



C (45) Patenttihakemus
Patent beviljat 11 03 1988
(51) Kv.1k.5 - Int.cl.5

C 09K 3/30, A 61K 7/00, 9/12, 9/127,
A 01N 25/06, B 65D 83/14

SUOMI-FINLAND

(FI)

**Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen**

(21) Patenttihakemus - Patentansökning 860518
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag 05.02.86
(24) Alkuperäisyys - Löpdrag 05.02.86
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig 06.08.86
(44) Nähtäväsipanon ja kuul.julkaisun pvm. -
Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad 31.01.92
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet

05.02.85 GB 8502892 P

(71) Hakija - Sökande

1. Sterwin A.G., Zeughausgasse 9, Zug, Switzerland, (CH)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. McGurk, John Gerard, 76 Chapel Lands, Alnwick, Northumberland, United Kingdom, (GB)

(74) Asiamies - Ombud: Oy Kolster Ab

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

**Menetelmä liposomeja sisältävän aerosolisumutteen valmistamiseksi, siinä käytettävä
pakkaus ja koostumuksen käyttö pakkauksessa
Förfarande för framställning av en aerosolspray som innehåller liposomer, därvid använd
förpackning och användning av en komposition i förpackningen**

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

FI A 843223 (A 61K 9/12) (PL 2 § 2 mom. 2. ja/och 3. virke), US A 4394372 (A 61K 45/02)

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksintö koskee menetelmää liposomien valmistamiseksi valmistamalla lipidikomponentista liuos orgaaniseen liuottimeen ja yhdistämällä näin saatu liuos toiseen komponenttiin, joka sisältää vetä, jolloin saadaan yhdistetyn materiaalin varasto usean annoksen systeeminä. Kun osa yhdistelmästä muodostetusta seoksesta johdetaan paineen alaisena suuttimen läpi, saadaan aerosolisumutetta, joka sisältää liposomeja. Yhdistelmässä voi olla mukana aktiivista ainetta, joka on biologisesti aktiivista ja/tai käyttökelpoista hoidettaessa tai käsiteltäessä ihmisen tai eläimen kehoa tai kasveja.

Keksintö koskee myös pakkausta, joka sisältää ainakin ensimmäisen kammion, joka sisältää kyseistä yhdistelmää. Lisäksi ensimmäinen kammio ja/tai toinen kammio sisältää ainakin yhtä ponneainetta, ja pakkaus sisältää systeemin, jonka avulla yhdistelmää voidaan johtaa ulos suuttimen kautta. Eräessä muunnoksessa pakkaus sisältää ainakin ensimmäisen kammion, jossa on lipidikomponentin liuosta orgaanisessa liuottimeessa, ja systeemin, jonka avulla vesipitoinen komponentti voidaan syöttää kammioon. Lisäksi keksintö koskee koostumusta, joka on tarkoitettu käytettäväksi valmistettaessa useita yksikköannoksia, jotka sisältävät liposomeja, perustuen kyseisen lipidin ja vesipitoisten komponenttien seokseen.

Uppfinningen avser ett förfarande för framställning av liposomer genom framställning av en lösning av en lipid-komponent i ett organiskt lösningsmedel och kombinerande av den sålunda bildade lösningen med en andra komponent, vilken omfattar vatten, för bildande av en reservoar av kombinerat material i form av ett multipeldossystem. Då en av en del av kombinationen bildad intim blandning under tryck leds genom ett munstycke, erhålls en aerosolspray som innehåller liposomer. Kombinationen kan inkludera ett aktivt material, vilket är biologiskt aktivt och/eller användbart vid behandling eller skötseln av människo- eller djurkroppar eller av växter.

Uppfinningen avser även en förpackning, vilken innehåller åtminstone en första kammare med den nämnda kombinationen. Dessutom innehåller den första kammaren och/eller en andra kammare åtminstone ett drivmaterial och förpackningen har en anordning för dospenserings av kombinationen genom ett munstycke. I en modifierad form innehåller förpackningen åtminstone en första kammare med en lösning av en lipid-komponent i ett organiskt lösningsmedel och medel för matande av en vattenkomponent till kammaren.

Dessutom omfattar uppfinningen en komposition, vilken används vid framställningen av ett flertal enhetsdoser, vilka omfattar liposomer och baserats på en blandning av nämnda lipid- och vattenkomponenter.

Menetelmä liposomeja sisältävän aerosolisumutteen valmistamiseksi, siinä käytettävä pakkaus ja koostumuksen käyttö pakkauksessa

5 Esillä oleva keksintö kohdistuu menetelmään liposomeja sisältävien aerosolisumutteidien valmistamiseksi, valmistuksessa käytettävään pakkaukseen ja koostumuksen käyttöön pakkauksessa. Erityisesti keksintö kohdistuu sellaisten valmisteiden valmistukseen, jotka sisältävät aktiivista ainetta ja liposomaalista kantajaa ja joissa
10 käytetään paineistettua aerosolisysteemiä.

Tiettyjä terapeuttisesti aktiivisia yhdisteitä annetaan potilaille inhaloimalla, toisin sanoen niitä annetaan hengitysteiden alueelle nenän tai suun kautta
15 höyrynä tai kaasuna, tai sumuna yhdessä kantajamateriaalin kanssa, joka on höyryn tai kaasun muodossa. Samalla tavalla tietyissä ihon käsittelyissä, esimerkiksi hoidettaessa avoimia haavoja tai nyrjähdyksiä, hoidettaessa dermatologisia tiloja, tai kosmeettisissa tarkoituksissa, voi olla toivottavaa antaa aktiivista yhdistettä suihkuttamalla sitä kaasuna tai höyrynä tai sumuna. Joka tapauksessa on toivottavaa, että
20 niin suuri osa kuin mahdollista aktiivisesta aineesta saavuttaisi halutun vaikutuskohdan, ja joskus että aktiivinen yhdiste pysyisi jonkin aikaa koskemattomana halutussa vaikutuspaikassa. Toisin sanoen, että aktiivista yhdistettä annettaisiin ilman, että se hajoaa siirrettäessä tai välittömästi kosketuksessa potilaan kanssa.

Niinpä esimerkiksi annettaessa anti-astmaattista keuhkoputkia laajentavaa yhdistettä, joka tunnetaan
30 bitolterolina (kuvattu GB-patentissa nro 1 298 771), on toivottavaa annostella yhdistettä tavalla, jolla saavutetaan suurin mahdollinen tunkeutuminen keuhkoputkiin, jolloin saavutetaan aktiivisen yhdisteen tehokkaimmat pitoisuudet tarpeellisissa vaikutuskohdissa.
35

Aiemmin on esitetty selllaisten liposomivalmisteiden valmistusta, jotka sisältävät biologisesti aktiivisia yhdisteitä, ja tällaisia valmisteita on kuvattu esimerkiksi GB-julkaisuissa nro 1 575 343, 1 575 344 ja 2 013 609A. Kuitenkin näissä tunnetuissa valmisteissa liposomaalinen materiaali on aiemmin valmistettu ja kuivattu, tyypillisesti lyofilisaatiolla (kylmäkuivamalla). Liposomaalinen materiaali saatetaan sitten käyttövalmiiksi sekoittamalla veteen.

Myös aerosolivalmisteita, jotka sisältävät erilaisia kosmeettisia ja terapeuttisia aineita, tunnetaan - katso esimerkiksi GB-julkaisuja nro 780 885, 993 702, 1 302 671, 1 381 184, 1 516 195 ja 2 001 334A. Kuitenkin, vaikka nämä tunnetut aerosolivalmisteet voivat sisältää lipidisiä aineksia, nämä ainekset ovat poikkeuksetta pelkästään dispergoivina, suspensioivina, emulgoivina tai vastaavina aineina. Edelleen tällaisilla valmisteilla on tarkoitus tuottaa joko kuivaa sumutetta, niin että minkäänlainen liposomaalinen muodostuminen ei ole mahdollista, tai milloin on kyseessä voiteen muodostuminen kuten julkaisussa nro 780 885, valmisteet ovat vesipitoisena emulsiona, jossa minkä tahansa läsnä olevan lipidin tarkoituksena on toimia pelkästään emulgoivana tai vastaavana aineena. Samalla tavalla, kuten on kuvattu GB-patenttijulkaisuissa nro 1 281 696 ja 1 352 062, lesitiiniä voidaan käyttää hyvin pieninä määrinä valokuvausprosessissa osana aerosolista kehittäjävalmistetta, joka sisältää vettä, erottamaan ponneaine kehitysliuoksesta.

