SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**

ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(11), (21) Číslo dokumentu:

344-2001

(22) Dátum podania prihlášky: **13. 9. 1999**

(31) Číslo prioritnej prihlášky: **60/100 163**

(32) Dátum podania prioritnej prihlášky. **14. 9. 1998**

(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **US**

(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **6. 11. 2001**
Vestník ÚPV SR č : **11/2001**

(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:

(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/US/21109**

(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO00/15262**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.[7] :

A61K 47/36,
A61K 47/38,
A61K 47/40,
A61K 47/44,
A61K 9/12,
A61K 9/14,
A61K 9/72

(71) Prihlasovateľ: **INHALE THERAPEUTIC SYSTEMS, INC., San Carlos, CA, US;**

(72) Pôvodca: **Clark Andrew, Half Moon Bay, CA, US;**
Kuo Mei-Chang, Palo Alto, CA, US;
Lalor Cecily, San Carlos, CA, US;
Aldous Barry John, Mountain View, CA, US;

(74) Zástupca: **Majlingová Marta, Ing., Bratislava, Sk;**

(54) Názov: **Častice na dodávanie účinnej látky do alveol ľudského pacienta a spôsob ich prípravy**

(57) Anotácia:
Častice na dodávanie účinnej látky do alveol ľudského pacienta, ktoré obsahujú účinnú látku a inhibítor hygroskopického nárastu, pričom inhibítor hygroskopického nárastu je zabudovaný v časticiach a pokles emitovanej dávky z uvedených častíc v simulovaných pľúcnych podmienkach nie je väčší ako približne 25 %. Inhalačný prostriedok s účinnou látkou má formu prášku a má nízku sorpčnú schopnosť proti vlhkosti, odolnosť proti hygroskopickému nárastu, najmä v simulovanom pľúcnom prostredí

SK 344-2001 A3

PV 344-07
17.04.01

Častice na dodávanie účinnej látky do alveol ľudského pacienta a spôsob ich prípravy

Oblasť vynálezu

Vynález sa týka zlepšenia dodávania suchej práškovej formulácie účinnej látky hlboko do pľúc. Podrobnejšie, vynález sa týka aerosolovateľných suchých práškových častíc, ktoré po inhalácii sú odolné voči hygroskopickému nárastu. Táto vlastnosť prášku (to znamená odolnosť voči hygroskopickému nárastu) umožňuje, aby sa väčší podiel inhalovaných častíc dostal hlboko do pľúc a tým sa zvýšila biologická využiteľnosť účinnej látky, dopravovanej do pľúc.

Doterajší stav techniky

Pulmonálne dodávanie účinných látok sa ukázalo ako účinný spôsob podávania na miestne aj systémové použitie liečiv. Formulácie pľúcnych účinných látok sú navrhované na dodávanie inhaláciou pacientom vo forme disperzie tak, aby sa dispergovaná účinná zložka dostala až do pľúc. Zistilo sa, že niektoré liečivá, dodané do pľúc, sa ľahko absorbujú cez alveolárnu oblasť priamo do krvného obehu. Ale podiel inhalovaného liečiva, ktorý sa skutočne dostane hlboko do pľúc je celkom malý. Pri pulmonálnom dodávaní priemerne 30 % tvoria straty liečiva v inhalačnom zariadení a 35 % v orofaranx (v horných dýchacích cestách). Zo zvyšných 35 % približne 20 % sa stráca v spojovacích vzduchovodoch, pričom približne iba 15 % sa absorbuje v alveolárnej oblasti. Podľa Gondu (Gonda a ďalší, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems 6(4), 273 až 313 (1990)) sa predpokladá, že absorpcia liečiva v distálnych dýchacích cestách a alveolách je rýchlejšia ako v horných dýchacích cestách, pretože v uvedených oblastiach sú difúzne bariéry tenšie a absorpčný povrch je väčší. Iba malá časť inhalovaného liečiva dosahuje alveolárne povrchy a preto sú potrebné nové prístupy, ktorými by sa podarilo zvýšiť podiel liečiva, ktoré sa skutočne dostane do systémového obehu.

V jednom prístupe na riešenie tohto problému opisuje Backstrom (Backstrom a ďalší, US patent 5 506 203) použitie enhancerov permeácie na zvýšenie

absorpcie vrstvou epiteliálnych buniek v dolnom dýchacom trakte, čím sa skutočne zvýši množstvo liečiva, prichádzajúceho do systémového obehu. Inhalované zlúčeniny podľa Backstroma sa dodávajú vo forme častíc s priemerom menším ako 10 μm. Použité enhancery zahŕňajú tenzidy, soli mastných kyselín, žlčové soli a ich deriváty a ďalšie. Wong (Wong a ďalší, US patent 5 451 569) podobne opisuje podporu pľúcnej absorpcie proteínov a peptidov použitím pľúcnych tenzidov.

