofilizaci neprášková hmota ve formě koláče (lyofilizovaný koláč). Z tabulky 2 je zřejmé, že nepráškové lyofilizované koláče s dezintegračním indexem 0,002 nebo méně (srovnávací příklady 5 až 8) nebyly vzduchovým nárazem při rychlosti vzduchu asi 35 m/s a průtoku asi 40 ml/s dezintegrovány a proto nebylo možno je mikronizovat na jemné částice. Naproti tomu se lyofilizované koláče v nepráškové formě vykazující dezintegrační index 0,097 nebo víc (příklady 14 až 26) vzduchovým nárazem při rychlosti vzduchu asi 35 m/s a průtokové rychlosti asi 40 ml/s dezintegrovaly na jemné částice se středním hmotovým aerodynamickým průměrem menším než 5 mikrometrů a vytvořily jemnozrný práškový preparát vhodný pro transpulmonální podání.



Příklady 27 až 37

Zásobní kapalina interferonu- γ (IFN- γ) o účinnosti 1×10^7 IU/ml se odsolila ultrafiltrační membránou (Ultrafree 15 od firmy Milipore). 0,01 ml získané odsolené zásobní kapaliny IFN- γ a kteréhokoliv z různých nosičů uvedených v tabulce 3 se naplnilo do nádob o vnějším průměru 18 mm, doplnilo se destilovanou vodou pro injekce na objem 0,5 ml v každé nádobě a následovala lyofilizace pomocí vymrazovacího sublimátoru lískového typu (Lyovac GT-4 od firmy Leybold). Vypočítal se dezintegrační index lyofilizované kompozice v nepráškové (koláčové) formě (lyofilizovaný koláč). Potom se nádoba obsahující získanou lyofilizovanou kompozici v nepráškové (koláčové) formě (lyofilizovaný koláč) instalovala v inhalátoru suchého prášku tryskového typu (s tělem měchu 10 schopným dodat množství vzduchu asi 20 ml, obrázek 1) konstruovaném tak aby světlost proudové dráhy pro vstřikování vzduchu 3 byla 1,2 mm a světlost odtahové proudové dráhy 4 aby byla 1,8 mm.

Stejně jako v příkladech 1 až 13 se tento inhalátor připojil na Aerosizer od firmy Amherst Process Instrument, Inc., USA, vybavený přístrojem Aerobreather, což je umělý model plic a z inhalátoru se do nádoby přivedlo asi 20 ml vzduchu, takže došlo k nárazu vzduchu na lyofilizovaný koláč při rychlosti vzduchu asi 35 m/s a průtokové rychlosti asi 40 ml/s. Tím se přivedl vzduch proudovou dráhou pro vstřikování vzduchu 3 inhalátoru suchého prášku tryskového typu do nádoby 1 a bylo pozorováno, že se vzduchovým nárazem mikronizovala lyofilizovaná kompozice v nepráškové formě v nádobě na jemné částice. Velikostní distribuce takto mikronizovaných jemných částic se změřila přístrojem Aerosizer vybaveným přístrojem Aerobreather (podmínky měření: rychlost dechu 60 l/min., objem dechu 1 l, zrychlení 19). Z velikostní distribuce jemných částic vystřikovaných z inhalátoru se vypočítal střední hmotový aerodynamický průměr ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$).

Kromě toho se pro výpočet jemnozrné frakce (%) jemných částic v každé lyofilizované kompozici a následné zhodnocení

účinnosti transportu do plic provede pomocí inhalátoru suchého prášku náraz vzduchu na lyofilizovaný koláč při rychlosti asi 35 m/s a průtoku asi 40 ml/s a vzniklá lyofilizovaná kompozice v podobě jemnozrnného prášku se přímo odtáhne do dvoustupňového přístroje pro sběr částic suspendovaných ve vzduchu (twin impinger) od firmy Copley, UK. Potom se rozpouštědla ze stupňů 1 a 2 izolují a IFN- γ obsažené v rozpouštědle stupně 1 a stupně 2 se odděleně testují biotesty. Hodnota získaná dělením množství (hmotnosti) IFN- γ získaného ve stupni 2 celkovým vystříknutým množstvím (hmotností) IFN- γ (ve stupních 1 a 2) se potom považovala za frakci jemných částic (%). V tabulce 3 se uvádějí dezintegrační index a střední hmotový aerodynamický průměr ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$) jemných částic vystříknutých z přístroje a frakce jemných částic (%) pro každou z lyofilizovaných kompozic.

Tabulka 3

Př.	Lyofilizovaná kompozice	Dezint. index	Střední hmotový aerodynamický průměr ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$, AMMD)	Frakce jemných částic %
27.	IFN- γ + leu (2,5mg)	0,197	1,814 \pm 1,538	72,0
28.	IFN- γ + val (2,5mg)	0,207	1,553 \pm 1,451	50,2
29.	IFN- γ + ile (2,5mg)	0,185	1,652 \pm 1,479	53,0
30.	IFN- γ + fen (2,5mg)	0,215	1,322 \pm 1,443	74,0
31.	IFN- γ + leu (0,5mg) + val (2mg)	0,199	1,504 \pm 1,461	51,4
32.	IFN- γ + leu (0,48mg) + val (1,92mg) + arg-HCl (0,2mg)	0,159	1,500 \pm 1,464	52,0
33.	IFN- γ + fen (1,2mg) + leu (0,3mg) + arg-HCl (0,2mg)	0,191	1,264 \pm 1,383	67,0
34.	IFN- γ + fen (1,2mg) + val (0,3g) + arg-HCl (0,2mg)	0,190	1,350 \pm 1,456	64,0
35.	IFN- γ + fen (1,2 mg)	0,181	1,230 \pm 1,386	67,0



	+ ile (0,3 mg) + arg-HCl (0,2 mg)			
36.	IFN- γ + fen (1,0mg) + arg-HCl (0,2mg)	0,269	1,280 \pm 1,473	59,0
37.	IFN- γ + leu (1,5mg) + val (1,0mg) + D-mannitol (1,0mg)	0,191	1,545 \pm 1,405	45,4

Poznámka: leu = leucin, val = valin, ile = isoleucin, fen = fenylalanin, arg-HCl = argininhydrochlorid

V tabulce 3 měly všechny lyofilizované kompozice obsahující IFN- γ a nosič při lyofilizaci podobu nepráškové hmoty ve formě koláče (lyofilizovaného koláče). Z tabulky 3 je zřejmé, že nepráškové lyofilizované koláče s dezintegračním indexem 0,159 nebo více (příklady 27 až 37) byly vzduchovým nárazem při rychlosti vzduchu asi 35 m/s a průtoku asi 40 ml/s dezintegrovány na jemné částice se středním hmotovým aerodynamickým průměrem menším než 5 mikrometrů a vytvořily jemnozrný práškový preparát vhodný pro transpulmonální podání. Navíc se v případě všech kompozic (IFN- γ + nosič) získala dobrá frakce jemných částic.

Příklady 38 až 48; srovnávací příklady 9 až 10

5 μ g prokatecholhydrochloridu od firmy Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd., a 1,5 mg kteréhokoliv z různých nosičů uvedených v tabulce 4 se doplnilo rozpuštěním v destilované vodě pro injekce na objem 0,5 ml a naplnilo se do nádob o vnějším průměru 18 mm a následovala lyofilizace pomocí vymrazovacího sublimátoru lískového typu (Lyovac GT-4 od firmy Leybold). Vypočítal se dezintegrační index lyofilizované kompozice v nepráškové (koláčové) formě (lyofilizovaný koláč). Potom se nádoba (s vnějším průměrem 18 mm) obsahující získanou lyofilizovanou kompozici v nepráškové (koláčové) formě (lyofilizovaný koláč) instalovala v inhalátoru suchého prášku poháněného proudem vdechovaného vzduchu konstruovaném tak, aby světlost proudové dráhy pro přívod vzduchu 17 byla 1,99 mm a



světlost nasávací proudové dráhy 16 aby byla 1,99 mm.

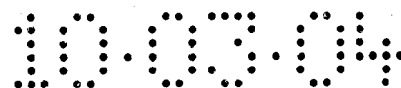
Pro hodnocení dodávky získané lyofilizované kompozice do plic se výše zmíněný inhalátor suchého prášku poháněný proudem vdechovaného vzduchu připojil na dvoustupňový přístroj pro sběr částic suspendovaných ve vzduchu od firmy Copley, UK (který provede vzduchový náraz na lyofilizovaný koláč při rychlosti vzduchu asi 95 m/s a průtoku vzduchu asi 295 ml/s), izolovala se rozpouštědla ze stupně 1 a ze stupně 2 a všechn prokatecholhydrochlorid obsažený v rozpouštědlech stupně 1 a stupně 2 se testoval chromatografií HPLC. Hodnota získaná dělením množství (hmotnosti) prokatecholhydrochloridu získaného ve stádiu 2 celkovým vystříknutým množstvím (hmotností) prokatecholhydrochloridu (ve stádiu 1 + 2) se potom považovala za frakci jemných částic (%část, která může proniknout do plic).

V tabulce 4 se uvádí dezintegrační index a frakce jemných částic (%) pro každou z lyofilizovaných kompozic.

Tabulka 4

Příklad	Lyofilizovaná kompozice	Dezintegrační index	Frakce jemných částic (%)
38.	Prokatechol-HCl + isoleucin	0,199	61,1
39.	Prokatechol-HCl + valin	0,270	71,9
40.	Prokatechol-HCl + leucin	0,260	74,0
41.	Prokatechol-HCl + fenylalanin	0,245	70,8
42.	Prokatechol-HCl + alanin	0,048	61,6
43.	Prokatechol-HCl + glycin	0,139	60,6
44.	Prokatechol-HCl + taurin	0,110	63,3
45.	Prokatechol-HCl + D-mannitol	0,144	60,7
46.	Prokatechol-HCl + β - cyklodextrin	0,138	69,1
47.	Prokatechol-HCl + PEG4000	0,102	63,6
48.	Prokatechol-HCl + kaprinát sodný	0,222	73,4
Srovnávací příklady			
9.	Prokatechol-HCl + pullulan	0,001	0,0
10.	Prokatechol-HCl + dextran 40	0,003	0,0

Poznámka: Prokatechol-HCl = prokatecholhydrochlorid



Z tabulky 4 je zřejmé, že nepráškové lyofilizované kompozice (lyofilizované koláče) s dezintegračním indexem 0,003 nebo méně (srovnávací příklady 9 a 10) nebyly vzduchovým nárazem při rychlosti vzduchu asi 95 m/s a průtoku asi 295 ml/s dezintegrovány, zatímco lyofilizované kompozice v nepráškové formě (lyofilizované koláče) vykazující dezintegrační index 0,048 nebo víc snadno v nádobě dezintegrovaly na jemné částice účinkem výše zmíněného nárazu vzduchu a byly schopné vytvořit jemnozrný práškový preparát vhodný pro transpulmonální podání.

Příklady 49 až 58; srovnávací příklady 11 až 14

5 μ g prokatecholhydrochloridu od firmy Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd. se spolu s kterýmkoliv z různých nosičů uvedených v tabulce 5 doplnilo rozpuštěním v destilované vodě pro injekce na objem 0,5 ml a naplnilo se do nádob o vnějším průměru 18 mm a následovala lyofilizace pomocí vymrazovacího sublimátoru lískového typu (Lyovac GT-4 od firmy Leybold). Vypočítal se dezintegrační index lyofilizované kompozice v nepráškové (koláčové) formě (lyofilizovaný koláč).

Potom se stejně jako v příkladech 38 až 48 nádoba (o vnějším průměru 18 mm) obsahující získanou lyofilizovanou kompozici v nepráškové formě instalovala v inhalátoru suchého prášku poháněného proudem vdechovaného vzduchu konstruovaném tak, aby světlost proudové dráhy pro přívod vzduchu 17 byla 1,99 mm a světlost nasávací proudové dráhy 16 aby také byla 1,99 mm. Při jeho užití se vypočítala frakce jemných částic (%) pomocí dvoustupňového přístroje pro sběr částic suspendovaných ve vzduchu od firmy Copley, UK (který provedl vzduchový náraz na lyofilizovaný koláč při rychlosti vzduchu asi 95 m/s a průtoku vzduchu asi 295 ml/s). V tabulce 5 se uvádí dezintegrační index a frakce jemných částic (%) pro každou z lyofilizovaných kompozic.

Tabulka 5

Příklad	Lyofilizovaná kompozice	Dezint. index	Frakce jemných částic (%)
49.	Prokatechol-HCl + 4,5 mg isoleucinu	0,170	57,2
50.	Prokatechol-HCl + 7,5 mg isoleucinu	0,156	52,8
51.	Prokatechol-HCl + 4,5 mg leucinu	0,214	74,0
52.	Prokatechol-HCl + 7,5 mg leucinu	0,191	58,0
53.	Prokatechol-HCl + 4,5 mg valinu	0,174	62,0
54.	Prokatechol-HCl + 4,5 mg fenylalaninu	0,237	56,9
55.	Prokatechol-HCl + 4,5 mg PEG4000	0,152	52,5
56.	Prokatechol-HCl + 4,5 mg kaprinátu sodného	0,168	51,4
57.	Prokatechol-HCl + 4,5 mg alaninu	0,023	58,5
58.	Prokatechol-HCl + 7,5 mg alaninu	0,018	50,7
Srovnávací příklady			
11.	Prokatechol-HCl + 4,5 mg pullulanu	0,0003	0,0
12.	Prokatechol-HCl + 7,5 mg pullulanu	0,0002	0,0
13.	Prokatechol-HCl + 4,5 mg dextransu 40	0,0013	0,0
14.	Prokatechol-HCl + 7,5 mg dextransu 40	0,0010	0,0

Poznámka: Prokatechol-HCl = prokatecholhydrochlorid

Jak je z tabulky 5 zřejmé, nepráškové lyofilizované kompozice (lyofilizované koláče) s dezintegračním indexem 0,0013 nebo méně (srovnávací příklady 11 až 14) nebyly vzduchovým nárazem při rychlosti vzduchu asi 95 m/s a průtoku asi 295 ml/s dezintegrovány, zatímco lyofilizované kompozice v nepráškové formě (lyofilizované koláče) vykazující dezintegrační index 0,018 nebo víc (příklady 49 až 58) snadno v nádobě dezintegrovaly na jemné částice účinkem výše zmíněného nárazu vzduchu a byly schopné vytvořit práškový preparát vhodný pro transpulmonální podání.

Příklady 59 až 64

5 µg prokatecholhydrochloridu od firmy Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd. a kterýkoliv z různých nosičů uvedených v tabulce 6 se rozpuštěním v destilované vodě pro injekce doplnilo na objem 0,5 ml a naplnilo se do nádob o vnějším průměru 18 mm a následovala lyofilizace pomocí

vymrazovacího sublimátoru lískového typu (Lyovac GT-4 od firmy Leybold). Vypočítal se dezintegrační index získané lyofilizované kompozice v nepráškové (koláčové) formě (lyofilizovaného koláče). Potom se jako v příkladech 38 až 48 nádoba (o vnějším průměru 18 mm) naplněná získanou lyofilizovanou kompozicí v nepráškové formě instalovala v inhalátoru suchého prášku poháněného proudem vdechovaného vzduchu konstruovaném tak, aby světlost proudové dráhy pro přívod vzduchu 17 byla 1,99 mm a světlost nasávací proudové dráhy 16 aby byla 1,99 mm. S jeho užitím se určila frakce jemných částic (%) pomocí dvoustupňového přístroje pro sběr částic suspendovaných ve vzduchu od firmy Copley, UK (provedením vzduchového nárazu na lyofilizovaný koláč při rychlosti vzduchu asi 95 m/s a průtoku vzduchu asi 295 ml/s). V tabulce 6 se uvádí dezintegrační index a frakce jemných částic (%) pro každou z lyofilizovaných kompozic.

Tabulka 6

Příklad	Lyofilizovaná kompozice	Dezint. index	Frakce jemných částic (%)
59.	Prokatechol-HCl + 0,5 mg leu-val	0,104	74,5
60.	Prokatechol-HCl + 1,5 mg leu-val	0,073	63,0
61.	Prokatechol-HCl + 4,5 mg leu-val	0,039	53,1
62.	Prokatechol-HCl + 0,375 mg leu-fen	0,168	81,9
63.	Prokatechol-HCl + 0,5 mg leu-fen	0,222	76,1
64.	Prokatechol-HCl + 0,75 mg leu-fen	0,181	79,1

Poznámky: Prokatechol-HCl = prokatecholhydrochlorid, leu-val = leucyl-valin, leu-fen = leucyl-fenylalanin

Jak je z tabulky 6 zřejmé, nepráškové lyofilizované kompozice (lyofilizované koláče) s dezintegračním indexem 0,039 nebo více v nádobě snadno dezintegrovaly na jemné částice účinkem nárazu vzduchu při rychlosti vzduchu asi 95 m/s a průtoku vzduchu asi 295 ml/s a byly schopné vytvořit práškovaný preparát vhodný pro transpulmonální podání.

Příklad 65

5 μg prokatecholhydrochloridu od firmy Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd. a 1,0 mg valinu se rozpuštěním v destilované vodě pro injekce doplnilo na objem 0,5 ml a naplnilo se do nádob o vnějším průměru 23 mm a následovala lyofilizace pomocí vymrazovacího sublimátoru lískového typu (Lyovac GT-4 od firmy Leybold). Vypočítal se dezintegrační index získané lyofilizované kompozice v nepráškové (koláčové) formě (lyofilizovaný koláč). Potom se nádoba (o vnějším průměru 23 mm) naplněná získanou lyofilizovanou kompozicí v nepráškové formě instalovala v inhalátoru suchého prášku poháněného proudem vdechovaného vzduchu konstruovaném tak, aby světlost proudové dráhy pro přívod vzduchu 17 byla 4,01 mm a světlost nasávací proudové dráhy 16 aby byla rovněž 4,01 mm. Částice se přímo vstříkovaly do přístroje Aerosizer od firmy Amherst Process Instrument, Inc., USA, vybaveného přístrojem Aerobreather (od firmy Amherst Process Instrument, Inc., USA); podmínky měření byly: rychlost dechu asi 1 l/min. a objem dechu 0,1 l), což je umělý model plic schopný přímo měřit velikostní distribuci částic vystřikovaných z nádoby (účinkem vzduchového nárazu na lyofilizovaný koláč při rychlosti vzduchu 1 m/s a průtoku vzduchu 17 ml/s) a změřila se velikostní distribuce vystřikovaných jemných částic. Z velikostní distribuce částic se vypočítal střední hmotový aerodynamický průměr ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$) jemných částic. V tabulce 7 se pro lyofilizovanou kompozici uvádějí dezintegrační index a střední hmotový aerodynamický průměr jemných částic vystříknutých z inhalátoru.