Lisäksi US-patentissa nro 3 594 476 on esitetty lesitiiniaerosolien valmistusta käytettäväksi keuhkosairauksien hoidossa, nämä aerosolit voivat mahdollisesti sisältää muita terapeuttisia aineita kuten antibiootteja. Kuvatussa valmistusmenetelmässä valmistetaan ensin DL-dipalmitoyyli- α -lesitiinin suspensio ve-

teen (tai suolaliuokseen), minkä tahansa lääkeaineen ollessa liuotettuna veteen tai suolaliuokseen, sitten suspensio saatetaan sumun muotoon, eli siitä valmistetaan aerosoli, ultraäänigeneraattorissa käyttäen kantajana ilmapirtta. Niinpä kuvatussa menetelmässä joudutaan käyttämään suhteellisen kallista ultraäänilaitteistoa lopullisen lesitiinin ja veden seoksen valmistamiseksi, samoin siinä täytyy käyttää seosta, joka sisältää lesitiiniä suspendoituna veteen. Ultraäänilaitte voi myös olla meluisa, ja voi olla ylipäänsä sopimaton käytettäväksi.

Edelleen US-patentissa nro 4 371 451 on esitetty lesitiinipohjaisten keittoastioiden pinnan irroitusvalmisteita, jotka sisältävät vettä, lesitiiniä ja dimetyylieetteriä ponneaineena. Kun tässä julkaisussa valmisteet otetaan aerosolisäiliöistä, saadaan lesitiinistä nopeasti kuivuva ja ohut päällyste, joka ei vaahtoa, eikä liposomaalista materiaalia sellaiseen. Jälleen tässä tarkoituksessa käytettävät valmisteet valmistetaan seoksesta, joka koostuu kiinteän lesitiinin suspensiosta vesipitoisessa kantajassa, toisin sanoen lesitiini dispergoidaan dimetyylieetterin ja veden liuokseen, tai dimetyylieetterin ja vesipitoisen etanolin liuokseen. Samoin keittoastioiden voiteluaineita, jotka sisältävät lesitiiniä, kuvataan GB-patenttijulkaisussa nro 1 463 964. Kuitenkin tässä julkaisussa lesitiini on sekoitettu suhteellisen suureen määrään öljymäisiä aineita, jotta saataisiin vesi-öljy-emulsio, ja riittävään määrään liposomin muodostumisen estymiseksi.

Vireillä olevassa hakemuksessamme nro 84-20850, julkaistu 20 maaliskuuta 1985, GB-2 145 107A, olemme kuvanneet menetelmän liposomien valmistamiseksi, jonka menetelmän mukaisesti saatetaan kosketuksiin paineen alaisena ainakin kaksi erillistä komponenttia, toi-

sen komponentin sisältäessä vettä ja toisen komponentin sisältäessä lipidistä materiaalia, ja johdetaan seos paineen alaisena suuttimen tai muun vastaavan läpi, jolloin saadaan aerosolisumutetta, joka sisältää liposomeja.

5 Aiemmassa hakemuksessa esitetyssä menetelmässä valmistetaan liposomeja in situ tai valmistelematta käyttäen paineistettua aerosolisysteemiä. Tämän saavuttamiseksi vesipitoinen ensimmäinen komponentti ja toinen komponentti, joka sisältää kuivan lipidimateriaalin, sekoitetaan
10 sumuttamalla, jolloin muodostuu sumua, jossa liposomit voivat olla joko sellaisenaan tai liposomaalisena kantajana yhdelle tai useammalle aktiiviselle aineelle, yleensä biologisesti aktiiviselle aineelle ja/tai aineelle, joka on käyttökelpoinen käsiteltäessä tai hoidettaessa
15 ihmisen tai eläimen kehoa.

Aiemman keksinnön etuna on se, että aktiivinen aine ja vesi, ja/tai ponneaine ja vesi, voidaan käytännöllisesti katsoen pitää erillään kunnes halutun annoksen jakaminen tapahtuu. On korostettava, että erottamalla
20 ainekset, jotka voivat mahdollisesti vaikuttaa toisiinsa johtaen hajoamiseen, voidaan saavuttaa riittävän pitkä elinikä, joka mahdollistaa menetelmän käytön monissa erilaisissa käytännön yhteyksissä. Samaan aikaan kuitenkin voi olla tiettyjä yhteyksiä, joissa seurauksena oleva pitkä elinikä ei ole toivottu tai tarpeellinen.
25

Olemme nyt yllättäen havainneet, että liposomeja voidaan valmistaa valmistelematta paljon yksinkertaisemmalla menetelmällä, esimerkiksi käytettäväksi sellaisissa yhteyksissä, liuottamalla lipidikomponentti
30 orgaaniseen liuottimeen, ja yhdistämällä näin valmistettu liuos veteen, jolloin saadaan yhdistetyn materiaalin varasto. Yhdistelmä, joka sisältää usean annoksen systeemin, voidaan sopivasti sekoittaa joko ennen pakkausta ja/tai muuten ennen käyttöä, esimerkiksi emulgoimalla liuos ja vesi, ja annoksia kyseisen seoksen yh-
35

distelmästä voidaan päästää suuttimen läpi, esim. sumutus-suuttimessa, jolloin saadaan erillisiä annoksia aerosolisumutteena, joka sisältää liposomeja.

5 Niinpä esillä oleva keksintö kohdistuu menetelmään valmistaa liposomeja, jonka menetelmän mukaisesti valmistetaan lipidikomponentista liuos orgaaniseen liuottimeen, yhdistetään näin valmistettu liuos toiseen komponenttiin, joka sisältää vettä, muodostetaan yhdistelmästä läheinen seos, ja johdetaan osa saadun seoksen
10 yhdistelmästä paineen alaisena suuttimen läpi, esim. sumutussuuttimen tai vastaavan, jolloin saadaan aerosolisumutetta, joka sisältää liposomeja.

Keksinnön mukaiselle menetelmälle, pakkaukselle ja käytölle on tunnusomaista se, mitä vaatimuksissa 1,
15 9 ja 14 esitetään.

Samoin kuin aiemmassa hakemuksessamme, esillä olevassa keksinnössä liposomit valmistetaan ennalta valmistelematta käyttäen paineista aerosolisysteemiä. Kuitenkin esillä olevassa menetelmässä vesipitoinen komponentti ja lipidikomponentin liuos orgaanisessa liuotuksessa
20 yhdistetään ensin, jolloin muodostuu yhdistetyn materiaalin varasto, joka tarjoaa moniannos-systeemin (esimerkiksi ne esipakataan yhdessä), jonka jälkeen systeemistä muodostetaan seos, tyypillisesti vesipitoinen emulsio, joka voidaan johtaa suuttimen läpi paineen alaisena,
25 jolloin muodostuu erillisiä annoksia sumutteena, jossa liposomit voivat olla sellaisenaan tai liposomaalisena kantajana yhdelle tai useammalle muulle aineelle. Niinpä esillä olevan keksinnön eräässä edullisessa sovellutusmuodossa muodostetaan liposomaalinen aerosoli, joka sisältää liposomaalista kantajaa ja erillistä aktiivista ainetta, joka yleensä on biologisesti aktiivinen ja/tai
30 käyttökelpoinen hoidettaessa tai käsiteltäessä ihmisen tai eläimen kehoa tai kasveja. Tällaiset aktiiviset aineet ovat yleensä ei-lipidisiä aineita, vaikkakin joissain tapauksissa lipidi voi olla aktiivisen ryhmän kantajana, esimerkiksi liittyneenä tähän.
35

Vaihtoehtoisesti keksintöä voidaan käyttää valmistettaessa ja tuotettaessa liposomaalista aerosolia sellaisenaan, toisin sanoen ilman erillistä aktiivista yhdistettä tai muuta ainetta. Tällaisille aerosoleille löytyy monenlaista käyttöä, joko valmistettaessa liposomeja per se erilaisia sovellutuksia varten, tai terapiassa. Erityisesti ne ovat hyödyllisiä synnytyksissä, joissa vastasyntyneillä on hengitysvaikeuksia (hengitysvaje-syndrooma), näitä voidaan auttaa hengittämään normaalimmin antamalla lipidistä ainetta keuhkoputkien alueelle korvaamaan luonnollisten keuhkojen pinta-aineiden alhaiset pitoisuudet, joita on havaittu näillä vastasyntyneillä.

Kuitenkin edullisesti mukana on erillistä aktiivista ainetta, jota voi olla joko liuoksessa vesipitoisessa komponentissa tai liuoksessa orgaanisessa liuotimessa. Toisaalta, on erillistä aktiivista ainetta mukana tai ei, lipidiliuoksen ja vesipitoisen komponentin, jonka muodostamassa systeemissä yleensä on enemmän kuin yksikköannos aktiivista ainetta, kutakin yhdistelmää käytetään jakamaan yksikköannoksia sumutteena.

Keksinnön menetelmässä sumuttamisen vaikutus seokseen johtaa liposomaalisen materiaalin muodostumiseen. Tyypillisesti sekoitusvaihe tuottaa seoksen, joka sellaisenaan tai sumutuksen aikana koostuu vesipitoisesta emulsiosta, joka sisältää lipidimisellejä, joista liposomaalinen materiaali voi muodostua. Tässä suhteessa, ja koska emme halua, että esillä oleva keksintö rajoittuisi mihinkään tiettyyn hypoteesiin, uskomme, että liposomien muodostuminen tapahtuu sumutettaessa aiemmin muodostetun lipidimisellejä sisältävän vesipitoisen emulsion hajotessa, kun orgaaninen liuotin haihtuu sumutettaessa, ja stabilointivaikutus, joka sillä on lipidifaasiin, pienenee tai häviää kokonaan. Emulsiossa olevat yksiseinäiset misellit voivat aueta, ja näin muodostuneet lipidikerrokset voivat kiin-

nittäytyä toisten koskemattomien misellien ympärille muodostaen kaksiseinäistä materiaalia, toisin sanoen liposomia.

Edelleen kun aktiivista ainetta on mukana, liposomaalinen materiaali sisältää aktiivisen aineen vesipitoisessa väliaineessa joko koteloidussa muodossa lipidikerrosten välissä tai kerrostettuna lipidimolekyylien väliin. Vaihtelemalla olosuhteita, joissa seos muodostetaan ja/tai sumutetaan, liposomien koko ja vapaan ja sidotun aktiivisen aineen suhteelliset osuudet voivat vaihdella laajalla alueella, jälkimmäinen aina 100-prosenttiseen sitoutumiseen. Esimerkiksi muodostamalla ja/tai sumuttamalla aerosoliseos eriasteisilla sekoituksilla, esimerkiksi yksinkertaisesti sekoittamalla yhdessä yhdistettyjä komponentteja, tai turbulentsisissa olosuhteissa, jotka voidaan kehittää vaikkapa sekoituskammiossa ja/tai siihen liittyvän syötön avulla ja/tai sumutesuuttimessa, voidaan valmistaa sumutetta, jossa on joko suuri osuus vapaata aktiivista ainetta - jolloin saadaan nopea vaikutus hitaasti vapautuvalla aktiivisella aineella - tai jossa on alhaisempi osuus vapaata aktiivista ainetta - jolloin saadaan hitaampi vaikutus pitkäaikaisesti ja kontrolloidusti vapautuvalla aktiivisella aineella. Niinpä jälkimmäisessä tapauksessa voidaan valmistaa valmistetta, joka sisältää aktiivista ainetta, jossa suuri osuus materiaalista saadaan "suojatusta" muodossa haluttuun vaikutuskohtaan, ja/tai muuten vaikuttamaan hidastetulla tavalla.

Keksinnön mukainen menetelmä sopii käytettäväksi valmistettaessa valmisteita, joissa on monentyyppisiä biologisesti aktiivisia aineita ja/tai muita aineita, jotka ovat käyttökelpoisia hoidettaessa tai käsiteltäessä ihmisen tai eläimen kehoa tai kasveja. Tyypillisesti menetelmää voidaan käyttää valmistettaessa valmisteita,

jotka sisältävät terapeuttisesti aktiivisia yhdisteitä, sisältäen myös eläinlääketieteessä käytettävät, samoin kuin biologisesti aktiiviset reagenssit, kosmeettisesti aktiivisia aineita, yhdisteitä, joilla on ravintoarvoa, ja muita aineita, joita käytetään hoidettaessa tai käsiteltäessä ihmisen tai eläimen kehoa. Valmisteet voivat myös sisältää kasvien käsittelyssä käytettäviä aineita kuten herbisidejä, pestisidejä, kasvien kasvun säätelijöinä käytettäviä aineita ja vastaavia.

10 Sopivia kosmeettisesti aktiivisia aineita ovat tuotteet, jotka on tarkoitettu ihon ja hiusten hoitoon, esimerkiksi kosteuttavat aineet, keinotekoiset rusketusaineet (mahdollisesti yhdessä väriaineiden kanssa), palamista estävät aineet, antiperspirantit, deodorantit, kasvovedet ja virkistävät, sävyttävät, arpeuttavat, 15 keratolyyttiset ja ihokarvoja poistavat tuotteet, hajustettu vesi, eläin- ja kasvikudoksista valmistetut tuotteet, hiusvärit, hilseenestoaineet, talin erityistä ehkäisevät aineet, hapetusaineet, esim. valkaisuaineet 20 ja pelkistävät aineet.

Terapeuttisesti aktiivisinä aineina voidaan mainita vitamiinit, steroidit, esim. kortikosteroidit, hormonit, aktiiviset peptidit, entsyymit, rokotteet, tulehdusenvastaiset aineet, antibiootit ja bakterisidit. 25 Kuitenkin keksinnön mukainen menetelmä on erityisen sopiva annettaessa terapeuttisesti aktiivisia yhdisteitä inhalointiterapiana, kuten keuhkoputkia laajentavia ja anti-astmaattisia yhdisteitä, samoin kuin kasvainten vastaisia aineita. Tällaiset yhdisteet, jotka ovat liposomaalisen kantajan sisällä tai keralla, kykenevät tunkeutumaan keuhkoputkien haaroihin, näin tehden terapian tehokkuuden edullisesti modifioitavaksi. Samalla tavalla menetelmällä on erityisiä etuja hoidettaessa avohaa-voja, esim. suoliston haavautumia, joissa liposomaalista kantajaa voidaan myös käyttää samaan aikaan (edistä-

mään) modifioitua vaikutusta, tehden mahdolliseksi, että käsittely oleellisesti rajoittuu haavaumaan ilman selvää systeemistä hajaantumista.