Tabulka 7

Příklad	Lyofilizovaná kompozice	Dezintegr. index	Střední hmotový aerodynamický průměr ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$, AMMD)
65.	Prokatechol-HCl + valin	0,273	1,582 \pm 1,552

Poznámka: Prokatechol-HCl = prokatecholhydrochlorid

Jak je z tabulky 7 zřejmé, neprášková lyofilizovaná

kompozice (lyofilizovaný koláč) s dezintegračním indexem 0,273 v nádobě snadno dezintegroval na jemné částice účinkem výše zmíněného nárazu vzduchu a navíc byl střední průměr částice menší než 5 mikrometrů a proto bylo možné vytvořit práškový preparát vhodný pro transpulmonální podání.

Příklady 66 až 70

1 mg nebo 2 mg inzulinu (rekombinantního lidského krystalického inzulinu od firmy Biobras, Brazílie, s relativní aktivitou 26,4 U/mg) nebo inzulin a kterýkoliv z různých nosičů uvedených v tabulce 8 se rozpuštěním v destilované vodě pro injekce doplnilo na objem 0,2 ml a naplnilo se do nádob o vnějším průměru 18 mm a následovala lyofilizace pomocí vymrazovacího sublimátoru lískového typu (Lyovac GT-4 od firmy Leybold). Vypočítal se dezintegrační index získané lyofilizované kompozice v nepráškové (koláčové) formě (lyofilizovaný koláč). Potom se stejně jako v příkladech 38 až 48 nádoba (o vnějším průměru 18 mm) naplněná získanou lyofilizovanou kompozicí v nepráškové formě instalovala v inhalátoru suchého prášku poháněného proudem vdechovaného vzduchu konstruovaném tak, aby světlost proudové dráhy pro přívod vzduchu 17 byla 1,99 mm a světlost nasávací proudové dráhy 16 aby byla 1,99 mm. S jeho využitím se potom určila frakce jemných částic (%) pomocí dvoustupňového přístroje pro sběr částic suspendovaných ve vzduchu od firmy Copley, UK (provedením vzduchového nárazu na lyofilizovaný koláč při rychlosti vzduchu asi 95 m/s a průtoku vzduchu asi 295 ml/s). V tabulce 8 se uvádí dezintegrační index a frakce jemných částic (%) pro každou z lyofilizovaných kompozic.

Tabulka 8

Příklad	Lyofilizovaná kompozice	Dezint. index	Frakce jemných částic (%)
66.	1 mg inzulinu	0,159	75,0
67.	1 mg inzulinu + 1,4 mg leucinu	0,145	80,7
68.	1 mg inzulinu + 1,0 g valinu	0,110	79,4

69.	2 mg inzulínu	0,177	42,4
70.	2 mg inzulínu + 1,4 mg leucínu	0,137	65,1

Jak je z tabulky 8 zřejmé, bez ohledu na to, jestli bylo použito nosiče nebo ne, nepráškové lyofilizované kompozice (lyofilizovaný koláč) s dezintegračním indexem 0,110 nebo více v nádobě snadno dezintegrovaly na jemné částice účinkem výše zmíněného nárazu vzduchu a proto byly schopny vytvořit práškový preparát vhodný pro transpulmonální podání.

Příklady 71 až 75

1 mg inzulínu (rekombinantního lidského krystalického inzulínu od firmy Biobras, Brazílie, s relativní aktivitou 26,4 U/mg) a kterýkoliv z různých nosičů (1,5 mg) uvedených v tabulce 9 se rozpuštěním v destilované vodě pro injekce doplnilo na objem 0,5 ml a naplnilo se do nádob o vnějším průměru 18 mm a následovala lyofilizace pomocí vymrazovacího sublimátoru lískového typu (Lyovac GT-4 od firmy Leybold). Vypočítal se dezintegrační index získané lyofilizované kompozice v nepráškové (koláčové) formě (lyofilizovaný koláč). Potom se nádoba (o vnějším průměru 18 mm) naplněná získanou lyofilizovanou kompozicí v nepráškové formě instalovala v inhalátoru suchého prášku tryskového typu (s tělem měchu schopným dodat asi 20 ml vzduchu) konstruovaném tak, aby světlost proudové dráhy vstřikovaného vzduchu byla 1,2 mm a světlost odtahové proudové dráhy aby byla 1,8 mm a stejně jako v příkladech 1 až 37 se tato kompozice přímo vstřikovala do přístroje Aerosizer od firmy Amherst Process Instrument, Inc., USA, vybaveného přístrojem Aerobreather (od firmy Amherst Process Instrument, Inc., USA; podmínky měření byly: rychlost dechu asi 60 l/min. a objem dechu 1 l), (účinkem vzduchového nárazu na lyofilizovaný koláč při rychlosti vzduchu asi 35 m/s a průtoku vzduchu asi 40 ml/s); změřila se velikostní distribuce vystřikovaných jemných částic a vypočítal se střední hmotový aerodynamický průměr ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$).

Dále se stejně jako v příkladech 38 až 48 nádoba (o

vnějším průměru 18 mm) naplněná získanou lyofilizovanou kompozicí v nepráškové formě instalovala v inhalátoru suchého prášku poháněného proudem vdechovaného vzduchu konstruovaném tak, aby světlost proudové dráhy přiváděného vzduchu byla 1,99 mm a světlost nasávací proudové dráhy aby byla 1,99 mm. S jeho využitím se určila frakce jemných částic (%) pomocí dvoustupňového přístroje pro sběr částic suspendovaných ve vzduchu od firmy Copley, UK (provedením vzduchového nárazu na lyofilizovaný koláč při rychlosti vzduchu asi 95 m/s a průtoku vzduchu asi 295 ml/s).

V tabulce 9 se uvádějí dezintegrační index, střední hmotový aerodynamický průměr ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$) jemných částic vystříknutých z inhalátoru pro lyofilizovanou kompozici a jemnozrná frakce (%) jemných částic při užití inhalátoru suchého prášku poháněného proudem vdechovaného vzduchu pro každou z lyofilizovaných kompozic.

Tabulka 9

Př.	Lyofilizovaná kompozice	Dezint. index	Střední hmotový aerodynamický průměr ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$, AMMD)	Frakce jemných částic %
71.	Inzulin + izoleucin	0,124	1,759 \pm 1,425	71,1
72.	Inzulin + leucin	0,250	1,954 \pm 1,454	74,1
73.	Inzulin + valin	0,124	2,007 \pm 1,438	72,1
74.	Inzulin + fenylalanin	0,204	1,872 \pm 1,477	62,0
75.	Inzulin + D-mannitol	0,160	2,239 \pm 1,453	61,2

Jak je z tabulky 9 zřejmé, nepráškové lyofilizované kompozice (lyofilizované koláče) s dezintegračním indexem 0,124 nebo více v nádobě snadno dezintegrovaly na jemné částice účinkem nárazu vzduchu při rychlosti vzduchu asi 35 m/s a průtoku vzduchu asi 40 ml/s nebo při nárazu vzduchu při rychlosti vzduchu asi 95 m/s a průtoku vzduchu asi 295 ml/s. Navíc byl střední průměr jemných částic vzniklých nárazem

vzduchu při rychlosti vzduchu asi 95 m/s a průtoku vzduchu asi 295 ml/s menší než 5 mikrometrů a proto byly schopny vytvořit práškový preparát vhodný pro transpulmonální podání.

Příklad 76

500 000 IU interferonu- γ (IFN- γ) od firmy Hayashibara Biochemical Laboratories, Inc., Japonsko, s relativní aktivitou 10,000.000 IU/mg) a nosič uvedený v tabulce 10 se rozpuštěním v destilované vodě pro injekce doplnilo na objem 0,5 ml a naplnilo se do nádob s vnějším průměrem 18 mm a následovala lyofilizace pomocí vymrazovacího sublimátoru lískového typu (Lyovac GT-4 od firmy Leybold). Vypočítal se dezintegrační index získané lyofilizované kompozice v nepráškové (koláčové) formě (lyofilizovaný koláč).

Potom se stejně jako v příkladu 1 až 37 nádoba (o vnějším průměru 18 mm) naplněná získanou lyofilizovanou kompozicí v nepráškové formě instalovala v inhalátoru suchého prášku tryskového typu (s tělem měchu schopným dodat asi 20 ml vzduchu) konstruovaném tak, aby světlost proudové dráhy vstříkovaného vzduchu byla 1,2 mm a světlost odtahové proudové dráhy aby byla 1,8 mm a tato kompozice se přímo vstříkovala do přístroje Aerosizer od firmy Amherst Process Instrument, Inc., USA, vybaveného přístrojem Aerobreather (od firmy Amherst Process Instrument, Inc., USA; podmínky měření byly: rychlost dechu 60 l/min. a objem dechu 1 l), (účinkem vzduchového nárazu na lyofilizovaný koláč při rychlosti vzduchu asi 35 m/s a průtoku vzduchu asi 40 ml/s); velikostní distribuce vystřikovaných jemných částic se změnila a vypočítal se střední hmotový aerodynamický průměr ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$). V tabulce 10 se uvádějí dezintegrační index a střední hmotový aerodynamický průměr ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$) jemných částic vystříknutých z inhalátoru pro lyofilizovanou kompozici.



Tabulka 10

Příklad	Lyofilizovaná kompozice	Dezintegr. index	Střední hmotový aerodynamický průměr ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$, AMMD)
76.	IFN- γ + 1 mg fen + 0,3 mg leu + 0,2 mg arg-HCl	0,336	1,212 \pm 1,384

Poznámka: fen = fenylalanin, leu = leucin, arg-HCl = argininhydrochlorid

Jak je z tabulky 10 zřejmé, nepráškové lyofilizované kompozice (lyofilizované koláče) s dezintegračním indexem 0,336 v nádobě snadno dezintegrovaly na jemné částice účinkem nárazu vzduchu při rychlosti vzduchu asi 35 m/s a průtoku vzduchu asi 40 ml/s a navíc byl potom střední průměr jemných částic menší než 5 mikrometrů a proto byly schopny vytvořit práškový preparát vhodný pro transpulmonální podání.

Příklady 77 a 78

10 000 000 IU nebo 2 500 000 IU interferonu- γ (IFN- γ) od firmy Hayashibara Biochemical Laboratories, Inc., Japonsko, s relativní aktivitou 10 000 000 IU/mg) se rozpuštěním v destilované vodě pro injekce doplnilo na objem 0,5 ml a naplnilo se do nádob s vnějším průměrem 18 mm a následovala lyofilizace pomocí vymrazovacího sublimátoru lískového typu (Lyovac GT-4 od firmy Leybold). Vypočítal se dezintegrační index získané lyofilizované kompozice v nepráškové formě (lyofilizovaný koláč). Potom se stejně jako v příkladu 1 až 37 nádoba (o vnějším průměru 18 mm) naplněná získanou lyofilizovanou kompozicí v nepráškové formě instalovala v inhalátoru suchého prášku tryskového typu (s tělem měchu schopným dodat asi 20 ml vzduchu) konstruovaném tak, aby světlost proudové dráhy vstřikovaného vzduchu byla 1,2 mm a světlost odtahové proudové dráhy aby byla 1,8 mm a tato kompozice se přímo vstříkovala do přístroje Aerosizer od firmy Amherst Process Instrument, Inc., USA, vybaveného přístrojem Aerobreather (od firmy Amherst Process Instrument, Inc., USA;

podmínky měření byly: rychlost dechu 60 l/min. a objem dechu 1 l), (účinkem vzduchového nárazu na lyofilizovaný koláč při rychlosti vzduchu asi 35 m/s a průtoku vzduchu asi 40 ml/s); velikostní distribuce vystřikovaných jemných částic se změnila a vypočítal se střední hmotový aerodynamický průměr ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$). V tabulce 11 se uvádějí dezintegrační index a střední hmotový aerodynamický průměr ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$) jemných částic vystříknutých z inhalátoru pro všechny lyofilizované kompozice.

Tabulka 11

Příklad	Lyofilizovaná kompozice	Dezintegr. index	Střední hmotový aerodynamický průměr ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$, AMMD)
77.	10 000 000 IU IFN- γ	0,206	2,355 \pm 1,439
78	2 500 000 IU IFN- γ	0,160	2,244 \pm 1,514

Jak je z tabulky 10 zřejmé, i když neobsahovaly žádný nosič, nepráškové lyofilizované kompozice (lyofilizované koláče) s dezintegračním indexem 0,160 nebo více v nádobě snadno dezintegrovaly na jemné částice účinkem výše uvedeného nárazu vzduchu a navíc byl potom střední průměr jemných částic menší než 5 mikrometrů a proto byly schopny vytvořit práškový preparát vhodný pro transpulmonální podání.

Příklady 79 až 83

28 μg pUC19 DNA (2686 bp, od firmy Otsuka Pharmaceutical Co. Ltd., v dalším označovány jako "pUC19 DNA", což je plazmid DNA a 2,0 mg kteréhokoliv z různých nosičů uvedených v tabulce 12 se rozpuštěním v destilované vodě pro injekce doplnilo na objem 0,5 ml a naplnilo se do nádob s vnějším průměrem 18 mm a následovala lyofilizace pomocí vymrazovacího sublimátoru lískového typu (Lyovac GT-4 od firmy Leybold). Vypočítal se dezintegrační index získané lyofilizované kompozice v nepráškové formě (lyofilizovaný koláč). Potom se stejně jako v příkladech 71 až 78 nádoba (o vnějším průměru 18 mm) naplněná získanou lyofilizovanou kompozicí v nepráškové formě

instalovala v inhalátoru suchého prášku tryskového typu (s tělem měchu schopným dodat asi 50 ml vzduchu) konstruovaném tak, aby světlost proudové dráhy vstřikovaného vzduchu byla 1,2 mm a světlost odtahové proudové dráhy aby byla 1,8 mm a tato kompozice se přímo vstříkovala do přístroje Aerosizer od firmy Amherst Process Instrument, Inc., USA, vybaveného přístrojem Aerobreather (od firmy Amherst Process Instrument, Inc., USA; podmínky měření byly: rychlost dechu 60 l/min. a objem dechu 1 l), (účinkem vzduchového nárazu na lyofilizovaný koláč při rychlosti vzduchu asi 89 m/s a průtoku vzduchu asi 100 ml/s); velikostní distribuce vstříkovaných jemných částic se změřila a vypočítal se střední hmotový aerodynamický průměr ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$). V tabulce 12 se uvádějí dezintegrační index a střední hmotový aerodynamický průměr jemných částic vstříkнутých z inhalátoru pro všechny lyofilizované kompozice.

Tabulka 12

Příklad	Lyofilizovaná kompozice	Dezintegr. index	Střední hmotový aerodynamický průměr ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$, AMMD)
79.	pUC19 DNA + isoleucin	0,103	2,168 \pm 1,586
80.	pUC19 DNA + leucin	0,096	1,603 \pm 1,580
81.	pUC19 DNA + valin	0,110	1,789 \pm 1,486
82.	pUC19 DNA + fenylalanin	0,149	1,375 \pm 1,545
83.	pUC19 DNA +D-mannitol	0,126	1,969 \pm 1,503

Jak je z tabulky 12 zřejmé, nepráškové lyofilizované kompozice (lyofilizované koláče) s dezintegračním indexem 0,096 nebo větším v nádobě snadno dezintegrovaly na jemné částice účinkem nárazu vzduchu při rychlosti vzduchu asi 89/s a průtoku vzduchu asi 100 ml/s a navíc byl potom střední průměr jemných částic menší než 5 mikrometrů a proto byly schopny vytvořit práškový preparát vhodný pro transpulmonální podání.

Příklady 84 až 87

100 μg protilátky proti interleukinu-1 β (protilátka proti

IL-1 β) (od firmy Otsuka Pharmaceutical Co. Ltd., Japonsko) a 2,0 mg kteréhokoliv z různých nosičů uvedených v tabulce 13 se rozpuštěním v destilované vodě pro injekce doplnilo na objem 0,5 ml a naplnilo se do nádob o vnějším průměru 18 mm a následovala lyofilizace pomocí vymrazovacího sublimátoru lískového typu (Lyovac GT-4 od firmy Leybold). Vypočítal se dezintegrační index získané lyofilizované kompozice v nepráškové formě (lyofilizovaný koláč). Potom se nádoba (o vnějším průměru 18 mm) naplněná získanou lyofilizovanou kompozicí v nepráškové formě instalovala v inhalátoru suchého prášku tryskového typu (s tělem měchu schopným dodat asi 20 ml vzduchu) konstruovaném tak, aby světlost proudové dráhy vstříkovaného vzduchu byla 1,2 mm a světlost odtahové proudové dráhy aby byla 1,8 mm a tato kompozice se přímo vstříkovala do přístroje Aerosizer od firmy Amherst Process Instrument, Inc., USA, vybaveného přístrojem Aerobreather (od firmy Amherst Process Instrument, Inc., USA; podmínky měření byly: rychlost dechu 60 l/min. a objem dechu 1 l), (účinkem vzduchového nárazu na lyofilizovaný koláč při rychlosti vzduchu asi 35 m/s a průtoku vzduchu asi 40 ml/s), změřila se velikostní distribuce vystřikovaných jemných částic a vypočítal se střední hmotový aerodynamický průměr ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$). V tabulce 13 se uvádějí dezintegrační index a střední hmotový aerodynamický průměr ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$) jemných částic vystříknutých z inhalátoru pro všechny lyofilizované kompozice.

Tabulka 13

Příklad	Lyofilizovaná kompozice	Dezintegr. index	Střední hmotový aerodynamický průměr ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$, AMMD)
84.	Protilátka proti IL-1 β + ile	0,272	1,668 \pm 1,434
85.	Protilátka proti IL-1 β + leu	0,195	1,681 \pm 1,404
86.	Protilátka proti IL-1 β + val	0,277	1,890 \pm 1,392

87.	Protilátka proti IL-1 β + fen	0,358	1,462 \pm 1,396
-----	--	-------	-------------------

Poznámky: ile = isoleucin, leu = leucin, val = valin, fen = fenylalanin

Všechny získané lyofilizované kompozice byly při lyofilizaci představovány nepráškovým materiálem typu koláče (lyofilizovaný koláč). Jak je z tabulky 13 zřejmé, nepráškové lyofilizované koláče s dezintegračním indexem 0,195 nebo více dezintegrovaly účinkem nárazu vzduchu při rychlosti vzduchu asi 35 m/s a průtoku vzduchu asi 40 ml/s na jemné částice se středním hmotovým aerodynamickým průměrem pod 5 mikrometrů, což znamená, že byly schopny vytvořit práškový preparát vhodný pro transpulmonální podání.

Příklady 88 až 91

100 μ g protilátky proti interleukinu-1 α (protilátka proti IL-1 α) (od firmy Otsuka Pharmaceutical Co. Ltd., Japonsko) a 2,0 mg kteréhokoliv z různých nosičů uvedených v tabulce 14 se rozpuštěním v destilované vodě pro injekce doplnilo na objem 0,5 ml a naplnilo se do nádob o vnějším průměru 18 mm a následovala lyofilizace pomocí vymrazovacího sublimátoru lískového typu (Lyovac GT-4 od firmy Leybold). Vypočítal se dezintegrační index získané lyofilizované kompozice v nepráškové (koláčové) formě (lyofilizovaný koláč). Potom se nádoba (o vnějším průměru 18 mm) naplněná získanou lyofilizovanou kompozicí v nepráškové formě instalovala v inhalátoru suchého prášku tryskového typu (s tělem měchu schopným dodat asi 20 ml vzduchu) konstruovaném tak, aby světlost proudové dráhy vstříkovaného vzduchu byla 1,2 mm a světlost odtahové proudové dráhy aby byla 1,8 mm a stejně jako v příkladu 84 až 87 se provedl vzduchový náraz na lyofilizovaný koláč v nádobě při rychlosti vzduchu asi 35 m/s a průtoku vzduchu asi 40 ml/s, změřila se velikostní distribuce vzniklých jemných částic a vypočítal se střední hmotový aerodynamický průměr (μ m \pm SD). V tabulce 14 se uvádějí dezintegrační index a

střední hmotový aerodynamický průměr ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$) jemných částic vystříknutých z inhalátoru pro všechny lyofilizované kompozice.

Tabulka 14

Příklad	Lyofilizovaná kompozice	Dezintegr. index	Střední hmotový aerodynamický průměr ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$, AMMD)
88.	Protilátka proti IL-1 α + ile	0,253	1,515 \pm 1,433
89.	Protilátka proti IL-1 α + leu	0,204	1,787 \pm 1,435
90.	Protilátka proti IL-1 α + val	0,257	1,957 \pm 1,393
91.	Protilátka proti IL-1 α + fen	0,258	1,707 \pm 1,426

Všechny získané lyofilizované kompozice byly při lyofilizaci představovány nepráškovým materiálem typu koláče (lyofilizovaný koláč). Jak je z tabulky 14 zřejmé, nepráškové lyofilizované koláče s dezintegračním indexem 0,204 nebo více dezintegrovaly účinkem nárazu vzduchu při rychlosti vzduchu asi 35 m/s a průtoku vzduchu asi 40 ml/s na jemné částice se středním hmotovým aerodynamickým průměrem pod 5 mikrometrů, což znamená, že byly schopny vytvořit práškový preparát vhodný pro transpulmonální podání.

Příklady 92 až 95

10 μg kalcitoninu (od firmy Sigma, USA) a 2,0 mg kteréhokoliv z různých nosičů uvedených v tabulce 15 se rozpuštěním v destilované vodě pro injekce doplnilo na objem 0,5 ml a naplnilo se do nádob o vnějším průměru 18 mm a následovala lyofilizace pomocí vymrazovacího sublimátoru lískového typu (Lyovac GT-4 od firmy Leybold). Vypočítal se dezintegrační index získané lyofilizované kompozice v nepráškové (koláčové) formě (lyofilizovaný koláč). Potom se nádoba (o vnější průměru 18 mm) naplněná získanou

lyofilizovanou kompozicí v nepráškové formě instalovala v inhalátoru suchého prášku tryskového typu (s tělem měchu schopným dodat asi 20 ml vzduchu) konstruovaném tak, aby světlost proudové dráhy vstříkovaného vzduchu byla 1,2 mm a světlost odtahové proudové dráhy aby byla 1,8 mm a stejně jako v příkladu 84 až 87 se provedl vzduchový náraz na lyofilizovaný koláč v nádobě při rychlosti vzduchu asi 35 m/s a průtoku vzduchu asi 40 ml/s, změřila se velikostní distribuce vzniklých jemných částic a vypočítal se střední hmotový aerodynamický průměr ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$). V tabulce 15 se uvádějí dezintegrační index a střední hmotový aerodynamický průměr ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$) jemných částic vystříknutých z inhalátoru pro všechny lyofilizované kompozice.

Tabulka 15

Příklad	Lyofilizovaná kompozice	Dezint. index	Střední hmotový aerodynamický průměr ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$, AMMD)
92.	Kalcitonin + isoleucin	0,209	1,531 \pm 1,457
93.	Kalcitonin + leucin	0,273	1,699 \pm 1,434
94.	Kalcitonin + valin	0,248	1,421 \pm 1,466
95.	Kalcitonin + fenylalanin	0,150	1,653 \pm 1,408

Všechny získané lyofilizované kompozice byly při lyofilizaci představovány nepráškovým materiálem typu koláče (lyofilizovaný koláč). Jak je z tabulky 15 zřejmé, nepráškové lyofilizované koláče s dezintegračním indexem 0,150 nebo více dezintegrovaly účinkem nárazu vzduchu při rychlosti vzduchu asi 35 m/s a průtoku vzduchu asi 40 ml/s na jemné částice se středním hmotovým aerodynamickým průměrem pod 5 mikrometrů, což znamená, že byly schopny vytvořit práškový preparát vhodný pro transpulmonální podání.

Příklady 96 až 100

12 μg erythropoetinu (od firmy Wako Pure Chemical Industries, LTD., Japonsko) a 2,0 mg kteréhokoliv z různých nosičů uvedených v tabulce 16 se rozpuštěním v destilované vodě

pro injekce doplnilo na objem 0,5 ml a naplnilo se do nádob o vnějším průměru 18 mm a následovala lyofilizace pomocí vymrazovacího sublimátoru lískového typu (Lyovac GT-4 od firmy Leybold). Vypočítal se dezintegrační index získané lyofilizované kompozice v nepráškové (koláčové) formě (lyofilizovaný koláč). Potom se nádoba (o vnějším průměru 18 mm) naplněná získanou lyofilizovanou kompozicí v nepráškové formě instalovala v inhalátoru suchého prášku tryskového typu (s tělem měchu schopným dodat asi 20 ml vzduchu) konstruovaném tak, aby světlost proudové dráhy vstřikovaného vzduchu byla 1,2 mm a světlost odtahové proudové dráhy aby byla 1,8 mm a stejně jako v příkladu 84 až 87 se provedl vzduchový náraz na lyofilizovaný koláč v nádobě při rychlosti vzduchu asi 35 m/s a průtoku vzduchu asi 40 ml/s, změřila se velikostní distribuce vzniklých jemných částic a vypočítal se střední hmotový aerodynamický průměr ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$). V tabulce 16 se uvádějí dezintegrační index a střední hmotový aerodynamický průměr ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$) jemných částic vystříknutých z inhalátoru pro všechny lyofilizované kompozice.

Tabulka 16

Příklad	Lyofilizovaná kompozice	Dezint. index	Střední hmotový aerodynamický průměr ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$, AMMD)
96.	erythropoetin + isoleucin	0,287	1,214 \pm 1,396
97.	erythropoetin + leucin	0,213	1,833 \pm 1,429
98.	erythropoetin + valin	0,254	1,670 \pm 1,444
99.	erythropoetin + fenylalanin	0,309	1,923 \pm 1,447
100.	erythropoetin + D-mannitol	0,155	1,795 \pm 1,412

Všechny získané lyofilizované kompozice byly při lyofilizaci představovány nepráškovým materiálem typu koláče (lyofilizovaný koláč). Jak je z tabulky 16 zřejmé, nepráškové lyofilizované koláče s dezintegračním indexem 0,155 nebo více

dezintegrovaly účinkem nárazu vzduchu při rychlosti vzduchu asi 35 m/s a průtoku vzduchu asi 40 ml/s na jemné částice se středním hmotovým aerodynamickým průměrem pod 5 mikrometrů, což znamená, že byly schopny vytvořit práškový preparát vhodný pro transpulmonální podání.

Příklad 101

20 µg faktoru stimulujícího granulocytovou kolonii (G-CSF) (od firmy Evermore Bio, China) a 2,5 mg D-mannitolu se rozpuštěním v destilované vodě pro injekce doplnilo na objem 0,5 ml a naplnilo se do nádob o vnějším průměru 18 mm a následovala lyofilizace pomocí vymrazovacího sublimátoru lískového typu (Lyovac GT-4 od firmy Leybold). Vypočítal se dezintegrační index získané lyofilizované kompozice v nepráškové (koláčové) formě (lyofilizovaný koláč). Potom se nádoba (o vnějším průměru 18 mm) naplněná získanou lyofilizovanou kompozicí v nepráškové formě instalovala v inhalátoru suchého prášku tryskového typu (s tělem měchu schopným dodat asi 20 ml vzduchu) konstruovaném tak, aby světlost proudové dráhy vstřikovaného vzduchu byla 1,2 mm a světlost odtahové proudové dráhy aby byla 1,8 mm a stejně jako v příkladu 84 až 87 se provedl vzduchový náraz na lyofilizovaný koláč v nádobě při rychlosti vzduchu asi 35 m/s a průtoku vzduchu asi 40 ml/s, změřila se velikostní distribuce vzniklých jemných částic a vypočítal se střední hmotový aerodynamický průměr ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$). V tabulce 17 se uvádějí dezintegrační index a střední hmotový aerodynamický průměr ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$) jemných částic vystříknutých z inhalátoru pro lyofilizovanou kompozici.

Tabulka 17

Příklad	Lyofilizovaná kompozice	Dezintegr. index	Střední hmotový aerodynamický průměr ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$, AMMD)
101.	G-CSF + D-mannitol	0,049	1,795 \pm 1,412

Získaná lyofilizovaná kompozice byla při lyofilizaci

představována nepráškovým materiálem typu koláče (lyofilizovaný koláč). Jak je z tabulky 17 zřejmé, nepráškové lyofilizované koláče s dezintegračním indexem 0,049 dezintegrovaly účinkem nárazu vzduchu při rychlosti vzduchu asi 35 m/s a průtoku vzduchu asi 40 ml/s na jemné částice se středním hmotovým aerodynamickým průměrem pod 5 mikrometrů, což znamená, že byly schopny vytvořit práškový preparát vhodný pro transpulmonální podání.

Příklady 102-104

100 μg růstového hormonu (od firmy Wako Pure Chemical Industries, Ltd., Japonsko) a kterýkoliv z různých nosičů uvedených v tabulce 18 se rozpuštěním v destilované vodě pro injekce doplnilo na objem 0,5 ml a naplnilo se do nádob o vnějším průměru 18 mm a následovala lyofilizace pomocí vymrazovacího sublimátoru lískového typu (Lyovac GT-4 od firmy Leybold). Vypočítal se dezintegrační index získané lyofilizované kompozice v nepráškové (koláčové) formě (lyofilizovaný koláč). Potom se nádoba (o vnějším průměru 18 mm) naplněná získanou lyofilizovanou kompozicí v nepráškové formě instalovala v inhalátoru suchého prášku tryskového typu (s tělem měchu schopným dodat asi 20 ml vzduchu) konstruovaném tak, aby světlost proudové dráhy vstříkovaného vzduchu byla 1,2 mm a světlost odtahové proudové dráhy aby byla 1,8 mm a stejně jako v příkladu 84 až 87 se provedl vzduchový náraz na lyofilizovaný koláč v nádobě při rychlosti vzduchu asi 35 m/s a průtoku vzduchu asi 40 ml/s, změřila se velikostní distribuce vzniklých jemných částic a vypočítal se střední hmotový aerodynamický průměr ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$). V tabulce 18 se uvádějí dezintegrační index a střední hmotový aerodynamický průměr ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$) jemných částic vystříknutých z inhalátoru pro všechny lyofilizované kompozice.

Tabulka 18

Příklad	Lyofilizovaná kompozice	Dezintegr. index	Střední hmotový aerodynamický průměr ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$, AMMD)
102.	RH + 1,5mg ile + 0,1mg mannitolu + 0,02mg gly	0,250	1,626 \pm 1,473
103.	RH + 1,5mg val + 0,1mg mannitolu + 0,02mg gly	0,270	1,675 \pm 1,461
104.	RH + 1,5mg fen + 0,1mg mannitol + 0,02gly	0,362	1,286 \pm 1,375

Poznámky: RH = růstový hormon, ile = isoleucin, val = valin, gly = glycin, mannitol = D-mannitol, fen = fenylalanin

Všechny získané lyofilizované kompozice byly při lyofilizaci představovány nepráškovým materiálem typu koláče (lyofilizovaný koláč). Jak je z tabulky 18 zřejmé, nepráškové lyofilizované koláče s dezintegračním indexem 0,250 nebo více dezintegrovaly účinkem nárazu vzduchu při rychlosti vzduchu asi 35 m/s a průtoku vzduchu asi 40 ml/s na jemné částice se středním hmotovým aerodynamickým průměrem pod 5 mikrometrů, což znamená, že byly schopny vytvořit práškový preparát vhodný pro transpulmonální podání.

Příklady 105-107

1 mg deoxyribonukleázy (Dnázy) (od firmy Sigma, USA) a 2 mg kteréhokoliv z různých nosičů uvedených v tabulce 19 se rozpuštěním v destilované vodě pro injekce doplnilo na objem 0,5 ml a naplnilo se do nádob o vnějším průměru 18 mm a následovala lyofilizace pomocí vymrazovacího sublimátoru lískového typu (Lyovac GT-4 od firmy Leybold). Vypočítal se dezintegrační index získané lyofilizované kompozice v nepráškové (koláčové) formě (lyofilizovaný koláč). Potom se nádoba (o vnějším průměru 18 mm) naplněná získanou lyofilizovanou kompozicí v nepráškové formě instalovala v inhalátoru suchého prášku tryskového typu (s tělem měchu schopným dodat asi 20 ml vzduchu) konstruovaném tak, aby světlost proudové dráhy vstřikovaného vzduchu byla 1,2 mm a

světlost odtahové proudové dráhy aby byla 1,8 mm a stejně jako v příkladu 84 až 87 se provedl vzduchový náraz na lyofilizovaný koláč v nádobě při rychlosti vzduchu asi 35 m/s a průtoku vzduchu asi 40 ml/s, změřila se velikostní distribuce vzniklých jemných částic a vypočítal se střední hmotový aerodynamický průměr ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$). V tabulce 19 se uvádějí dezintegrační index a střední hmotový aerodynamický průměr ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$) jemných částic vystříknutých z inhalátoru pro všechny lyofilizované kompozice.

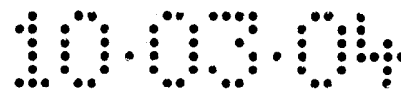
Tabulka 19

Příklad	Lyofilizovaná kompozice	Dezintegr. index	Střední hmotový aerodynamický průměr ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$, AMMD)
105.	Dnáza + isoleucin	0,142	1,737 \pm 1,452
106.	Dnáza + valin	0,209	2,014 \pm 1,449
107.	Dnáza + fenylalanin	0,078	2,425 \pm 1,462

Všechny získané lyofilizované kompozice byly při lyofilizaci představovány nepráškovým materiálem typu koláče (lyofilizovaný koláč). Jak je z tabulky 19 zřejmé, nepráškové lyofilizované koláče s dezintegračním indexem 0,078 nebo více dezintegrovaly účinkem nárazu vzduchu při rychlosti vzduchu asi 35 m/s a průtoku vzduchu asi 40 ml/s na jemné částice se středním hmotovým aerodynamickým průměrem pod 5 mikrometrů, což znamená, že byly schopny vytvořit práškový preparát vhodný pro transpulmonální podání.

Příklady 108 až 109

10 μg hormonu příštítného tělíska (PTH) (od firmy Sigma, USA) a 2 mg kteréhokoliv z různých nosičů uvedených v tabulce 20 se rozpuštěním v destilované vodě pro injekce doplnilo na objem 0,5 ml a naplnilo se do nádob o vnějším průměru 18 mm a následovala lyofilizace pomocí vymrazovacího sublimátoru lískového typu (Lyovac GT-4 od firmy Leybold). Vypočítal se dezintegrační index získané lyofilizované kompozice v nepráškové (koláčové) formě (lyofilizovaný koláč). Potom se



nádoba (o vnějším průměru 18 mm) naplněná získanou lyofilizovanou kompozicí v nepráškové formě instalovala v inhalátoru suchého prášku tryskového typu (s tělem měchu schopným dodat asi 20 ml vzduchu) konstruovaném tak, aby světlost proudové dráhy vstřikovaného vzduchu byla 1,2 mm a světlost odtahové proudové dráhy aby byla 1,8 mm a stejně jako v příkladu 84 až 87 se provedl vzduchový náraz na lyofilizovaný koláč v nádobě při rychlosti vzduchu asi 35 m/s a průtoku vzduchu asi 40 ml/s, změřila se velikostní distribuce vzniklých jemných částic a vypočítal se střední hmotový aerodynamický průměr ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$). V tabulce 20 se uvádějí dezintegrační index a střední hmotový aerodynamický průměr ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$) jemných částic vystříknutých z inhalátoru pro všechny lyofilizované kompozice.