Yllä esitetyn mukaisesti, ja vain esimerkkinä,
5 voidaan mainita seuraavat yksittäiset yhdisteet ja antotavat:

	<u>Aktiivinen yhdiste</u>	<u>Yhdisteen tyyppi</u>	<u>Antotapa</u>
	Stanotsoli	Anabolinen steroidi	Paikallinen (esim. avoimen 10 haavan käsittely)
	Hydrokortisoni	Tulehduksen vastainen steroidi	Paikallinen
	Beetametasoni (ja sen esterit, 15 esim. valeraatti)	Tulehduksen vastainen steroidi	Paikallinen
	Bitolteroli (ja sen suolat, esim. mesylaatti)	Katekolamiinibronkodilaattori	Inhalaatio
	Salbutamoli	Katekolamiinibronkodilaattori	Inhalaatio
20	Teofylliini	Ksanteenibronkodilaattori	Inhalaatio
	Natriumkromiglykaatti	Ei-steroidinen anti-astmaattinen	Inhalaatio
25	N-asetyylimuramyli-L-alanyyli-D-isoglutamiini (adjuvantti-dipeptidi)	Makrofagia aktivoiva aine (kasvainten vastainen dipeptidi)	Inhalaatio/ Intranasaalinen
	Propranololi	β -salpaava aine ja ehkäisyaine	Oraalinen/ intravaginaalinen 30 linen

Tietysti alan ammattimiehille on selvää, että lukuisia muita aktiivisia aineita voidaan käyttää. Edelleen
vaikka paikalliset, inhalointi, intranasaaliset ja oraaliset antotavat ovat eniten käytettyjä, voidaan myös
35 muita antotapoja käyttää, milloin se on tarkoituksenmukais-

ta. Esimerkiksi valmisteita, jotka on valmistettu keksinnön mukaisella menetelmällä ja jotka sisältävät sopivaa aktiivista ainetta, voidaan antaa suoraan vaikka silmään tai jopa suonensisäisesti.

5 Lisäksi voidaan mainita biologisesti aktiivisia aineita, jotka voivat olla myös terapeuttisesti aktiivisia, kuten rokotteet, tai muita biologisesti aktiivisia aineita, jotka ovat käyttökelpoisia reagensseina, kuten antigeenit ja/tai vasta-aineet, esim. antikanin IgG. Tämän tyyppiset reagenssit voivat olla käyttökelpoisia testattaessa verinäytteitä, tyypillisesti tutkittaessa onko kyseessä sairaus vaiko ei.

15 Keksinnön mukaisesti valmistettu liposomaalinen aine voi olla positiivisesti tai negatiivisesti varautunutta tai neutraalia. Aine sisältää lipidimateriaalia, joka on vesipitoisessa dispersiossa tai suspensiossa, ja voi sisältää yhtä tai useampaa muuta aktiivista ainetta. Edelleen lipidimateriaali voi olla yksilamellisena ja/tai monilamellisena lipidisenä kaksoiskerroksena, joissa voi olla mukana mikä tahansa mainituista muista aktiivisista aineista.

20 Liposomaalinen materiaali tyypillisesti koostuu mistä tahansa amfipaattisesta lipidistä, joka sopii liposomien valmistukseen ja jolla on yleensä kaava:

25

X-Y

jossa X on polaarinen hydrofiilinen ryhmä ja Y on ei-polaarinen hydrofobinen ryhmä.

30

Edullisesti kuitenkin liposomaalinen materiaali sisältää fosfolipidin, ja vielä edullisemmin se on fosfolipidi, joka sisältää fosfatidyylikoliinin. Esimerkiksi dipalmitoyylifosfatidyylikoliinia sellaisenaan tai lesitiinin muodossa; fosfadityylietanolamiinia; fosfatidyyliiseriiniä; fosfatidyylisfingomyeliiniä; fosfatidyylikardioliiniä; fosfatidyyliplasmalogeenia; fosfatidiinihappoa; ja/tai fosfatidiiniserebrosidia voidaan

35

käyttää lipidisenä materiaalina. Liposomaalinen materiaali voi myös koostua fosfolipidistä, esim. lesitiinistä, yksin tai yhdessä kolesterolin kanssa ja/tai ainakin yhdestä yhdisteestä, joka voi antaa varauksen liposomaaliseen materiaaliin. Niinpä esimerkiksi varaus voidaan saada liposomaaliseen materiaaliin käyttämällä disetyyli-

5 fosfaattia tai fosfatidiinihappoa, jotka voivat antaa negatiivisen varauksen lipidimateriaaliin, tai stearyyliamiinia, joka voi antaa positiivisen varauksen lipidimateriaaliin.

10

Yllä kuvattujen aineiden käyttö ja niiden suhteet, samoin kuin käytettävissä olevien materiaalien laaja valinnanvara ja vaihtelut niiden suhteissa ovat alan ammattimiehille tunnettuja. Yleisesti ottaen laajalla alueella lipidisten materiaalien suhteissa saadaan haluttua liposomaalista materiaalia, edellyttäen että lipidinen komponentti ei yleensä sisällä enempää kuin noin 50 paino-% kolesterolia ja/tai enempää kuin noin 20 paino-% ainetta, joka aikaansaa varauksen.

15

Kuitenkin vain esimerkkinä eräässä edullisessa keksinnön mukaisessa sovellutusmuodossa lipidikomponentti voi sisältää fosfatidyylikoliinia ja kolesterolia, tyyppillisesti suhteellisina moolisuhteina noin 8: noin 1-2, esim. noin 8,5 : 1.

20

Toisessa edullisessa keksinnön mukaisessa sovellutusmuodossa lipidikomponentti voi sisältää fosfatidyylikoliinia, kolesterolia ja disetyylifosfaattia, tyyppillisesti suhteellisina moolisuhteina noin 8: noin 1-2: noin 1 - 0,05, esim. noin 8,5 : 1 : noin 0,7 - 0,07.

25

Edelleen eräässä keksinnön mukaisessa sovellutusmuodossa lipidikomponentti voi sisältää fosfatidyylikoliinia, kolesterolia ja fosfatidiinihappoa, tyyppillisesti suhteellisina moolisuhteina noin 8: noin 1-2 : noin 1 - 0,1, esim. noin 8,5 : 1 : noin 0,1.

30

Vielä eräässä edullisessa keksinnön mukaisessa sovellutusmuodossa lipidikomponentti voi sisältää fosfatidyylikoliinia, kolesterolia ja stearyyliamiinia, tyypillisesti suhteellisina moolisuhteina noin 8:

5 noin 1-2: noin 1 - 0,05, esim. noin 8,5 : 1 : noin 0,06.

Vaihtoehtoisesti lipidikomponentti voi sisältää esimerkiksi:

seoksen, jossa on fosfatidyylikoliinia, esim. lesitiiniä, ja fosfatidiinihappoa, esim. suhteessa
10 noin 60 : noin 1;

seoksen, jossa on fosfatidyylikoliinia, esim. lesitiiniä, ja disetyylifosfaattia, esim. suhteessa noin 15 : noin 1; tai edullisimmin, pelkästään lesitiiniä.

15 Keksinnössä tuotetun liposomaalisen materiaalin pH on fysiologisella alueella, joten se on edullisesti välillä noin 6,8 - 7,4, edullisemmin välillä noin 7 - 7,4. Systeemi, joka sisältää kyseisen liuoksen ja kyseisen vesipitoisen komponentin, voi myös sisältää
20 puskurointiainetta määrän, joka on sopiva aikaansaamaan ja säilyttämään haluttu pH, ja sopiva tähän tarkoitukseen on fosfaattipuskuri, joka tyypillisesti sisältää natriumdivetyfosfaattia ja dinatriumvetyfosfaattia. Kuitenkin joissain tapauksissa, esim. kun aktiivinen
25 aine koostuu tietyistä aktiivisista yhdisteistä tai reagensseista, kuten testimerkkiaineesta, pH voi olla fysiologisen alueen ulkopuolella. Niinpä esimerkiksi hydrokortisonin ollessa kyseessä pH voi olla alle 5 stabiilisuussyistä.

30 Keksinnössä käytettävä orgaaninen liuotin voi olla mikä tahansa liuotin, joka liuottaa valitun lipidikomponentin, ja joka muuten on sopiva aiotussa käyttötarkoituksessa. Liuotin on kuitenkin edullisesti fysiologisesti hyväksyttävä, ja sellainen, johon sekä
35 lipidikomponentti että muu aktiivinen aine liukenee.

Tässä suhteessa edullisia liuottimia ovat suhteellisen haihtuvat orgaaniset liuottimet, esimerkiksi alkoholit, kuten etanoli ja isopropyylialkoholi, kloroformi (paikallisten määräysten kohteena) ja eetteri. Myös toinen
5 komponentti, joka sisältää vettä, voi sisältää pieniä määriä yhteensopivaa orgaanista liuotinta, kuten etanolia, esimerkiksi määrän, joka voi olla aina 10 paino-%.

Keksinnön edullisessa sovellutusmuodossa aerosoli valmistetaan käyttäen yhtä tai useampaa aerosolin ponneainetta. Tämä ponneaine tai nämä ponneaineet voivat olla
10 systeemissä, joka sisältää mainitun liuoksen ja mainitun vesipitoisen komponentin ja/tai ne syötetään erikseen. Edullisesti kuitenkin käytetään yhtä systeemiä, joka sisältää yhtä tai kahta ponneainetta, kyseistä liuosta
15 ja kyseistä vesipitoista komponenttia.

Tyypillisesti ponneaine koostuu hiilivedystä tai halogenoidusta hiilivedystä tai näiden seoksesta. Esimerkkejä sopivista ponneaineista ovat propaani, butaani, puristettu ilma, typpi, dimetyylieetteri, ja ponneaine
20 11 (trikloorifluorimetaani), vaikkakin diklooridifluorimetaani ja diklooritetrafluorietaanin tai näiden seokset ovat edullisimpia. Ponneaine voi olla valmistettu alhaisen paineen ponneaineeksi, joka kehittää paineita välillä noin 25 - 30 psi, kuten diklooridifluorimetaanin ja diklooritetrafluorietaanin seos painosuhteessa 20:80. Vaihtoehtoisesti ponneaine voi olla suhteellisen suuren paineen ponneaine, joka kehittää aina noin
25 70 psin paineen, kuten diklooridifluorimetaanin ja diklooritetrafluorietaanin seos painosuhteessa 80:20.

Keksinnön mukaisessa menetelmässä valittua valmistetta voidaan jakaa käyttäen erilaisia tavanomaisia sumuteventtiilijärjestelmiä. Kuitenkin milloin valmiste sisältää aktiivista ainetta, joka halutaan jakaa kontrolloituina erillisinä annoksina, valmisteen annetaan edullisesti purkautua suuttimen läpi paineen alaisena käyt-
30

täen annosteluventtiiliä, jolloin saadaan haluttu mitattu annos kyseistä aktiivista ainetta kullakin venttiilin käytöllä.

- 5 Keksinnön mukaisessa menetelmässä myös emulsion täytyy sisältää riittävästi vettä lipidien hydratoimiseksi. Niinpä vaikka käytettävä veden ja lipidin painosuhde voi olla niin alhainen kuin 2:1, on edullista käyttää veden ja lipidin painosuhdetta, joka on ainakin noin 5:1, edullisemmin ainakin noin 10:1, esimerkiksi noin 20:1 tai suurempi, esim. aina 30:1. Lisäksi täytyy käyttää riittävästi orgaanista liuotinta liuottamaan lipidikomponentti, jotta vältettäisiin kiinteiden lipidipartikkeleiden vedessä muodostaman dispersion muodostuminen. Myös seoksessa olevan veden määrän tulee yleensä olla suurempi kuin punneaineen määrä (jos se sekoitetaan tähän), ja edullisesti vettä on ylimäärin ainakin noin 1,5 : 1 minkä tahansa siihen sekoitettavan punneaineen suhteen. Edelleen mitkään emulsiossa olevat aineet ja/tai niiden määrät eivät saa olla sellaisia, että ne häiritsevät minkä tahansa valitun vesi/lipidi-seoksen kykyä muodostaa liposomeja.
- 10
- 15
- 20

- Niinpä seuraavassa esitetään eri aineksille edulliset määrien vaihteluvälit laskettuna koko systeemin painosta ja edulliset painosuhteet: Vesi - ainakin 45 % ja enintään 97 %, edullisemmin noin 45 % - 70 %; Lipidi - ei enempää kuin 25 %, edullisemmin noin 2 % - noin 10 %; Punneaine - noin 5 % - noin 50 %, edullisemmin noin 20 % - 45 %; Liuotin - noin 4 % - 20 %; Vesi/lipidi - noin 2:1, edullisemmin noin 5:1 - 30:1; Liuotin/lipidi - noin 40:1 tai alempi, esim. 2:1 tai alempi; Vesi/liuotin - ainakin noin 1:1, edullisemmin ainakin noin 4:1; Vesi/punneaine - noin 1,1:1 - 20:1; Punneaine/liuotin - noin 1,3:1 - 12:1.
- 25
- 30

Keksintö käsittää myös pakkauksen käytettäväksi liposomaalisen aerosolin valmistuksessa, joka pakkaus koostuu ainakin yhdestä kammioista, joka sisältää lipidi-

5 komponentin liuoksen orgaanisessa liuottimessa ja vesi-

 pitoisen komponentin, ensimmäisessä kammiossa ja/tai

 toisessa kammiossa on ainakin yhtä ponnekaasuainetta,

 ja pakkauksessa on järjestelmä, jolla voidaan suutti-

 men läpi ottaa seosta, joka sisältää lipidiliuosta ja

 vesipitoista komponenttia, sumutteena paineessa, joka

10 on kehitetty ponnekaasuaineen tai -aineiden avulla.

Edullisesti pakkaus sisältää aktiivista ainetta, joka on määriteltä edellä, orgaanisen liuottimen muodos-

 tamassa liuoksessa tai vesipitoisessa komponentissa,

 esim. vedessä. Edullisessa myös ulostulolaitteisto on

15 sellainen, että aktiivista ainetta voidaan ottaa ulos mi-

 tattu määrä pakkauksesta, vaikka haluttaessa voidaan

 käyttää jatkuvan virtauksen venttiiliä. Yleensä aktii-

 vinen aine, lipidiliuos ja vesipitoinen komponentti,

 ja ponneaine ovat sellaisia kuin edellä on kuvattu kek-

20 sinnön mukaisen menetelmän yhteydessä.

Keksinnön mukaisessa pakkauksessa ensimmäinen kam-

 mio voi olla aerosolikanisteri tai -pussi, ja mikä tahan-

 sa toinen kammio voi olla toinen aerosolikanisteri tai

 -pussi. Milloin käytetään kahta kammiota, ne on edulli-

25 sesti järjestetty siten, että ensimmäinen on toisen si-

 sässä (tai päinvastoin), ja venttiili on sijoitettu ulom-

 man kanisterin sisälle tai yläpuolelle tai toiseen kam-

 mioon. Kuitenkin vielä edullisemmin keksinnön mukainen

 pakkaus sisältää joko yhden kanisterin, jossa on kaik-

30 ki tarvittavat ainekset ja ponneaine, tai kanisterin,

 jossa on sisällä taipuisa pussi, jossa on tarpeelliset

 ainekset, kun taas ponneaine on pussin ja kanisterin vä-

 lisessä tilassa. Jälkimmäisessä tapauksessa veden ja

 ponneaineen suhde on yleensä lähellä edellä annettua

ylärajaa, noin 20:1, koska kahden kammion pakkauksessa tarvitaan yleensä paljon vähemmän ponneainetta.

Vaihtoehtoisesti muunnelmassa keksinnön mukainen pakkaus voi käsittää ainakin ensimmäisen kammion, joka sisältää lipidikomponentin liuoksen orgaanisessa liuottimessa, systeemin vesipitoisen komponentin syöttämiseksi kammioon, jolloin ensimmäinen kammio, toinen kammio ja/tai vesipitoinen komponentti sisältää ainakin yhtä ponneainetta, ja pakkauksessa on järjestelmä kyseisen liuoksen ja vesipitoisen komponentin syöttämiseksi suuttimen läpi sumutteena paineessa, joka on kehitetty ponneainemateriaalilla tai -materiaaleilla.