Tabulka 20

Příklad	Lyofilizovaná kompozice	Dezintegr. index	Střední hmotový aerodynamický průměr ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$, AMMD)
108.	PTH + fenylalanin	0,273	1,090 \pm 1,346
109.	PTH + D-mannitol	0,234	1,603 \pm 1,504

Všechny získané lyofilizované kompozice byly při lyofilizaci představovány nepráškovým materiálem typu koláče (lyofilizovaný koláč). Jak je z tabulky 20 zřejmé, nepráškové lyofilizované koláče s dezintegračním indexem 0,234 nebo více dezintegrovaly účinkem nárazu vzduchu při rychlosti vzduchu asi 35 m/s a průtoku vzduchu asi 40 ml/s na jemné částice se středním hmotovým aerodynamickým průměrem pod 5 mikrometrů, což znamená, že byly schopny vytvořit práškovaný preparát vhodný pro transpulmonální podání.

Příklad 110

100 μg leuprolidu (od firmy Sigma, USA) a 2 mg fenylalaninu se rozpuštěním v destilované vodě pro injekce doplnilo na objem 0,5 ml a naplnilo se do nádob o vnějším průměru 18 mm a následovala lyofilizace pomocí vymrazovacího

sublimátoru lískového typu (Lyovac GT-4 od firmy Leybold). Vypočítal se dezintegrační index získané lyofilizované kompozice v nepráškové (koláčové) formě (lyofilizovaný koláč). Potom se nádoba (o vnějším průměru 18 mm) naplněná získanou lyofilizovanou kompozicí v nepráškové formě instalovala v inhalátoru suchého prášku tryskového typu (s tělem měchu schopným dodat asi 20 ml vzduchu) konstruovaném tak, aby světlost proudové dráhy vstřikovaného vzduchu byla 1,2 mm a světlost odtahové proudové dráhy aby byla 1,8 mm a stejně jako v příkladu 84 až 87 se provedl vzduchový náraz na lyofilizovaný koláč v nádobě při rychlosti vzduchu asi 35 m/s a průtoku vzduchu asi 40 ml/s, změřila se velikostní distribuce vzniklých jemných částic a vypočítal se střední hmotový aerodynamický průměr ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$). V tabulce 21 se uvádějí dezintegrační index a střední hmotový aerodynamický průměr ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$) jemných částic vystříknutých z inhalátoru pro tuto lyofilizovanou kompozici.

Tabulka 21

Příklad	Lyofilizovaná kompozice	Dezintegr. index	Střední hmotový aerodynamický průměr ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$, AMMD)
110.	Leuprolid + fen	0,358	1,115 \pm 1,350

Všechny získané lyofilizované kompozice byly při lyofilizaci představovány nepráškovým materiálem typu koláče (lyofilizovaný koláč). Jak je z tabulky 21 zřejmé, nepráškové lyofilizované koláče s dezintegračním indexem 0,358 dezintegrovaly účinkem nárazu vzduchu při rychlosti vzduchu asi 35 m/s a průtoku vzduchu asi 40 ml/s na jemné částice se středním hmotovým aerodynamickým průměrem pod 5 mikrometrů, což znamená, že byly schopny vytvořit práškováný preparát vhodný pro transpulmonální podání.

Průmyslová využitelnost

Systémem inhalace suchého prášku pro transpulmonální podání podle tohoto vynálezu lze rozmělnit lyofilizovanou

kompozici na jemné částice s rozměrem potřebným pro dodávku do plic a navíc je možné podání jemných částic do plic inhalací. Znamená to, že systémem inhalace suchého prášku pro transpulmonální podání podle tohoto vynálezu lze mikronizovat na jemné částice lyofilizovanou kompozici připravenou v nepráškové formě zároveň s užitím (při podání) a současně ji podávat inhalací, a proto je zbytečná speciální operace mikronizace preparátu na jemné částice. V důsledku toho při systému inhalace suchého prášku pro transpulmonální podání (systému přípravy) podle vynálezu neexistuje riziko ztrát při výrobě (deaktivace léčiva nebo ztráta při odběru pro plnění) nebo ztráta při skladování (například deaktivace léčiva v důsledku skladování ve formě jemných částic), nebo kontaminace nečistotami ve výrobním procesu; potřebné stanovené množství je proto možno stabilně podávat. Toto je důležité zejména v případě preparátů obsahujících jako aktivní složky obvykle nákladné farmakologicky aktivní látky jako je bílkovina nebo peptid.

Podíl účinných částic (frakce jemných částic) dosažený systémem inhalace jemného prášku pro transpulmonální podání podle tohoto vynálezu je nejméně 10 %, a lze jej zvýšit nejméně na 20 %, nejméně na 25 %, nejméně na 30 % nebo nejméně na 35 %. Patent US 6 153 224 udává, že v případě mnoha inhalátorů podle starších patentových spisů podíl aktivních přísad (částic), jež se deponují v dolní části plic je pouze kolem 10 % z inhalovaného množství aktivní složky. Dále Japonská patentová přihláška bez průzkumu č. 2001-151673 uvádí, že množství inhalovaného práškového přípravku, jež dosáhne plic (podíl dosahující plic) je obvykle asi 10 % léčiva získaného z preparátu. Proto je systém inhalace suchého prášku podle vynálezu cenný tím, že je schopen vykázat vyšší podíl účinných částic (frakce jemných částic) než práškové inhalační preparáty podle stavu techniky.

S lyofilizovanou kompozicí a inhalátorem suchého prášku tryskového typu podle tohoto vynálezu je možno mikronizovat lyofilizovanou kompozici na jemné částice pouze vstříkáním

vzduchu z proudové dráhy pro vstřikovaný vzduch do nádoby za pomoci zdroje tlakového vzduchu a slabým nárazem vzduchu na lyofilizovanou kompozici prováděným tímto způsobem. Mikronizace na jemné částice se takto může provádět zároveň s užitím, přičemž inhalátor suchého prášku má jednoduchou konstrukci a navíc jednoduchou manipulaci. Kromě toho, protože inhalátor suchého prášku má jednoduchou konstrukci, lze jej vyrábět při nízkých výrobních nákladech a proto je možná hromadná distribuce.

Kromě toho je v případě inhalátoru suchého prášku tryskového typu úpravou rychlosti stlačení zdroje tlakového vzduchu, jako je tělo měchu, možno upravit množství nasávaného aerosolu (práškového přípravku) v souladu s respirační schopností uživatele. Navíc je při užití jediné integrované jehlové části operace propíchnutí uzávěru nádoby jehlovou částí jednoduchá.

Dále lze v případě inhalátoru suchého prášku poháněného proudem vdechovaného vzduchu lyofilizovanou kompozici mikronizovat na aerosol (na jemné částice) nárazem vzduchu vytvořeným inhalačním tlakem uživatele a proto je možno provádět mikronizaci a podání lyofilizované kompozice do plic zároveň s inhalací uživatelem, takže lze očekávat, že se léčivo bude dodávat v konstantním množství a beze ztrát. Navíc je speciální operace mikronizace na aerosol (jemné částice) zbytečná a proto je manipulace snadná. Kromě toho je stejně jako u tryskového typu při užití jediné integrované jehlové části operace propíchnutí uzávěru nádoby jehlovou částí jednoduchá.

V případě inhalátoru suchého prášku podle tohoto vynálezu po propíchnutí uzávěru nádoby hrotem jehlové části s nasávací proudovou částí a proudovou částí pro přívod vzduchu, a v důsledku následného nasávání vzduchu z nasávacího otvoru nasávacím tlakem uživatele (pacienta) může vzduch proudit do nádoby z proudové dráhy pro přívod vzduchu jehlové části a tím provádět vzduchový náraz na lyofilizovanou kompozici a lyofilizovaná kompozice mikronizovaná na prášek se může z

nádoby vysávat.

Kromě toho se v případě inhalátoru suchého prášku podle tohoto vynálezu popsaného zejména v provedení 4 projevují následující zvláštnosti.

Chceme-li provést účinný náraz vzduchu na lyofilizovanou kompozici a nasávat z nádoby lyofilizovanou kompozici v práškové formě mikronizovanou na jemné částice, musí být plocha příčného profilu nasávací proudové dráhy a plocha příčného profilu proudové dráhy pro přívod vzduchu velká, a proto i průměr jehlové části musí být velký.

Při propichování uzávěru jehlovou částí s velkým průměrem je však nutné držet nádobu pevně a v tomto stavu posunovat nádobu proti hrotu jehly bez úchytky od osového směru jehlové části a tlačit uzávěr proti hrotu jehly velkou silou.

Jak je výše popsáno, inhalátor suchého prášku podle tohoto vynálezu má upínací část, jež fixuje nádobu, vodící část upínací části a ovládací sekci upínací části s mechanickou částí a ovládacím členem, který ovládá mechanickou část. Proto je možno po upevnění nádoby upínací částí, posunem nádoby v axiální směru jehlové části vodící částí směrem ke hrotu jehly a použitím ovládací části propíchnout uzávěr nádoby jehlovou částí s vynaložením poměrně malé námahy.

Tímto způsobem je možno v případě inhalátoru suchého prášku podle tohoto vynálezu propíchnout uzávěr nádoby jehlovou částí snadno a spolehlivě.

Navíc v případě konstrukce přizpůsobené tak, že pouzdro je tvarováno v trubkovém tvaru, nasávací otvor je umístěn na hrotu pouzdra, v pouzdru je umístěn úložný prostor pro nádobu, v pouzdru je jehlová část umístěna tak, aby hrot jehly směřoval do úložného prostoru pro nádobu, stěna pouzdra je opatřena přívodním otvorem pro přívod venkovního vzduchu propojeným s proudovou dráhou pro přívod vzduchu jehlové části, a upínací část se posunuje dopředu a dozadu v osovém směru pouzdra v úložném prostoru pro nádobu za pomoci ovládací sekce upínacího zařízení, potom je možno tvarovat inhalátor suchého prášku ve tvaru tužky, který se snadno používá a pohodlně nosí.

Kromě toho, jestliže se konstrukce provede tak, že se pouzdro vytvoří z hlavního korpusu pouzdra s otevřeným prostorem pro vyjímání a vkládání nádoby v poloze, při níž je upínací část posunuta dozadu, a víko prostoru pro vyjímání a vkládání nádoby je spojeno s hlavním tělesem pouzdra závěsy (otočnými klouby), ovládací sekce upínací části má mechanickou část, jež posune upínací část dopředu, když je víko zaklapnuto a prostor pro vyjímání a vkládání je uzavřen, a upínací část se posune dozadu když se víko zdvihne a prostor pro vyjímání a vkládání se otevře, a toto víko se užívá jako ovládací člen mechanické sekce, potom se může mechanická sekce ovladače upínací části zjednodušit a výrobní náklady snížit. Navíc je možno uzavřít prostor pro vyjímání a vkládání nádoby současně s propíchnutím uzávěru nádoby hrotem jehly, a tím se usnadní manipulace.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Systém inhalace suchého prášku pro transpulmonální podání, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se používá kombinace:

(1) nádoby obsahující lyofilizovanou kompozici s jedinou dávkou aktivní složky, jež má:

(i) nepráškovou formu koláče,

(ii) dezintegrační index 0,015 nebo více a

(iii) tu vlastnost, že se mikronizuje na jemné částice se středním průměrem částice 10 mikrometrů nebo méně nebo na frakci 10 % jemných částic nebo více po nárazu vzduchu při rychlosti vzduchu nejméně 1 m/s a průtoku nejméně 17 ml/s a

(2) přístroje obsahujícího zařízení schopná provést uvedený náraz vzduchu na lyofilizovanou kompozici v uvedené nádobě a zařízení pro odtažení práškové lyofilizované kompozice mikronizované na jemné částice.

2. Systém inhalace suchého prášku pro transpulmonální podání podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se při inhalaci používají nádoba a přístroj v kombinaci.

3. Systém inhalace suchého prášku pro transpulmonální podání podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že dezintegrační index lyofilizované kompozice je 0,02 nebo více.

4. Systém inhalace suchého prášku pro transpulmonální podání podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že vzduchový náraz (iii) se provádí při rychlosti vzduchu nejméně 2 m/s a průtoku nejméně 17 ml/s.

5. Systém inhalace suchého prášku pro transpulmonální podání podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že vzduchový náraz (iii) se provádí při rychlosti vzduchu nejméně 1 m/s a průtoku nejméně 20 ml/s.

6. Systém inhalace suchého prášku pro transpulmonální podání podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že lyofilizovaná kompozice má tu vlastnost, že se po nárazu vzduchu mikronizuje na jemné částice se středním průměrem částice 5 mikrometrů nebo méně nebo na frakci jemných částic v množství 20 %.

7. Systém inhalace suchého prášku pro transpulmonální podání podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že lyofilizovaná kompozice obsahuje jako aktivní složku syntetické nízkomolekulární léčivo.

8. Systém inhalace suchého prášku pro transpulmonální podání podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že lyofilizovaná kompozice obsahuje jako aktivní složku vysokomolekulární léčivo.

9. Systém inhalace suchého prášku pro transpulmonální podání podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že tento přístroj je:

(i) inhalátor suchého prášku pro transpulmonální podání, což je přístroj používaný pro rozmělnění na jemné částice lyofilizované kompozice umístěné v nepráškové formě v nádobě a pro podávání získaných jemných částic uživateli inhalací,

obsahující jehlovou část s proudovou dráhou pro vstřikovaný vzduch, jehlovou část s odtahovou proudovou dráhou, zdroj tlakového vzduchu pro přívod vzduchu do proudové dráhy vstřikovaného vzduchu jehlové části a inhalační otvor propojený s odtahovou proudovou dráhou uvedené jehlové části,

a vyznačující se tím, že je konstruován tak, aby se uzávěr uvedené nádoby propíchl jehlovou částí a tím propojil proudovou dráhu vstřikovaného vzduchu a odtahovou proudovou dráhu s vnitřkem nádoby a vzduch byl pomocí zdroje tlakového plynu vstřikován do nádoby z proudové dráhy vstřikovaného vzduchu a nárazem vstřikovaného vzduchu aby se mikronizovala



lyofilizovaná kompozice na jemné částice a vzniklé jemné částice se odtahovaly inhalačním otvorem přes odtahovou proudovou dráhu, nebo

(ii) inhalátor suchého prášku pro transpulmonální podání, což je přístroj používaný pro rozmělnění na jemné částice lyofilizované kompozice umístěné v nepráškové formě v nádobě a podávání získaných jemných částic uživateli inhalací,

obsahující jehlovou část s nasávací proudovou dráhou, jehlovou část s proudovou dráhou pro přívod vzduchu a inhalační otvor propojený s nasávací proudovou dráhou,

a vyznačující se tím, že je konstruován tak, že po propíchnutí uzávěru uvedené nádoby uvedenou jehlovou částí je vzduch obsažený v nádobě inhalován inhalačním otvorem inhalačním tlakem uživatele, a současně se přivádí venkovní vzduch do nádoby, jež je nyní pod negativním tlakem, proudovou dráhou pro přívod vzduchu a v důsledku toho se lyofilizovaná kompozice dezintegruje na jemné částice nárazem vstříkovaného vzduchu a vzniklé částice se inhalačním otvorem odtahují přes nasávací proudovou dráhu.

10. Systém inhalace suchého prášku pro transpulmonální podání podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že používá kombinace:

(1) nádoby obsahující lyofilizovanou kompozici obsahující jedinou dávku aktivní složky a

(i) má nepráškovou formu koláče,

(ii) má dezintegrační index v rozmezí 0,015 až 1,5 a

(iii) vlastnost, že se mikronizuje na jemné částice se středním průměrem částice 10 mikrometrů nebo méně nebo na frakci jemných částic v množství 10 % nebo více účinkem nárazu vzduchu při rychlosti v rozmezí 1 m/s až 300 m/s a průtoku vzduchu v rozmezí 17 ml/s až 15 l/s

(2) přístroje obsahujícího zařízení schopná provést uvedený náraz vzduchu na lyofilizovanou kompozici v uvedené nádobě a zařízení pro odtažení práškové lyofilizované kompozice mikronizované na jemné částice.

11. Lyofilizovaná kompozice pro transpulmonální podání, v y z n a č u j í c í s e t í m, že má následující vlastnosti (i) až (iii):

(i) má nepráškovou formu koláče,

(ii) má dezintegrační index 0,015 nebo více a

(iii) mikronizuje se na jemné částice se středním průměrem částice 10 mikrometrů nebo méně nebo na frakci v množství 10 % jemných částic nebo více po nárazu vzduchu při rychlosti vzduchu nejméně 1 m/s a průtoku nejméně 17 ml/s.

12. Lyofilizovaná kompozice podle nároku 11, v y z n a č u j í c í s e t í m, že dezintegrační index je 0,02 nebo více.

13. Lyofilizovaná kompozice podle nároku 11, v y z n a č u j í c í s e t í m, že dezintegrační index je 0,015 až 1,5.

14. Lyofilizovaná kompozice podle nároku 11, v y z n a č u j í c í s e t í m, že mikronizované jemné částice mají po nárazu vzduchu při rychlosti vzduchu nejméně 2 m/s a průtoku vzduchu nejméně 17 ml/s střední průměr částice 10 mikrometrů nebo méně nebo frakci jemných částic v množství 10 % nebo více.

15. Lyofilizovaná kompozice podle nároku 11, v y z n a č u j í c í s e t í m, že mikronizované jemné částice mají po nárazu vzduchu při rychlosti vzduchu nejméně 1 m/s a průtoku vzduchu nejméně 20 ml/s střední průměr částice 10 mikrometrů nebo méně nebo frakci jemných částic v množství 10 % nebo více.

16. Lyofilizovaná kompozice podle nároku 11, v y z n a č u j í c í s e t í m, že mikronizované jemné částice mají po nárazu vzduchu střední průměr částice 5

mikrometrů nebo méně nebo frakci jemných částic v množství 20 % nebo více.