Tällaista modifioitua pakkausta voidaan käyttää valmistettaessa pakkaus, jossa on sekä liuos että vesipitoinen komponentti hetkellä, jona pakkauksesta annetaan potilaalle. Tällä tavalla vesi ja lipidi voidaan pitää erillään kunnes pakkausta käytetään, esim. farmasiassa, ensimmäisessä kammiossa on venttiilisysteemi, joka mahdollistaa vesipitoisen komponentin pääsyn kammioon käytön yhteydessä. Tämän jälkeen potilas (tai lääkäri) voi itse ottaa tarpeellisia yksikköannoksia täytetystä pakkauksesta, joka sisältää sekä lipidiliuoksen että vesipitoisen komponentin.

Edellä esitetystä kuvauksesta on ymmärrettävissä, että käytettäessä esillä olevaa keksintöä yksikköannos aktiivista ainetta, joka saadaan kullakin edellä kuvatun pakkauksen käyttökerralla, vaihtelee laajasti riippuen lukuisista tekijöistä, esimerkiksi:

1. Aktiivisen aineen konsentraatio pakkaus-
- 30 systeemissä;
2. Käytetyn annosventtiilin koko;
3. Purkautumissuuttimen koko; ja
4. Jatkuvavirtausventtiileissä toiminnan kesto.

Edelleen liposomin kokoa voidaan säädellä pääasiassa (me uskomme) paineella, joka kehitetään ponne-

aineen tai -aineiden avulla ja/tai sumutettavan seoksen viskositeetilla. Yleisesti ottaen, mitä voimakkaammin komponentteja sekoitetaan, esim. alussa ravistamalla, tai purkautumisvaiheessa, sitä pienempi on liposomien koko. Kuitenkin sekoitettujen komponenttien jakamiseen käytettävän venttiilin purkautumis- tai jakosuuttimen koko vaikuttaa myös valmistettavien liposomien kokoon, ja edullisesti tällaisen purkautumissuuttimen koko vaihtelee välillä noin 350 - 450 mikronia.

10 Toisaalta kun yllä kuvatut parametrit on kerran valittu, saatavasta annostasosta voidaan helposti olla varmoja, samoin kuin minkä tahansa aktiivisen aineen määrästä ja saatavien liposomien koosta.

15 Kuten on selvää niille, jotka tuntevat aktiivisten aineiden muotoilun kantajamateriaalien kanssa, aktiivisen aineen pitoisuudella liposomaalisessa kantajassa, joka on valmistettu esillä olevan keksinnön mukaisesti, on selvä vaikutus päivittäiseen annostasoon, joka on valittu koko valmisteelle. Niinpä tällainen päivittäinen annostaso riippuu valmisteen valinnasta, joka riippuu esitetyistä kriteereistä, joita kohdataan minkä
20 tahansa valmisteen yhteydessä.

Lisäksi esitetään koostumus, jota käytetään valmistettaessa useita liposomaalista materiaalia sisältäviä yksikköannoksia, joka koostumus sisältää vesipitoista komponenttia ja lipidikomponentin liuosta orgaanisessa liuottimessa, koostumuksen mahdollisesti sisältäessä
25 ponneainemateriaalia tai -materiaaleja ja/tai aktiivista ainetta, joka on määritelty edellä.

30 Lisäksi kuvataan liposomaalista materiaalia tai liposomaalista koostumusta, jota käytetään valmistettaessa sumutetta tässä kuvatulla menetelmällä, tai käytettäväksi tässä kuvatussa pakkauksessa.

Seuraavat esimerkit havainnollistavat keksinnön mukaista menetelmää, pakkausta ja käyttöä.

5 Annetuissa esimerkeissä valmisteet sisältävät ammoniummolybdaattia elektronitiheänä materiaalina, joka oli mukana vain merkkiaineena helpottamaan liposomien havaitsemista ja niiden halkaisijan mittausta käyttäen elektronimikroskooppia. Niille, jotka ovat perehtyneet farmaseuttisiin valmisteisiin, on tietysti selvää, että ammoniummolybdaattia, joka on melkoisen myrkyllinen aine, ei saa olla osana todellista valmistetta, jota annetaan potilaalle. Ammoniummolybdaatin poisjättämisellä ei ole haitallista vaikutusta aktiivisen aineen pitoisuuteen ja niinpä missä tahansa esimerkeissä esitetyissä valmisteissa molybdaattimerkintäaine voidaan 10 jättää pois ilman haittaa, ja saatuja tuloksia voidaan saada sitä ilman.

Myös vaikka voidaan esittää esimerkkejä monista erilaisista aktiivisen aineen pitoisuuksista, ja vaikka näillä vuorostaan saadaan monia erilaisia vapaan ja sitoutuneen aktiivisen aineen pitoisuuksia käytettäessä, jälleen on valmisteisiin perehtyneelle selvää, että annostaso ja valitun valmisteen laatu mihin tahansa pakkaukseen riippuu halutusta annostasosta, samoin kuin tarvittavasta tai halutusta tasapainosta sitoutumattoman ja sitoutuneen aktiivisen aineen välillä. 20

Niinpä aktiivista ainetta voidaan ottaa tunnetun standardoidun annostason yli tai alle (tai vaikka sen verran), jolloin saadaan mikä tahansa vaikutuksen vaihtelu, jota vaikutuksen vaihtelua voidaan lisätä 30 valitun pitoisuusasteen avulla.

Esimerkki 1

300 mg munalesitiiniä ja 4 mg stanotsololia liuotettiin 558 mg:aan etyylialkoholia (B.P.) ja näin saatu liuos siirrettiin standardoituun 25 ml:n lasiseen aerosolipulloon (inhalaatiotyypinen). Tähän lisättiin 9,0 ml vesipitoista ammoniummolybdaattiliuosta (0,5 paino-%) ja 3,0 g diklooridifluorimetaania. Sitten pullo suljettiin tavanomaisella 60 mikrolitran mittausventtiilillä ja tavanomainen painonuppi, jossa oli halkaisijaltaan 450 mikronin suutin, asennettiin siihen. Pulloa ravistettiin, jotta saataisiin emulsio alkoholisesta ja vesipitoisesta liuoksesta, ja näin saatua emulsiota sumutettiin aerosolina. Saadusta aerosolisumutuksesta saatiin yksilamellisia ja monilamellisia liposomeja, joiden halkaisijat olivat välillä 30 nm - 1000 nm. Kullakin mitaventtiilin toimintakerralla purkautui 20 mikrogrammaa stanotsololia, josta 13 mikrogrammaa oli liittynyt liposomeihin.

Esimerkit 2-6

Seurattiin esimerkin 1 menetelmää, mutta suoritettiin variaatioita, jotka on esitetty seuraavassa taulukossa saatujen tulosten kanssa.

Esimerk- ki	Lesitiini mg	Stanotsololi mg	Etyyli- al- koholi mg	Vesipitoinen ammoniummolyb- daattiliuos (0,5 paino-%)	Venttiilin annosluku mikrolit- roina	Annostettu lääke- määrä kerta-annok- sessa milligram- moina	Sitoutuneen lääkeai- neen määrä kerta- annoksessa mikro- grammoina
2	600	8,0	1116	8,0	60	40	30
3	1200	16,0	2232	6,0	60	80	24
4	150	0	279	3,5	75	0	0
5	600	8,0	1116	8,0	SC/F	400 (* (sekunnissa)	190 (* (sekun- nissa)
6(*	600	8,0	1116	8,0	AC/F	N.D.	N.D.

*) Käytettiin halkaisijaltaan 360 mikronin suutinta paininupissa säätämään seoksen vapautumisnopeutta.

**) Esimerkissä 6 lipidi- ja molybdaattiliuokset johdettiin Alucompact-säiliön sisässä olevaan alumi-
niseen pussiin. Ponreaine johdettiin ulomaiseen kanisteriin, ja pakkaukseen asennettiin jatkuvan
virtauksen sekoitusventtiili. Ponreaine ja yhdistetyt liuokset pidettiin näin erillään.

SC/F = Standardoitu jatkuvan virtauksen venttiili

AC/F = Jatkuvan virtauksen venttiili, jossa on yhdistetty sekoituskammio, kuten on kuvattu GB-patentti-
hakemuksissa nro 84-20850 ja 84-20851, nyt julkaistuna GB 2 145 107A ja GB 2 148 401A.

N.D. = ei määritetty

Esimerkit 7 - 9

Valmistettiin kolme aerosolisysteemiä, jotka sisälsivät bitolterolimesylaattia, seuraavasti:

Lipidifaasi valmistettiin yhdistämällä lesitiini-
5 liuos (300 mg/ml) ja bitolterolimesylaatti (1 mg/ml)
etyylialkoholissa. Eri määriä lipidifaasia (0,5, 1,0 ja
3,0 ml vastaavasti) lisättiin eri määriin 0,5 % p/til
ammoniummolybdaattiliuosta vedessä (5,0, 5,0 ja 3,0 ml
vastaavasti) erillisissä aerosolipulloissa. Ponneaine
10 12:a eli diklooridifluorimetaania (2,6 g) lisättiin ku-
hunkin pulloon ja pullot suljettiin kukin tavanomaisella
15 15 mm, 100 mikrolitran mittausventtiilillä, jolloin saa-
tiin kolme näytettä, joissa oli vastaavasti lipidifaasin
ja vesifaasin suhteet 1:10, 1:5 ja 1:1 ja jotka vastaa-
vasti sisälsivät noin 92, noin 85 ja noin 54 paino-%
vettä laskettuna lipidi- ja vesifaasien kokonaispainosta.
Pulloja ravisteltiin voimakkaasti faasien sekoittamiseksi.

Kahdessa ensimmäisessä näytteessä (1:10 ja 1:5 li-
pidifaasi:vesifaasisuhteet) valkoinen emulsio havaittiin
20 kirkkaan ponneaineefaasin päällä. Kolmannessa näytteessä
kirkas liuos havaittiin kirkkaan ponneainekerroksen pääl-
lä.

Kondensoitujen bitolterolimesylaatti-aerosolien
elektronimikroskooppitutkimus suoritettiin näytteistä su-
25 muttamalla paljastuvia liposomeja, joita on läsnä kaikis-
sa kolmessa sumutevalmisteessa, vaikkakin rajoitettu mää-
rä näytteessä, jossa lipidifaasin ja vesipitoisen faasin
suhde oli 1:1. Laimentamalla näytettä tuotettujen liposo-
mien määrä kasvoi huomattavasti, mistä voidaan vetää joh-
30 topäätös, että kolmas näyte sisälsi riittämättömästi ve-
sipitoista faasia, jotta lipidikerroksessa ollut lesitiini
olisi hydratoitunut täydellisesti sumutettaessa.

Tuloksena lääkeaineen sitoutumismäärityksistä saa-
tiin 59, 60 ja 10 paino-%, joka jälleen osoittaa, että
35 liposomit eivät olleet täydellisesti muodostuneet kolman-
nessa näytteessä. Kaikista kolmesta näytteestä saatiin
erittäin hienoa aerosolisumutetta, kun käytettiin paino-
nuppia (valmistaja Coster), johon oli sovitettu "säteet-
tätöisen syötön" liitos mekaanisen hajoamisen aikaansaami-
40 seksi.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä liposomien valmistamiseksi lipidikomponentin ja veden sisältävästä seoksesta, jolloin lipidikomponentista valmistetaan liuos orgaaniseen liuottimeen, 5 yhdistetään näin saatu liuos toiseen komponenttiin, joka sisältää vettä, ja muodostetaan yhdistelmästä seos, t u n n e t t u siitä, että osa yhdistelmästä johdetaan kyseisenä seoksena paineen alaisena suuttimen läpi niiden 10 läheisen seoksen muodostamiseksi, jolloin muodostuu aerosolisumutetta, joka sisältää liposomeja.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että aktiivinen aine, joka on biologisesti aktiivista ja/tai käyttökelpoista hoidettaessa tai käsiteltäessä ihmisen tai eläimen kehoa tai 15 kasveja, on mukana yhdistelmässä.

3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että aktiivinen aine on liuotettuna orgaaniseen liuottimeen.

20 4. Patenttivaatimuksen 2 tai 3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että aktiivinen aine on:

- (i) terapeuttisesti tai kosmeettisesti aktiivista;
- (ii) biologisesti aktiivinen reagenssi;
- (iii) yksi tai useampi yhdiste, jolla on ravintoarvoa; tai 25
- (iv) pestisidi, herbisidi tai kasvin kasvua säätelevä aine.

5. Minkä tahansa edellä esitetyn patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että lipidikomponentti sisältää fosfolipidistä materiaalia ja on 30 valittu siten, että saadaan positiivisesti varautunut, negatiivisesti varautunut tai neutraali liposomi, ja edullisesti fosfolipidi on fosfatidyylikoliini, fosfatidyylietanolamiini tai fosfatidyyliiseriini, ja lipidikomponentti sisältää edullisesti yhtä tai useampaa näistä 35

aineista sellaisenaan tai yhtä tai useampaa näistä aineista yhdessä kolesterolin ja/tai ainakin yhden yhdisteistä disetyylifosfaatti, fosfatidiinihappo tai stearyyliamiini kanssa.

5 6. Minkä tahansa edellä esitetyn patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että vesipitoinen komponentti sisältää puskurointiainetta.

7. Minkä tahansa yllä esitetyn patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että sumutuspaine saadaan aikaan vähintään yhdellä aerosoliponneaineella.

8. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 2 - 7 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että seos suihkutetaan tavalla, jolla saadaan mitattu annos kyseistä aktiivista ainetta.

9. Liposomaalisen aerosolin valmistuksessa käytettävä pakkaus, joka sisältää yhden tai useamman kammion ja ulostulojärjestelmän, t u n n e t t u siitä, että ainakin ensimmäisessä kammiossa on lipidikomponentin liuos orgaanisessa liuottimessa ja vesipitoinen komponentti, jolloin ensimmäinen kammiio ja/tai toinen kammiio sisältää ainakin yhtä ponneainetta, ja ulostulojärjestelmä on sellainen, jonka avulla voidaan ottaa suuttimen kautta seosta, joka sisältää lipidiliuoksen ja vesipitoisen komponentin, sumutteena paineen alaisena, joka on saatu aikaan ponneaineella tai -aineilla.

10. Patenttivaatimuksen 9 mukainen pakkaus, t u n n e t t u siitä, että ensimmäisessä kammiossa on aktiivista ainetta, joka on käyttökelpoista käsiteltäessä ihmisen tai eläimen kehoa, mutta joka ei ole terapeuttisesti käyttökelpoista ainetta tai joka on käyttökelpoista hoidettaessa tai käsiteltäessä kasveja.

11. Patenttivaatimuksen 10 mukainen pakkaus, t u n n e t t u siitä, että ulostulojärjestelmä on sellainen, että pakkauksesta voidaan ottaa mitattu annos kyseistä aktiivista ainetta.

12. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 9 - 11 mukainen pakkaus, t u n n e t t u siitä, että lipidi-liuos, vesipitoinen komponentti, ponneaine(-et), ja aktiivinen aine ovat patenttivaatimuksessa 3 - 7 määritellyjä, paitsi että aktiivinen aine ei ole terapeuttisesti aktiivinen.

13. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 9 - 12 mukainen pakkaus käytettäväksi liposomaalisen aerosolin valmistuksessa, t u n n e t t u siitä, että pakkaus sisältää ainakin ensimmäisen kammion, jossa on lipidikomponentin liuos orgaanisessa liuottimessa, systeemin vesipitoisen komponentin syöttämiseksi kammioon, jolloin ensimmäinen kammio, toinen kammio ja/tai vesipitoinen komponentti sisältää ainakin yhtä ponneainetta, ja pakkaus sisältää ulostulojärjestelmän, jonka avulla voidaan ottaa suuttimen kautta seosta, joka sisältää kyseisen liuoksen ja vesipitoisen komponentin, sumutteena paineen alaisena, joka on saatu aikaan ponneaineella tai -aineilla.