17. Lyofilizovaná kompozice podle nároku 11, v y z n a č u j í c í s e t í m, že jako aktivní složku obsahuje syntetické nízkomolekulární léčivo.

18. Lyofilizovaná kompozice podle nároku 11, v y z n a č u j í c í s e t í m, že jako aktivní složku obsahuje vysokomolekulární léčivo.

19. Lyofilizovaná kompozice podle nároku 18, v y z n a č u j í c í s e t í m, že jako aktivní složku obsahuje vysokomolekulární léčivo a nejméně jednu sloučeninu vybranou ze skupiny, kterou tvoří aminokyseliny, dipeptidy, tripeptidy a sacharidy jako nosič.

20. Lyofilizovaná kompozice podle nároku 11, v y z n a č u j í c í s e t í m, že má následující vlastnosti (i) až (iii):

(i) má nepráškovou formu koláče,

(ii) má dezintegrační index v rozmezí 0,015 až 1,5 a

(iii) mikronizuje se na jemné částice se středním průměrem částice 10 mikrometrů nebo méně nebo na frakci jemných částic v množství 10 % nebo více účinkem nárazu vzduchu při rychlosti v rozmezí 1 m/s až 300 m/s a průtoku vzduchu v rozmezí 17 ml/s až 15 l/s.

21. Inhalátor suchého prášku pro transpulmonální podání používaný pro mikronizaci na jemné částice lyofilizované kompozice uložené v nepráškové formě v nádobě vzduchovým nárazem, a podání získaných jemných částic uživateli inhalací.

22. Inhalátor suchého prášku pro transpulmonální podání podle nároku 21, v y z n a č u j í c í s e t í m, že jde o přístroj používaný pro mikronizaci na jemné částice

lyofilizované kompozice uložené v nepráškové formě v nádobě vzduchovým nárazem a podání získaných jemných částic uživateli inhalací,

obsahující jehlovou část s proudovou dráhou pro vstřikovaný vzduch, jehlovou část s odtahovou proudovou dráhou, zdroj tlakového vzduchu pro přívod vzduchu do proudové dráhy vstřikovaného vzduchu jehlové části a inhalační otvor propojený s odtahovou proudovou dráhou uvedené jehlové části,

a konstruovaný tak, aby se uzávěr uvedené nádoby propíchl jehlovou částí a tím propojil proudovou dráhu vstřikovaného vzduchu a odtahovou proudovou dráhu s vnitřkem nádoby a vzduch byl pomocí zdroje tlakového vzduchu vstřikován do nádoby z proudové dráhy vstřikovaného vzduchu a nárazem vstřikovaného vzduchu se mikronizovala lyofilizovaná kompozice na jemné částice a vzniklé jemné částice se odtahovaly inhalačním otvorem přes odtahovou proudovou dráhu.

23. Inhalátor suchého prášku pro transpulmonální podání podle nároku 21, v y z n a č u j í c í s e t í m, že jde o přístroj používaný pro rozmělnění na jemné částice lyofilizované kompozice umístěné v nepráškové formě v nádobě a podávání získaných jemných částic uživateli inhalace,

obsahující jehlovou část s nasávací proudovou dráhou, jehlovou část s proudovou dráhou pro přívod vzduchu a inhalační otvor propojený s nasávací proudovou dráhou,

a vyznačující se tím, že je konstruován tak, že po propíchnutí uzávěru nádoby jehlovou částí je vzduch obsažený v nádobě inhalován inhalačním otvorem inhalačním tlakem uživatele a současně je přiváděn venkovní vzduch do nádoby, jež je nyní pod negativním tlakem, proudovou dráhou pro přívod vzduchu a v důsledku toho se lyofilizovaná kompozice dezintegruje na jemné částice nárazem vstřikovaného vzduchu a vzniklé částice se inhalačním otvorem odtahují přes nasávací proudovou dráhu.

24. Inhalátor suchého prášku pro transpulmonální podání podle nároku 23, v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedená

proudová dráha pro vstřikování vzduchu a uvedená odtahová proudová dráha jsou vytvořeny v jediné jehlové části.

25. Inhalátor suchého prášku pro transpulmonální podání podle nároku 24, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje:

upínací část pro upevnění nádoby uzavřené uzávěrem a obsahující lyofilizovanou kompozici v nepráškové koláčové formě, jež se nárazem vzduchu mikronizuje na jemné částice,

zařízení pro provedení vzduchového nárazu na uvedenou lyofilizovanou kompozici v uvedené nádobě a pro vysávání uvedené lyofilizované kompozice v práškové formě v podobě jemných částic vzniklých nárazem vzduchu z uvedené nádoby,

jehlovou část s nasávací proudovou dráhou pro vysávání uvedené lyofilizované kompozice z uvedené nádoby a s proudovou dráhou pro přívod venkovního vzduchu do uvedené nádoby,

nasávací otvor propojený s uvedenou nasávací proudovou dráhou uvedené jehlové části,

vodící část pro vedení uvedené upínací části v osovém směru uvedené jehlové části,

ovládací část upínacího zařízení s mechanickým zařízením, která má za úkol posunout uvedenou nádobu upevněnou upínacím zařízením dopředu proti hrotu jehly uvedené jehlové části a propíchnout tímto hrotem uzávěr nádoby, a posunout nádobu od uvedeného hrotu jehly dozadu, a tím zbavit uzávěr nádoby uvedeného hrotu jehly, a ovladač ovládající mechanickou část, který je konstruován tak, aby uvedený ovládací člen mohl být manipulován s vynaložením menší síly než je síla, kterou potřebuje mechanické zařízení pro propíchnutí uzávěru nádoby uvedenou jehlovou částí,

a pouzdro poskytující podporu uvedené jehlové části a obsahující uvedený nasávací otvor, uvedenou vodící část a uvedenou ovládací část upínacího zařízení,

a konstruovaný tak, aby se po propíchnutí uvedeného uzávěru uvedenou jehlovou částí za účelem propojení nasávací proudové dráhy a proudové dráhy pro přívod vzduchu uvedené

jehlové části s vnitřkem uvedené nádoby a umístění konce proudové dráhy pro přívod vzduchu k uvedené lyofilizované kompozici, vzduch z uvedené nádoby účinkem nasávacího tlaku uživatele nasával uvedeným nasávacím otvorem a tím se venkovní vzduch přinutil proudit do uvedené nádoby proudovou dráhou pro přívod vzduchu s následným nárazem vzduchu na lyofilizovanou kompozici v uvedené nádobě.

26. Způsob přípravy suchého práškového preparátu pro transpulmonální podání, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje:

přivedení vzduchu do nádoby, aby udělil lyofilizované kompozici vzduchový náraz při rychlosti vzduchu nejméně 1 m/s a průtoku nejméně 17 ml/s s využitím přístroje schopného udělit uvedený vzduchový náraz lyofilizované kompozici v nádobě,

čímž se lyofilizovaná kompozice mikronizuje na jemné částice se středním průměrem částice 10 mikrometrů nebo méně nebo na frakci jemných částic v množství 10 % nebo více;

lyofilizovanou kompozici obsahující jedinou dávku aktivní složky a s následujícími vlastnostmi:

(i) má nepráškovou formu koláče,

(ii) má dezintegrační index 0,015 nebo více a

(iii) je vzduchovým nárazem mikronizována na jemné částice se středním průměrem částice 10 mikrometrů nebo méně nebo na frakci jemných částic v množství 10 % nebo více.

27. Způsob přípravy suchého práškového preparátu pro transpulmonální podání podle nároku 26, v y z n a č u j í c í s e t í m, že připravené jemné částice mají střední průměr částice 5 mikrometrů nebo méně nebo frakci jemných částic v množství 20 % nebo více.

28. Způsob přípravy suchého práškového preparátu pro transpulmonální podání podle nároku 26, v y z n a č u j í c í s e t í m, že dezintegrační index lyofilizované kompozice je 0,02 nebo více.

29. Způsob přípravy suchého práškového preparátu pro transpulmonální podání podle nároku 26, v y z n a č u j í c í s e t í m, že lyofilizovaná kompozice obsahuje jako aktivní složku syntetické nízkomolekulární léčivo.

30. Způsob přípravy suchého práškového preparátu pro transpulmonální podání podle nároku 26, v y z n a č u j í c í s e t í m, že lyofilizovaná kompozice obsahuje jako aktivní složku vysokomolekulární léčivo.

31. Způsob přípravy suchého práškového preparátu pro transpulmonální podání podle nároku 26, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se provádí s použitím přístroje obsahujícího zařízení schopné provést vzduchový náraz na lyofilizovanou kompozici v nádobě při rychlosti vzduchu nejméně 2 m/s a průtoku nejméně 17 ml/s a přivést vzduch pro vzduchový náraz do nádoby obsahující lyofilizovanou kompozici.

32. Způsob přípravy suchého práškového preparátu pro transpulmonální podání podle nároku 26, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se provádí s použitím přístroje obsahujícího zařízení schopné provést vzduchový náraz na lyofilizovanou kompozici v nádobě při rychlosti vzduchu nejméně 1 m/s a průtoku nejméně 20 ml/s a přivést vzduch pro vzduchový náraz do nádoby obsahující lyofilizovanou kompozici.

33. Způsob přípravy suchého práškového preparátu pro transpulmonální podání podle nároku 26, v y z n a č u j í c í s e t í m, že je charakterizován mikronizací lyofilizované kompozice na jemné částice za použití jako příslušného přístroje inhalátoru suchého prášku podle nároků 22 nebo 23.

34. Způsob přípravy suchého práškového preparátu pro transpulmonální podání podle nároku 26, v y z n a č u j í c í

s e t í m, že zahrnuje:

přivedení vzduchu do nádoby za účelem vzduchového nárazu na lyofilizovanou kompozici při rychlosti vzduchu v rozmezí 1 m/s až 300 m/s a průtoku v rozmezí 17 ml/s až 15 l/s za použití přístroje schopného provést uvedený náraz vzduchu na lyofilizovanou kompozici v nádobě,

tím i provedení mikronizace uvedené lyofilizované kompozice na jemné částice se středním průměrem 10 mikrometrů nebo méně nebo na frakci jemných částic v množství 10 % nebo více,

lyofilizovanou kompozici obsahující jedinou dávku aktivní složky a s následujícími vlastnostmi:

- (i) má nepráškovou formu koláče,
- (ii) má dezintegrační index v rozmezí 0,015 až 1,5 a
- (iii) mikronizuje se na jemné částice se středním průměrem částice 10 mikrometrů nebo méně nebo na frakci jemných částic v množství 10 % nebo více účinkem nárazu vzduchu.

35. Způsob transpulmonálního podání, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje:

mikronizaci lyofilizované kompozice na jemné částice se středním průměrem částice 10 mikrometrů nebo méně nebo na frakci jemných částic v množství 10 % nebo více nárazem vzduchu při rychlosti nejméně 1 m/s a průtoku nejméně 17 ml/s na povrch lyofilizované kompozice současně s užitím a

podání vzniklého prášku jemných částic uživateli inhalací; lyofilizovanou kompozici obsahující jedinou dávku aktivní složky a s následujícími vlastnostmi:

- (i) má nepráškovou formu koláče,
- (ii) má dezintegrační index 0,015 nebo více a
- (iii) je vzduchovým nárazem mikronizována na jemné částice se středním průměrem částice 10 mikrometrů nebo méně nebo na frakci jemných částic v množství 10 % nebo více.

36. Způsob transpulmonálního podání podle nároku 35, v y z n a č u j í c í s e t í m, že je při něm lyofilizovaná

kompozice uložena v nádobě a jemnozrnný prášek se připraví pomocí přístroje obsahujícího zařízení schopné udělit vzduchový náraz na lyofilizovanou kompozici v nádobě a zařízení pro odtažení lyofilizované kompozice v podobě jemnozrnného prášku z nádoby.

37. Způsob transpulmonálního podání podle nároku 36, v y z n a č u j í c í s e t í m, že je při něm dezintegrační index lyofilizované kompozice 0,02 nebo více.

38. Způsob transpulmonálního podání podle nároku 36, v y z n a č u j í c í s e t í m, že při něm vzduchový náraz (iii) provádí vzduch, který má rychlost nejméně 2 m/s a průtokovou rychlost nejméně 17 ml/s.

39. Způsob transpulmonálního podání podle nároku 36, v y z n a č u j í c í s e t í m, že při něm vzduchový náraz (iii) provádí vzduch, který má rychlost nejméně 1 m/s a průtokovou rychlost nejméně 20 ml/s.

40. Způsob transpulmonálního podání podle nároku 36, v y z n a č u j í c í s e t í m, že při něm lyofilizovaná kompozice obsahuje syntetické nízkomolekulární léčivo jako aktivní složku.

41. Způsob transpulmonálního podání podle nároku 36, v y z n a č u j í c í s e t í m, že při něm lyofilizovaná kompozice obsahuje vysokomolekulární léčivo jako aktivní složku.

42. Způsob transpulmonálního podání podle nároku 36, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se při něm jako přístroj používá inhalátor suchého prášku podle nároku 22 nebo 23.

43. Způsob transpulmonálního podání podle nároku 36, v y z n a č u j í c í s e t í m, že při něm má lyofilizovaná

kompozice následující vlastnosti:

- (i) má nepráškovou formu koláče,
 - (ii) má dezintegrační index v rozmezí 0,015 až 1,5 a
 - (iii) je vzduchovým nárazem mikronizována na jemné částice se středním průměrem částice 10 mikrometrů nebo méně nebo na frakci jemných částic v množství 10 % nebo více při rychlosti vzduchu v rozmezí 1 m/s až 300 m/s a průtoku vzduchu v rozmezí 17 ml/s až 15 l/s,
- a jemné částice se připraví pomocí přístroje, který má zařízení pro provedení uvedeného vzduchového nárazu na lyofilizovanou kompozici v nádobě a zařízení pro odtažení výsledné lyofilizované kompozice v podobě jemnozrného prášku ven z nádoby.

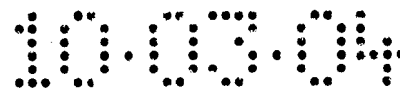
44. Použití lyofilizované kompozice pro transpulmonální podání inhalací, kde lyofilizovaná kompozice obsahuje jedinou dávku aktivní složky a má následující vlastnosti:

- (i) má nepráškovou formu koláče,
- (ii) má dezintegrační index 0,015 nebo více a
- (iii) je vzduchovým nárazem při rychlosti vzduchu nejméně 1 m/s a průtokové rychlosti vzduchu nejméně 17 ml/s mikronizována na jemné částice se středním průměrem částice 10 mikrometrů nebo méně nebo na frakci jemných částic v množství 10 % nebo více

a použita pro mikronizaci na jemné částice s uvedeným středním průměrem částice nebo s uvedenou frakcí jemných částic.

45. Použití lyofilizované kompozice pro transpulmonální podání podle nároku 44, kde lyofilizovaná kompozice je uložena v nádobě a jemnozrný prášek se připraví pomocí přístroje obsahujícího zařízení schopné udělit vzduchový náraz na lyofilizovanou kompozici v nádobě a zařízení na odtažení lyofilizované kompozice v podobě jemnozrného prášku z nádoby.

46. Použití lyofilizované kompozice pro transpulmonální



podání podle nároku 45, kde dezintegrační index lyofilizované kompozice je 0,02 nebo více.

47. Použití lyofilizované kompozice pro transpulmonální podání podle nároku 45, kde lyofilizovaná kompozice je mikronizována na jemné částice se středním průměrem částice 10 mikrometrů nebo méně nebo na frakci jemných částic v množství 10 % nebo více vzduchovým nárazem při rychlosti nejméně 2 m/s a při průtokové rychlosti nejméně 17 ml/s.

48. Použití lyofilizované kompozice pro transpulmonální podání podle nároku 45, kde lyofilizovaná kompozice je mikronizována na jemné částice se středním průměrem částice 10 mikrometrů nebo méně nebo na frakci jemných částic v množství 10 % nebo více vzduchovým nárazem při rychlosti nejméně 1 m/s a průtokové rychlosti nejméně 20 ml/s.

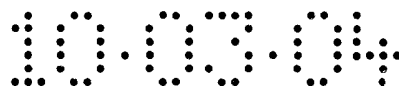
49. Použití lyofilizované kompozice pro transpulmonální podání podle nároku 45, kde lyofilizovaná kompozice je mikronizována na jemné částice se středním průměrem částice 5 mikrometrů nebo méně nebo na frakci jemných částic v množství 20 % nebo více účinkem nárazu vzduchu.

50. Použití lyofilizované kompozice pro transpulmonální podání podle nároku 45, kde lyofilizovaná kompozice obsahuje syntetické nízkomolekulární léčivo jako aktivní složku.

51. Použití lyofilizované kompozice pro transpulmonální podání podle nároku 45, kde lyofilizovaná kompozice obsahuje vysokomolekulární léčivo jako aktivní složku.

52. Použití lyofilizované kompozice pro transpulmonální podání podle nároku 45, kde jako přístroj se používá inhalátor suchého prášku podle nároků 22 nebo 23.

53. Použití lyofilizované kompozice pro transpulmonální



podání podle nároku 45, kde lyofilizovaná kompozice má následující vlastnosti:

- (i) má nepráškovou formu koláče,
- (ii) má dezintegrační index v rozmezí 0,015 až 1,5 a
- (iii) je vzduchovým nárazem mikronizována na jemné částice se středním průměrem částice 10 mikrometrů nebo méně nebo na frakci jemných částic v množství 10 % nebo více při rychlosti vzduchu v rozmezí 1 m/s až 300 m/s a průtoku vzduchu v rozmezí 17 ml/s až 15 l/s,

přičemž se jemné částice připraví pomocí přístroje, který má zařízení pro provedení uvedeného vzduchového nárazu na lyofilizovanou kompozici v nádobě a zařízení pro odtažení výsledné lyofilizované kompozice v podobě jemnozrnného prášku ven z nádoby.

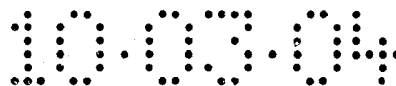
54. Použití lyofilizované kompozice pro přípravu suchého práškovaného preparátu pro transpulmonální podání inhalací, kde lyofilizovaná kompozice má následující vlastnosti:

- (i) má nepráškovou formu koláče,
- (ii) má dezintegrační index 0,015 nebo více a
- (iii) je vzduchovým nárazem při rychlosti vzduchu nejméně 1 m/s a průtokové rychlosti vzduchu nejméně 17 ml/s mikronizována na jemné částice se středním průměrem částice 10 mikrometrů nebo méně nebo na frakci jemných částic v množství 10 % nebo více

a je použita pro mikronizaci na jemné částice uvedeného středního průměru nebo uvedenou frakci jemných částic současně s užitím.

55. Použití lyofilizované kompozice pro přípravu suchého práškovaného preparátu pro transpulmonální podání podle nároku 54, kde dezintegrační index lyofilizované kompozice je 0,02 nebo více.

56. Použití lyofilizované kompozice pro přípravu suchého práškovaného preparátu pro transpulmonální podání podle nároku



54, kde lyofilizovaná kompozice je mikronizována na jemné částice se středním průměrem částice 10 mikrometrů nebo méně nebo na frakci jemných částic v množství 10 % nebo více vzduchovým nárazem při rychlosti nejméně 2 m/s a průtokové rychlosti nejméně 17 ml/s.

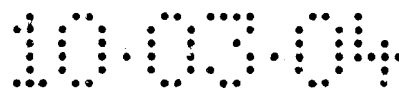
57. Použití lyofilizované kompozice pro přípravu suchého práškovaného preparátu pro transpulmonální podání podle nároku 54, v kde lyofilizovaná kompozice je mikronizována na jemné částice se středním průměrem částice 10 mikrometrů nebo méně nebo na frakci jemných částic v množství 10 % nebo více vzduchovým nárazem při rychlosti nejméně 1 m/s a průtokové rychlosti nejméně 20 ml/s.

58. Použití lyofilizované kompozice pro přípravu suchého práškovaného preparátu pro transpulmonální podání podle nároku 54, kde lyofilizovaná kompozice je mikronizována na jemné částice se středním průměrem částice 5 mikrometrů nebo méně nebo na frakci jemných částic v množství 20 % nebo více účinkem nárazu vzduchu.

59. Použití lyofilizované kompozice pro přípravu suchého práškovaného preparátu pro transpulmonální podání podle nároku 54, kde lyofilizovaná kompozice obsahuje syntetické nízkomolekulární léčivo jako aktivní složku.

60. Použití lyofilizované kompozice pro přípravu suchého práškovaného preparátu pro transpulmonální podání podle nároku 54, kde lyofilizovaná kompozice obsahuje vysokomolekulární léčivo jako aktivní složku.

61. Použití lyofilizované kompozice pro přípravu suchého práškovaného preparátu pro transpulmonální podání podle nároku 54, kde lyofilizovaná kompozice je uložena v nádobě a jemnozrnný prášek se připraví pomocí přístroje obsahujícího zařízení schopné udělit vzduchový náraz na lyofilizovanou



kompozici v nádobě a zařízení na odtažení lyofilizované kompozice v podobě jemnozrnného prášku z nádoby.

62. Použití lyofilizované kompozice pro přípravu suchého práškovaného preparátu pro transpulmonální podání podle nároku 61, kde se jako přístroje používá inhalátor suchého prášku podle nároků 22 nebo 23.

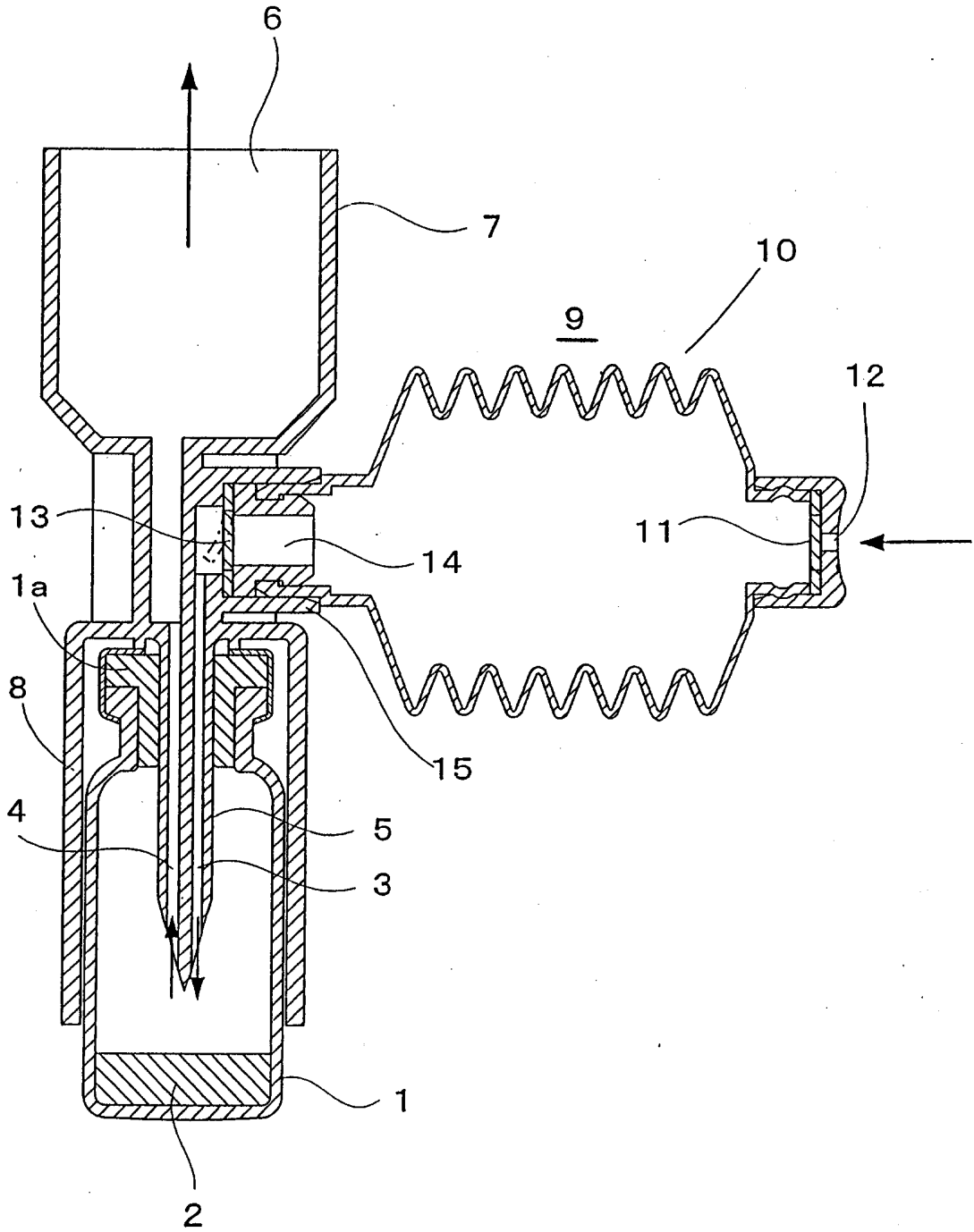
63. Použití lyofilizované kompozice pro přípravu suchého práškovaného preparátu pro transpulmonální podání podle nároku 54, kde lyofilizovaná kompozice má následující vlastnosti:

- (i) má nepráškovou formu koláče,
- (ii) má dezintegrační index v rozmezí 0,015 až 1,5 a
- (iii) je vzduchovým nárazem mikronizována na jemné částice se středním průměrem částice 10 mikrometrů nebo méně nebo na frakci jemných částic v množství 10 % nebo více při rychlosti vzduchu v rozmezí 1 m/s až 300 m/s a průtoku vzduchu v rozmezí 17 ml/s až 15 l/s.

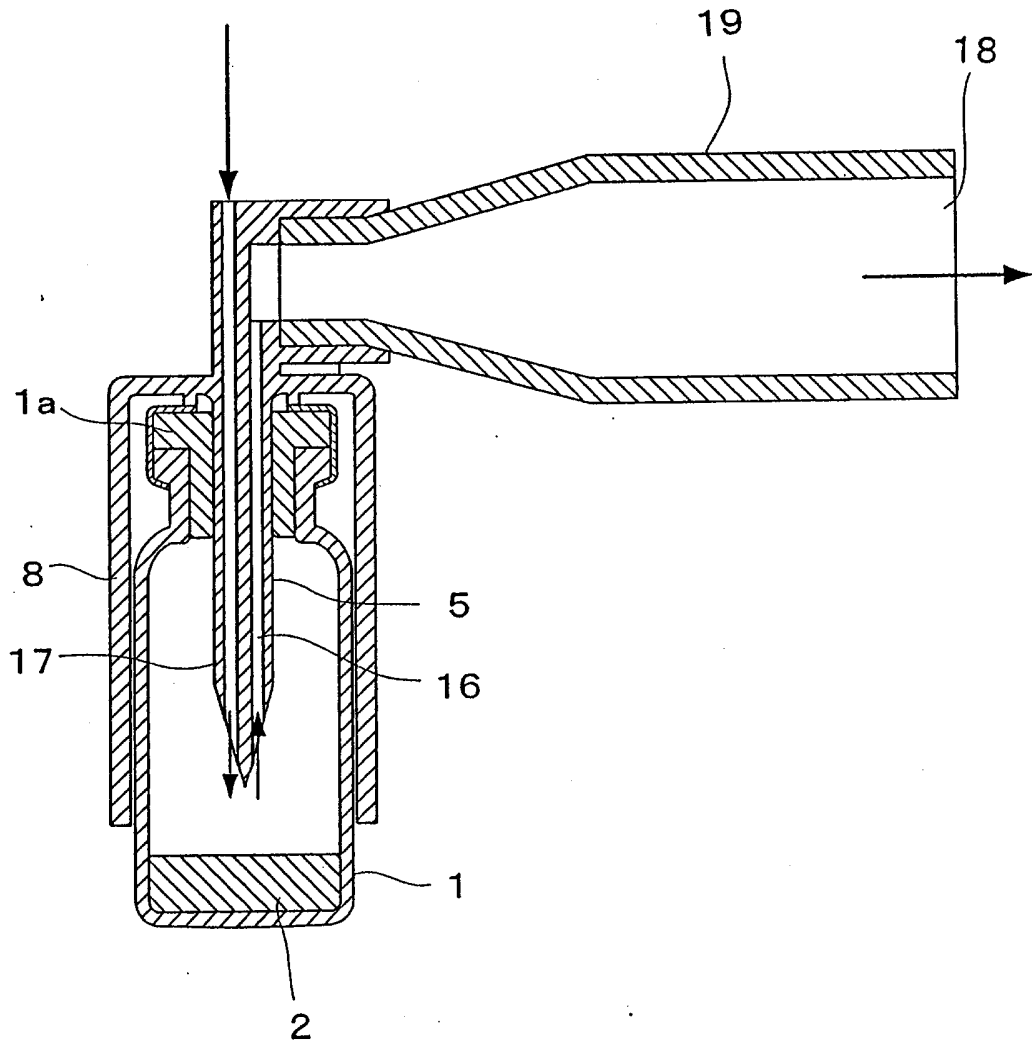
10.03.04

04-747 70

1/16
FIG. 1



2/16
FIG. 2



3/16
FIG. 3

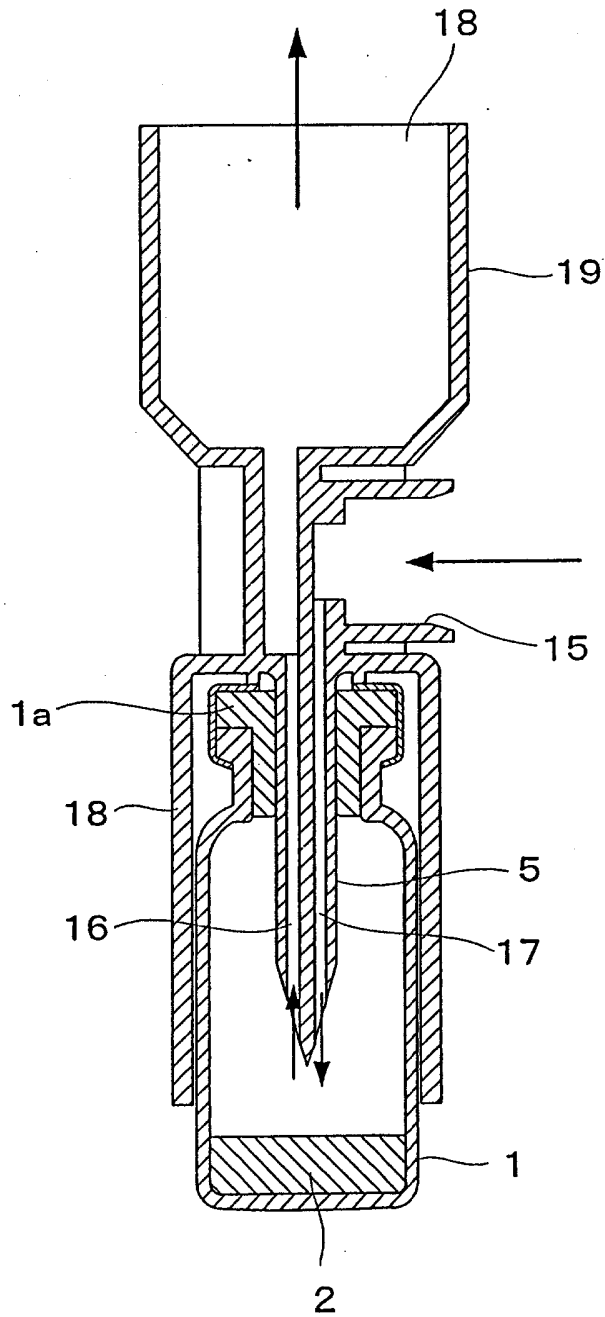
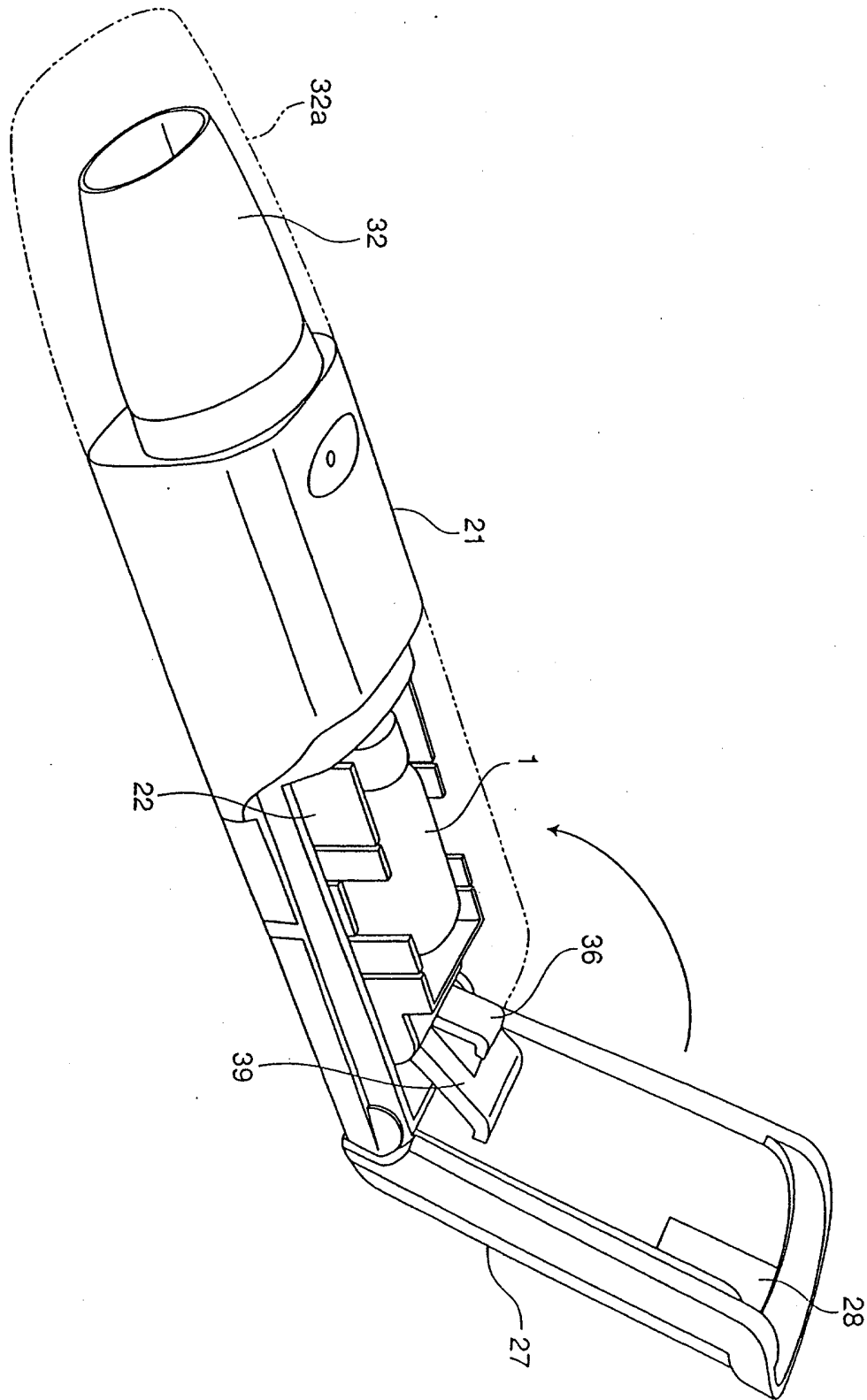
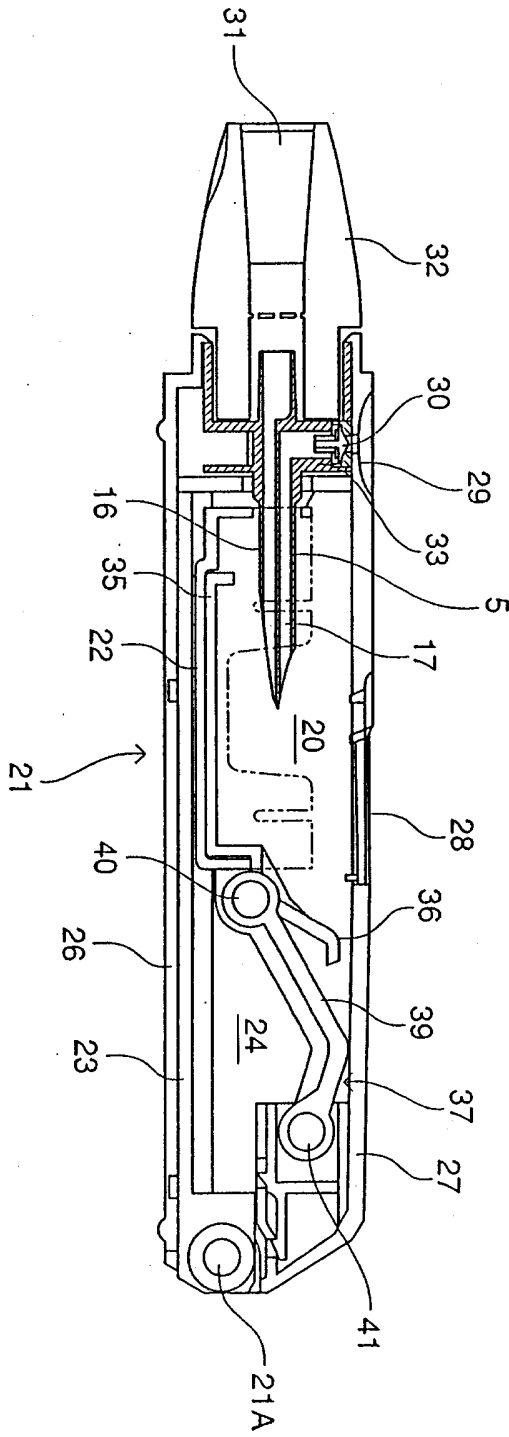