14. Koostumuksen, joka sisältää vesipitoisen komponentin ja lipidikomponentin liuoksen orgaanisessa liuottimessa, ja mahdollisesti ponneainetta tai -aineita ja/tai aktiivista ainetta, joka on määriteltä patenttivaatimuksessa 2, paitsi terapeuttisesti käyttökelpoista ainetta, käyttö jonkin patenttivaatimuksen 9 - 13 mukaisessa pakkauksessa useiden yksikköannosten saamiseksi, jotka sisältävät liposomaalista materiaalia.

15. Patenttivaatimuksen 14 mukainen käyttö, t u n n e t t u siitä, että koostumus sisältää noin 45 - 70 paino-% vettä, noin 2 - 10 paino-% lipidia, noin 4 - 20 paino-% orgaanista liuotinta, ja mahdollisesti noin 20 - 45 painoprosenttia ponneainetta.

16. Patenttivaatimuksen 14 tai 15 mukainen käyttö, t u n n e t t u siitä, että koostumuksen aineiden painosuhteet ovat seuraavat: Vesi: lipidi - noin 5:1 - noin 30:1; Liuotin: lipidi - noin 40:1 tai alempi, esim.

1,86:1; Vesi: liuos - ainakin noin 4:1; Vesi: ponneaine -
noin 1,1:1 - noin 20:1; ja/tai Ponneaine: liuotin - noin
1,3:1 - noin 12:1.

- 5 17. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 14 - 16 mu-
kainen käyttö, t u n n e t t u siitä, että koostumuksen
lipidiliuos, vesipitoinen komponentti, ponneaine(-et), ja
aktiivinen aine ovat patenttivaatimuksissa 3 - 7 määri-
teltyjä, paitsi terapeuttisesti käyttökelpoista ainetta.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av liposomer ur en blandning, som innehåller en lipidkomponent och vatten, 5 varvid man gör en lösning av lipidkomponenten i ett organiskt lösningsmedel, förenar den sålunda erhållna lösningen med en annan komponent, som innehåller vatten och bildar en blandning av kombinationen, k ä n n e - t e c k n a t därav, att man för en del av kombinationen 10 som sagda blandning under tryck genom ett munstycke, för att få en intim blandning därav och sålunda producera en aerosolspray, som innehåller liposomer.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e - t e c k n a t därav, att i kombinationen ingår ett aktivt ämne, som är biologiskt aktivt och/eller användbart 15 vid behandling eller skötsel av mänsko- eller djurkroppen eller växter.

3. Förfarande enligt patentkravet 2, k ä n n e - t e c k n a t därav, att det aktiva ämnet är löst i det 20 organiska lösningsmedlet.

4. Förfarande enligt patentkravet 2 eller 3, k ä n n e t e c k n a t därav, att det aktiva ämnet är: 25 (i) terapeutiskt eller kosmetiskt aktivt; (ii) ett biologiskt aktivt reagens (iii) en eller flere föreningar med näringsvärde; eller

(iv) en pesticid, herbicid, eller ett ämne som reglerar växternas tillväxt.

5. Förfarande enligt något av de föregående patentkraven, k ä n n e t e c k n a t därav, att lipidkomponenten innehåller ett fosfolipidmaterial och har 30 valts så, att man får en positivt laddad, en negativt laddad eller en neutral liposom, och företrädesvis är fosfolipiden fosfatidylkolin, fosfatidyletanolamin eller 35 fosfatidylserin, och företrädesvis innehåller lipidkom-

ponenten ett eller flere av dessa ämnen som sådant eller ett eller flere av dessa ämnen tillsammans med kolesterol och/eller en av föreningarna dicetylfosfat, fosfatidinsyra eller stearylamin.

5 6. Förfarande enligt något av de föregående patentkraven, k ä n n e t e c k n a t därav, att den vattenhaltiga komponenten innehåller buffertmaterial.

 7. Förfarande enligt något av de föregående patentkraven k ä n n e t e c k n a t därav, att spray-
10 trycket åstadkoms med åtminstone en aerosoldrivgas.

 8. Förfarande enligt något av patentkraven 2 - 7, k ä n n e t e c k n a t därav, att blandningen sprayas på ett sätt som ger en uppmätt dos av ifrågavarande aktiva ämne.

15 9. En förpackning att användas vid framställningen av en liposomal aerosol innehållande en eller flere kammare och ett spridningsarrangemang, k ä n n e t e c k n a d därav, att åtminstone en första kammare innehåller en lipidkomponent i ett organiskt lösningsmedel och en
20 vattenhaltig komponent, varvid den första kammaren och/eller den andra kammaren innehåller åtminstone en drivgas, och spridningsarrangemanget är sådant med vars hjälp man genom munstycket kan dispergera en blandning, som innehåller lipidlösningen och den vattenhaltiga komponenten, som spray under tryck, vilket erhållits med
25 drivgas eller -gaser.

 10. Förpackning enligt patentkravet 9, k ä n n e t e c k n a d därav, att den första kammaren innehåller aktivt ämne, som är användbart vid behandling av
30 mänsko- eller djurkroppen, med som inte är ett terapeutiskt användbart ämne eller som är användbart vid behandling eller skötsel av växter.

 11. Förpackning enligt patentkravet 10, k ä n n e t e c k n a d därav, att spridningsarrangemanget är
35 sådant att en uppmätt dos av ifrågavarande ämne kan tas

från förpackningen.

12. Förpackning enligt något av patentkraven 9 - 11, k ä n n e t e c k n a d därav, att lipidlösningen, den vattenhaltiga komponenten, drivgasen (-gaserna) och
5 det aktiva ämnet är sådana som definierats i något av patentkraven 3 - 7 förutom att det aktiva ämnet inte är terapeutiskt aktivt.

13. Förpackning enligt något av patentkraven 9 - 12 att användas vid framställningen av en liposomal aerosol, k ä n n e t e c k n a d därav, att förpackningen
10 innehåller åtminstone en första kammare innehållande en lösning av lipidkomponenten i ett organiskt lösningsmedel, ett system för att mata in den vattenhaltiga komponenten i kammaren, varvid den första kammaren, den andra
15 kammaren och/eller den vattenhaltiga komponenten innehåller åtminstone en drivgas, och förpackningen innehåller ett spridningsarrangemang med vars hjälp man genom munstycket kan dispergera blandningen som innehåller ifrågasvarande lösning och den vattenhaltiga komponenten, som
20 spray under tryck, vilket erhållits med drivgas eller -gaser.

14. Användningen av en komposition, som innehåller en vattenhaltig komponent och en lösning av en lipidkomponent i ett organiskt lösningsmedel och eventuellt drivgas eller -gaser och/eller aktivt ämne eller ämnen, som
25 definierats i patentkravet 2, förutom terapeutiskt användbart ämne, i en förpackning enligt något av patentkraven 9 - 13, för att erhålla flere enhetsdoser, vilka innehåller liposomalt material.

15. Användning enligt patentkravet 14, k ä n n e t e c k n a d därav, att kompositionen innehåller ca 45 - 70 vikt-% vatten, ca 2 - 10 vikt-% lipid, ca 4 - 20 vikt-% organiskt lösningsmedel, och eventuellt ca 20 - 45 vikt-% drivgas.
30

16. Användning enligt patentkravet 14 eller 15,
k ä n n e t e c k n a d därav, att ingrediensernas vikt-
förhållanden i kompositionen är följande: Vatten : lipid-
- ca 5:1 - ca 30:1; Lösningsmedel : lipid - ca 40:1 el-
5 ler lägre t.ex. 1,86:1; Vatten : lösning - åtminstone ca
4:1; vatten : drivgas - ca 1,1:1 - ca 20:1; och /eller
Drivgas : Lösningsmedel - ca 1,3:1 - ca 12:1.

17. Användning enligt något av patentkraven 14 -
16, k ä n n e t e c k n a d därav, att lipidlösningen,
10 den vattenhaltiga komponenten, drivgasen (-gaserna) och
det aktiva ämnet i kompositionen är sådana som definierats
i patentkraven 3 - 7, förutom terapeutiskt användbart äm-
ne.