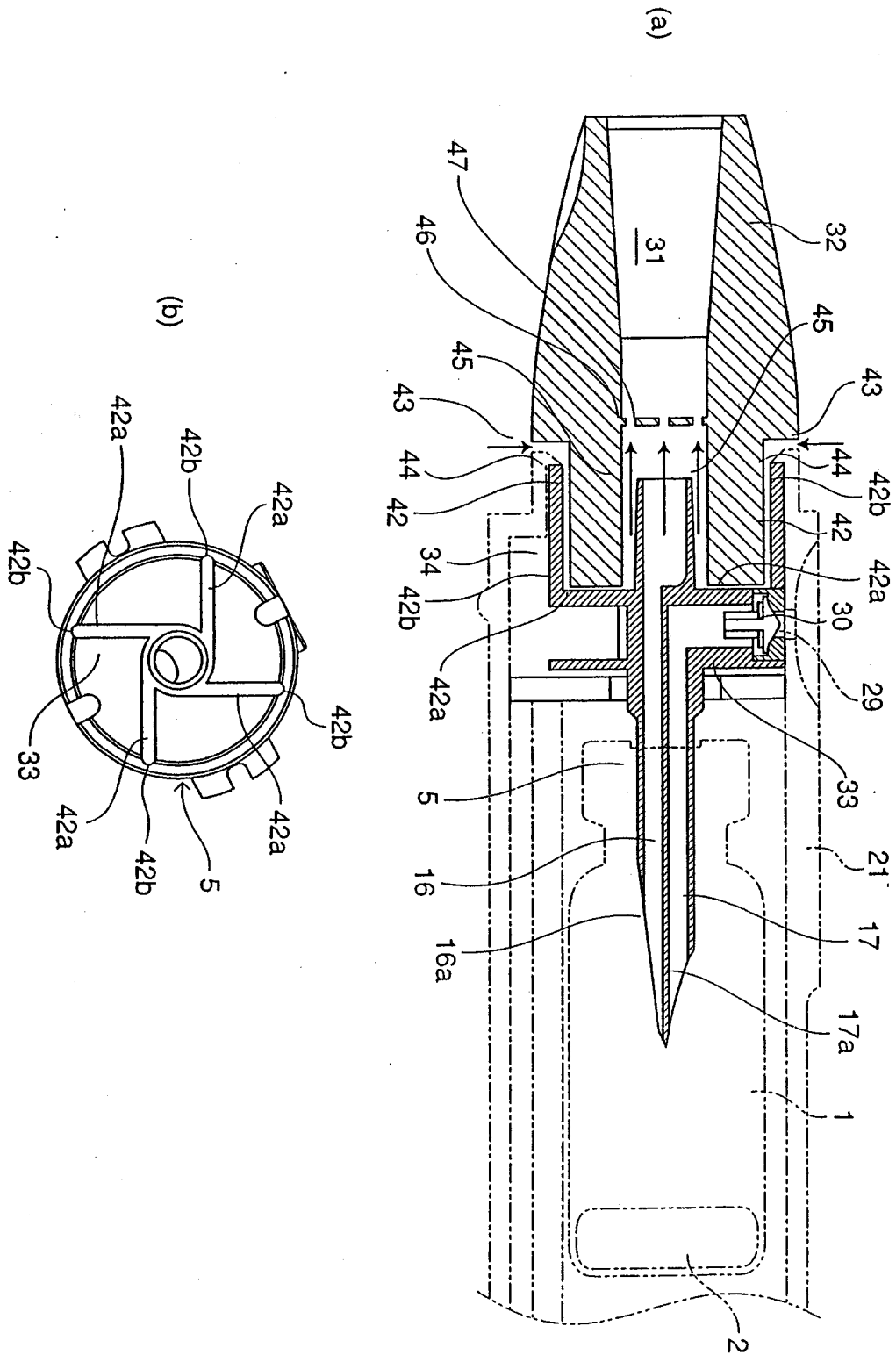
FIG. 4



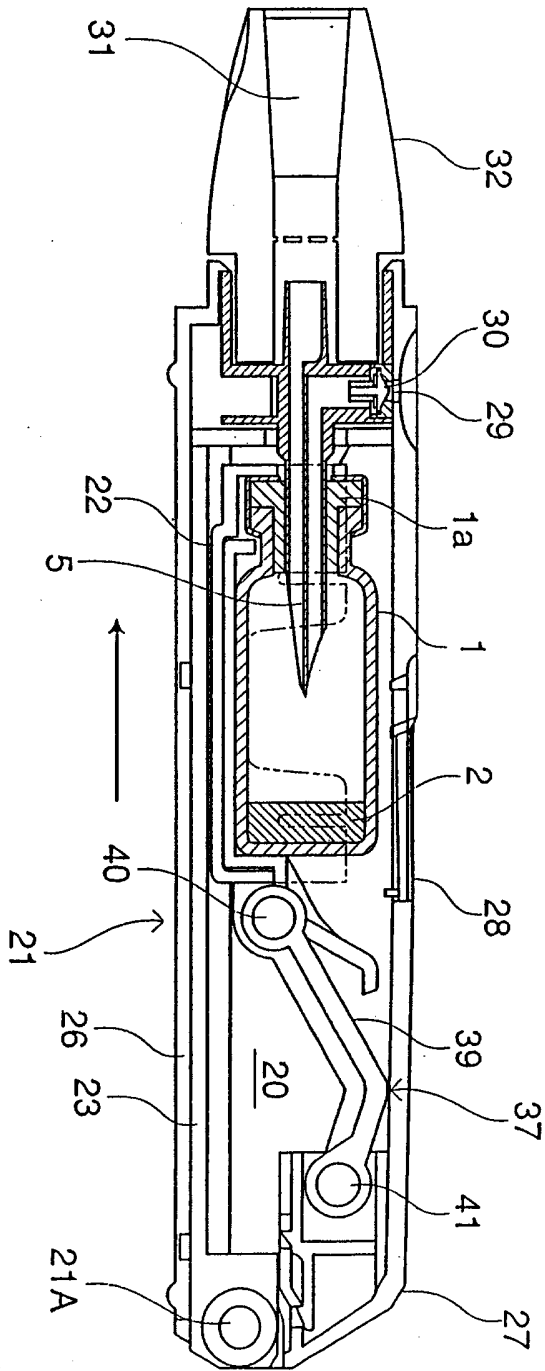
5/16
FIG. 5



6/16
FIG. 6

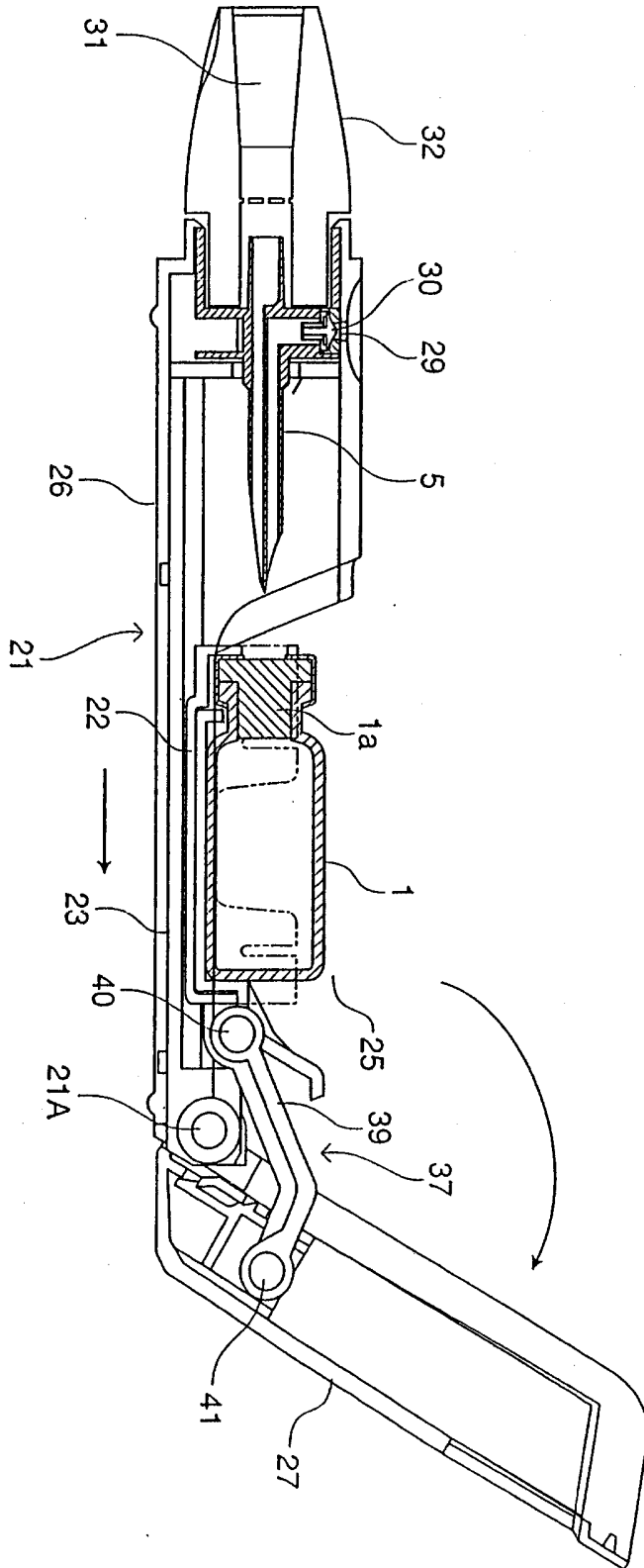


8/16
FIG. 8

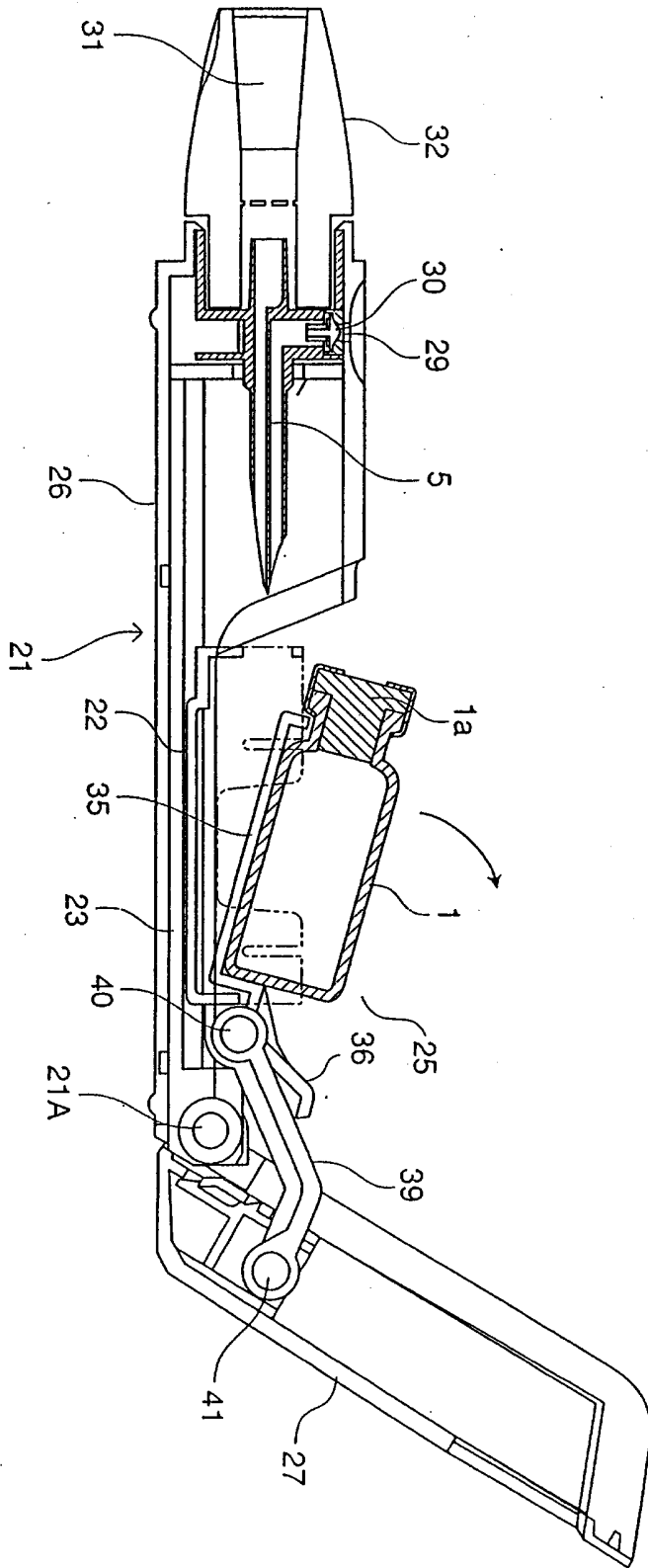


10.03.04

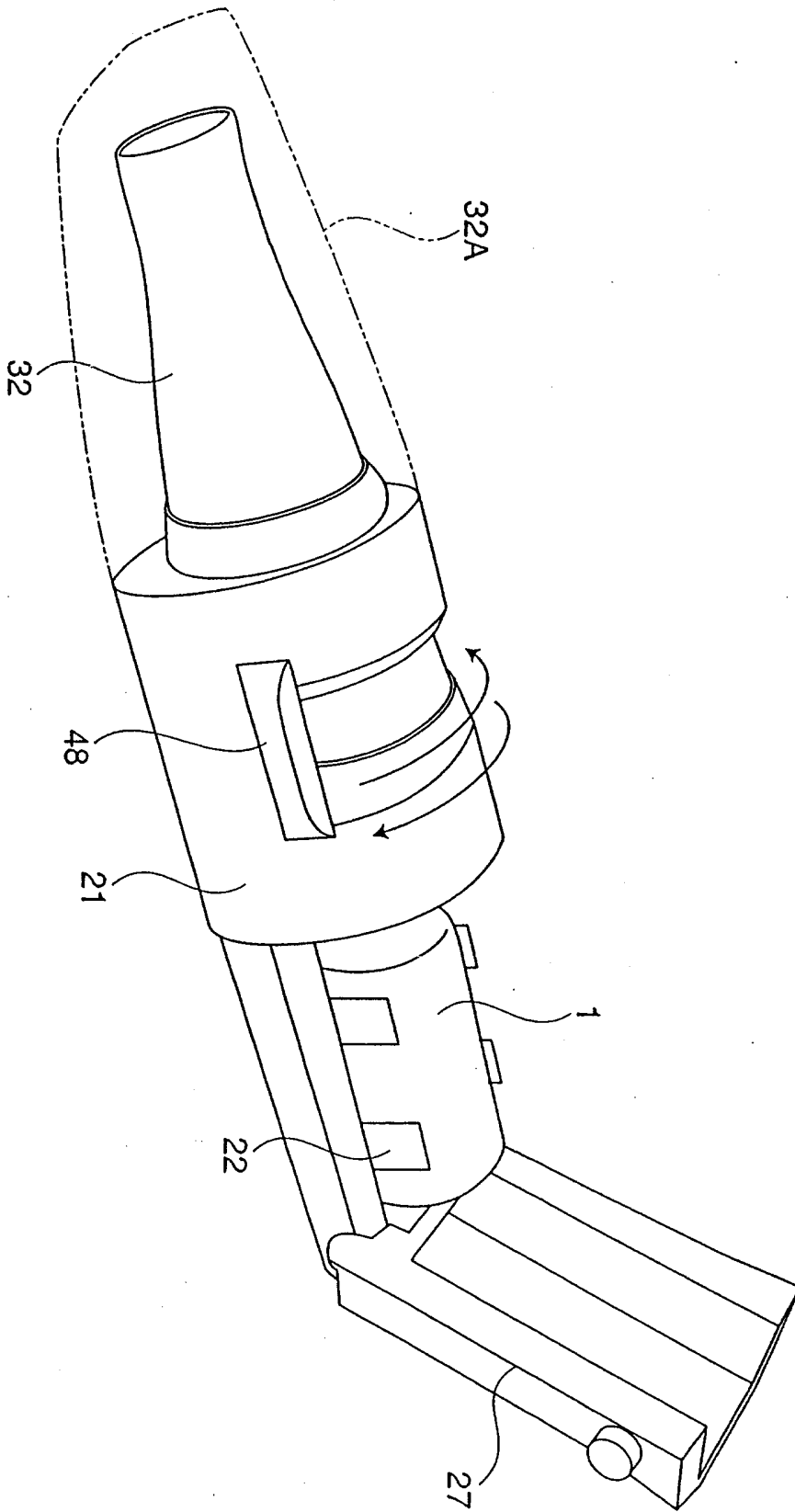
9/16
FIG. 9



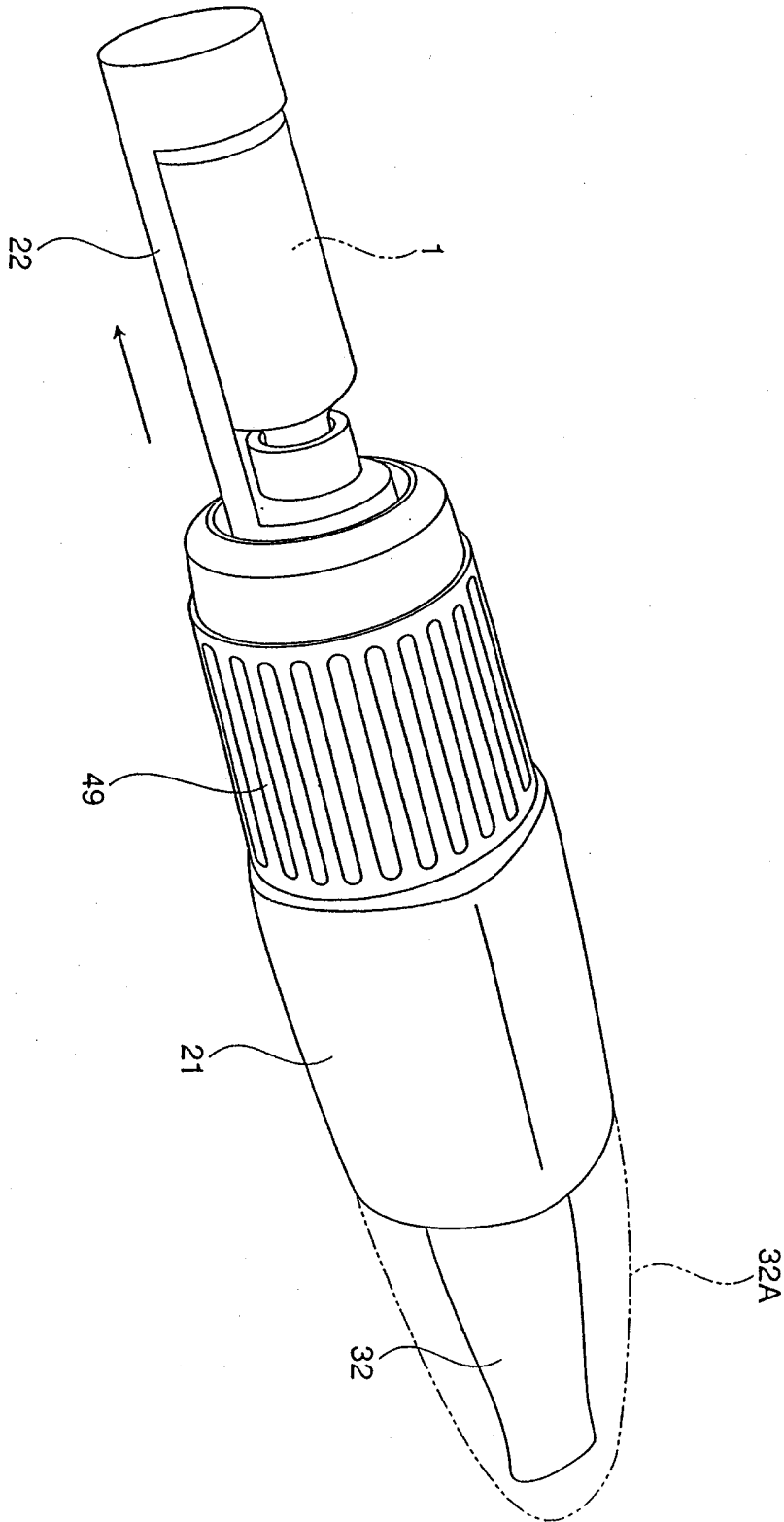
10/16
FIG. 10



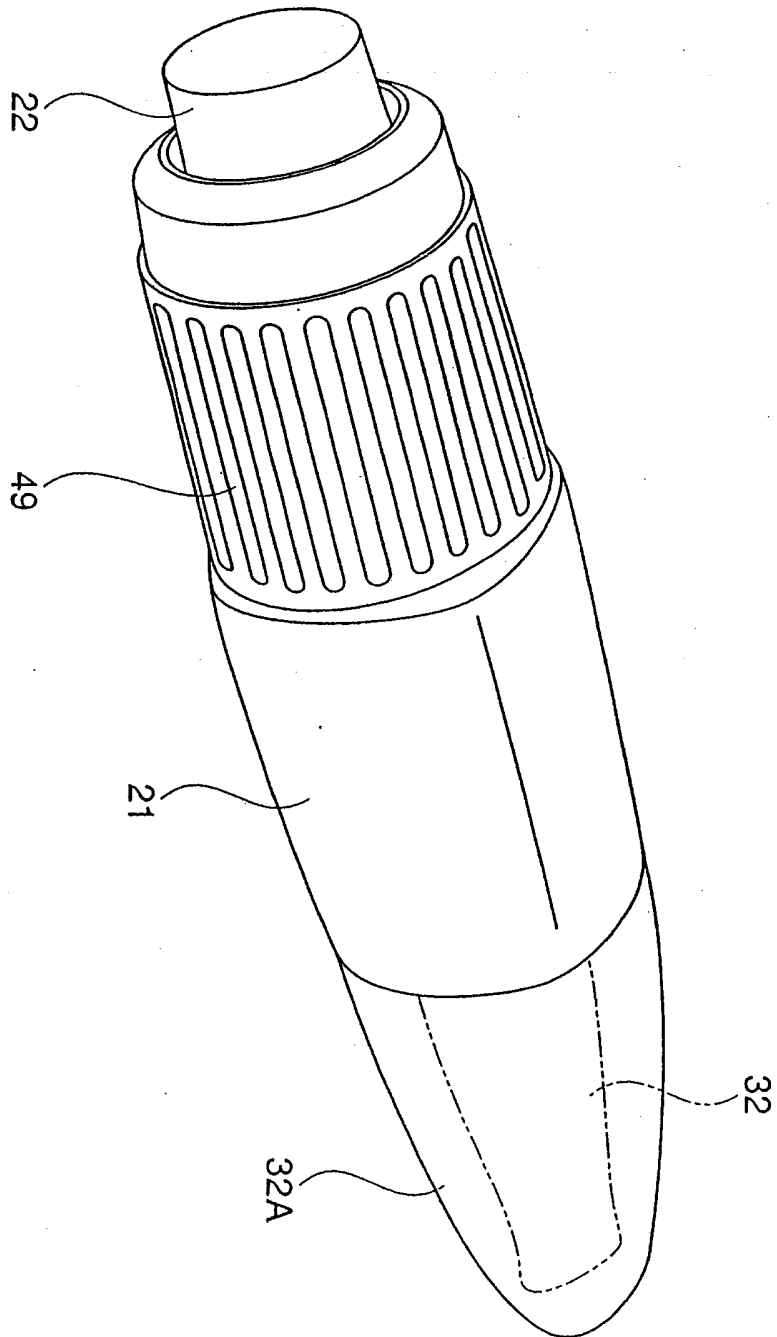
11/16
FIG. 11



12/16
FIG. 12



13/16
FIG. 13



10.03.04

14/16
FIG. 14

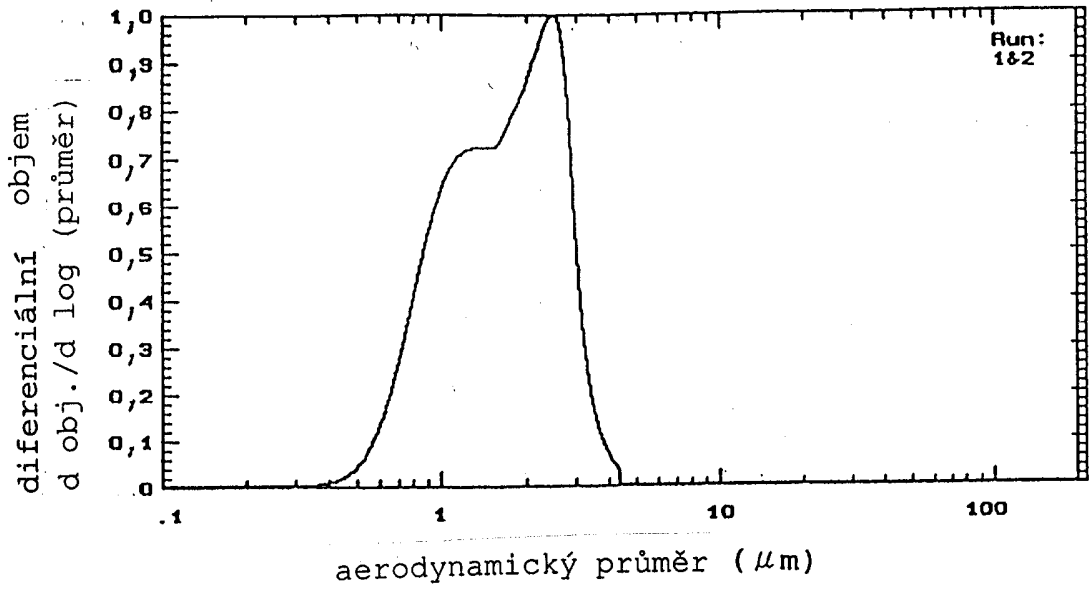
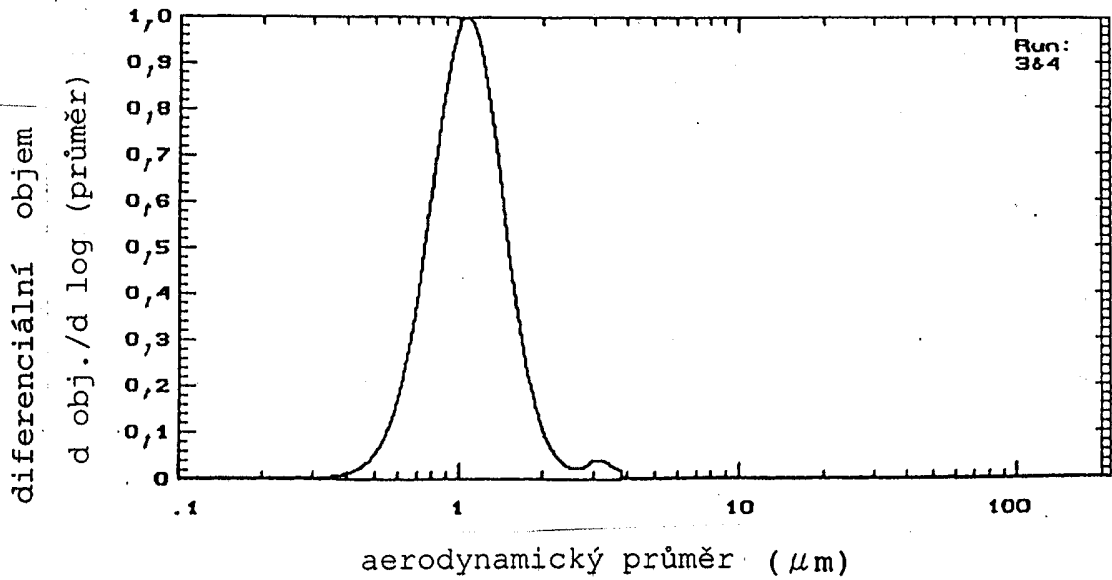


FIG. 15



10.03.04

15/16

FIG. 16

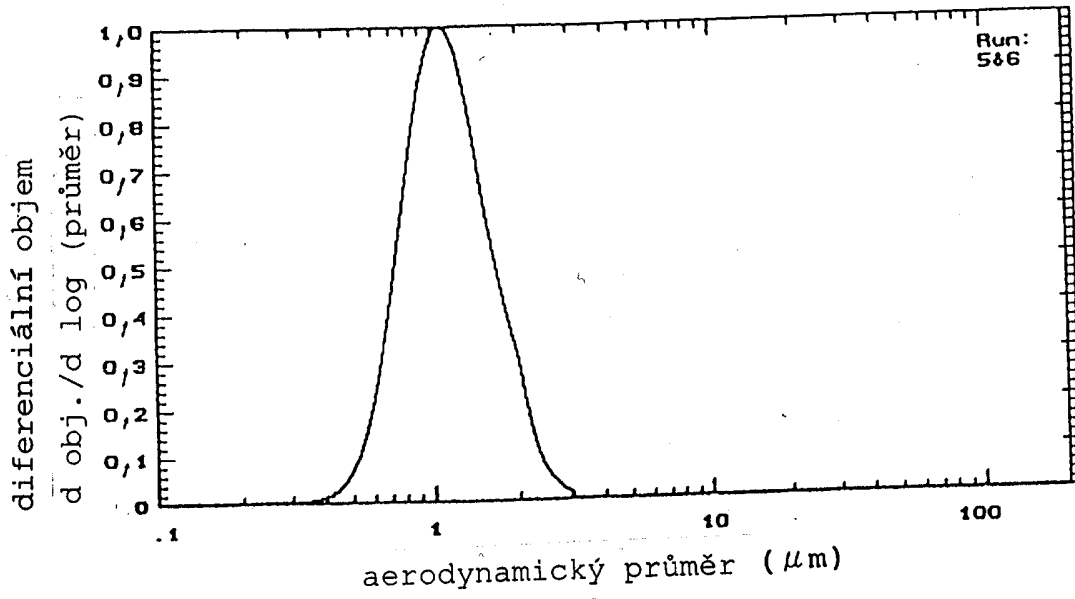
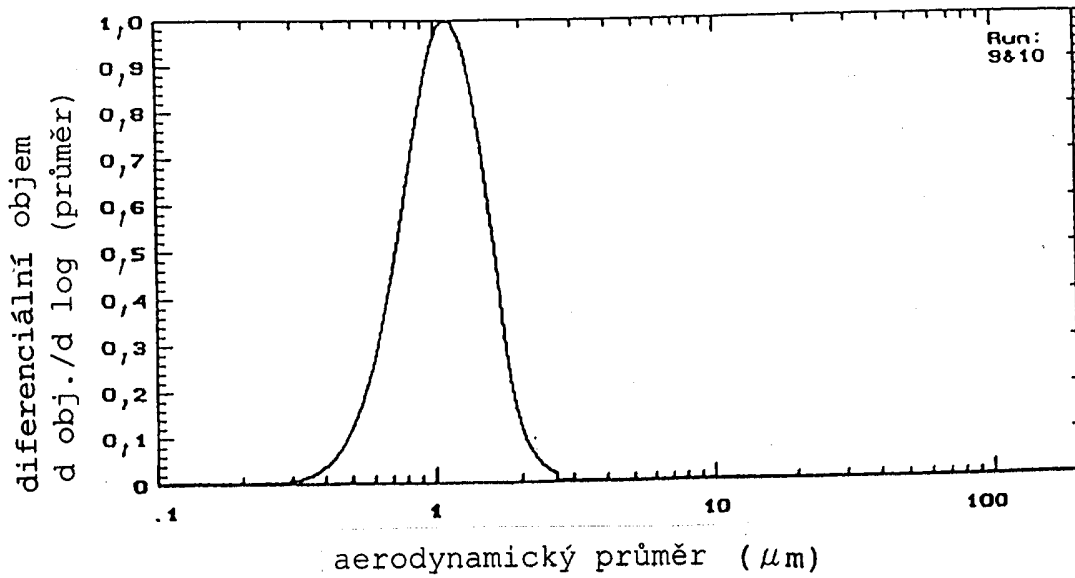


FIG. 17



10.03.04

16/16
FIG. 18

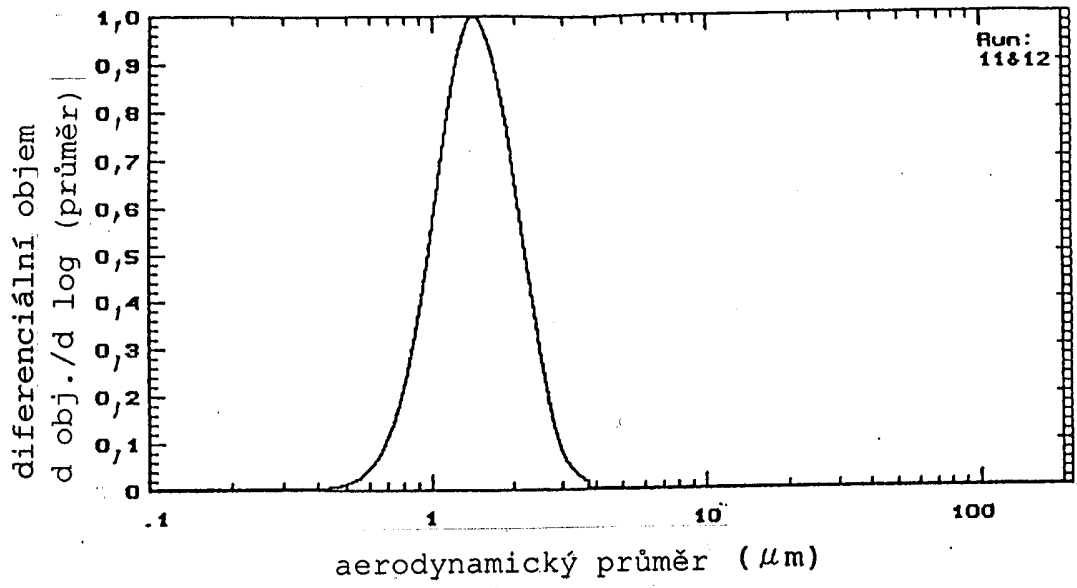


FIG. 19