V snahe vylúčiť potrebu enhancerov permeácie sa v patente WO 96/32 149, prihlasovateľa Inhale Therapeutic Systems opisuje pulmonálne dodávanie aerosolovaných liečiv, ktoré sú vo forme suchých práškov a prášky sú dobre dispergovateľné. Také liečivá sa v pľúcach ľahko absorbujú bez potreby použiť permeačné enhancery. Podobné snahy na zvýšenie biologickej využiteľnosti inhalovaných liečiv sa opisujú v prihláške s číslom zverejnenia WO 97/44 013 prihlasovateľov MIT a Penn State (USA). V tomto spise sa na zvýšené dodávanie terapeutickej alebo diagnostickej látky do alveolárnej oblasti opisuje použitie aerodynamicky ľahkých častíc (ktoré majú hustoty menej ako 0,4 $g.cm^{-3}$) s veľkým stredným priemerom (väčším ako 5 μm). Na ďalšie zvýšenie biologickej využiteľnosti sa v WO 98/31 346, prihlasovateľov opäť MIT a Penn State, opisuje zabudovanie tenzidu do aerodynamicky ľahkých častíc, aby sa podporila absorpcia liečiva a zvýšila sa jeho biologická využiteľnosť.

Popri probléme nízkej absorpcie pulmonálne dodávaných účinných látok cez epiteliálne bunky v nižšom dýchacom trakte, k malým podielom inhalovaného liečiva, ktoré sa dostáva až hlboko do pľúcneho traktu prispieva aj ďalší faktor - hygroskopický nárast veľkosti častíc práškov. V dôsledku toho, že väčšina aerosólov má vodorozpustný charakter, dochádza k zachytávaniu častíc aerosólu v hornom dýchacom trakte ako dôsledok ich hygroskopického nárastu (Hickey a ďalší, Journal of Pharmaceutical Science 79(11), 1009 až 1014). Na skúmanie rýchlosti nárastu práškov vo vlhkom prostredí sa adsorpčne koacervačnou technikou pripravili prášky disodnej soli fluoresceínu s povlakom mastnej kyseliny. Prášky s povlakom mali MMAD približne medzi 4 a 7 μm a pozorovala sa u nich nižšia rýchlosť hygroskopického nárastu v porovnaní s práškami bez mastného povlaku.

Napriek mnohým snahám v hore uvedených prístupoch je podiel liečiva, všeobecne dosahujúceho alveolárny povrch pľúc po inhalácii stále veľmi nízky.

Preto nevyhnutne jestvuje požiadavka a snaha na zvýšenie podielu inhalovaného liečiva, ktoré by sa dostávalo hlboko do pľúc a tým sa zvýšila biologická využiteľnosť inhalovanej účinnej látky.

Podstata vynálezu

Vzhľadom na biologickú využiteľnosť účinných látok dodávaných do alveolárnej oblasti pľúc sú dôležitými parametrami častíc nielen ich veľkosť a ich hustota, ale tiež ich schopnosť absorbovať vodu počas dopravy pľúcami do alveol. Pôvodcovia vynálezu zistili, že iba povlak na častici nie je dostatočný na to, aby minimalizoval absorpciu vody časticou v pľúcach, ale celá častica musí mať inhibičné vlastnosti vzhľadom k hygroskopickému nárastu aby si častice zachovali vhodnú distribúciu svojich veľkostí v aerosóle aj počas dopravy pľúcami, umožňujúcu ich priechod k alveolárnym povrchom bez predčasného zachytávania v horných oblastiach pľúc.

Podstatou vynálezu sú častice na dodávanie účinnej látky do alveol ľudského pacienta, ktoré obsahujú účinnú látku a inhibítor hygroskopického nárastu veľkosti častíc, pričom inhibítor hygroskopického nárastu je zabudovaný do častíc a častice si zachovávajú distribúciu veľkostí pod 3 μm MMAD, vhodnú pre aerosóly na dodávanie do alveol.

Z iného hľadiska sa vynález týka častíc obsahujúcich účinnú látku a inhibítor hygroskopického nárastu, pričom častice sú vysoko dispergovateľné a v simulovaných podmienkach pľúcneho prostredia majú pokles emitovanej dávky nie viac ako približne o 25 %.

Z ešte ďalšieho hľadiska sa vynález týka častíc, ktoré majú nízku pohltivosť vlhkosti. Uvedené častice obsahujú účinnú látku a inhibítor hygroskopického nárastu a ďalej sa vyznačujú sorpčným indexom menším ako 6,5.

Z ďalšieho hľadiska sa vynález týka spôsobu prípravy častíc na dodávanie účinnej látky do alveol ľudského pacienta. Uvedený spôsob zahŕňa prípravu zmesi inhibítora hygroskopického nárastu, účinnej látky a rozpúšťadla. Uvedená zmes sa potom suší v rozprachovej sušiarni, čím sa získajú homogénne častice inhibítora hygroskopického rastu a účinnej látky spolu. Distribúcia veľkosti výsledných častíc

pri dodávaní inhalovaním hlboko do pľúc sa významne nemení a MMAD ostáva menej ako 3 μm. Výsledné častice sa môžu voliteľne vyznačovať tým, že v simulovaných podmienkach pľúcneho prostredia majú pokles emitovanej dávky nie viac ako o 25 %. Ešte v ďalšej alternatíve sa rozprachom sušené častice vyznačujú sorpčným indexom menším ako 6,5.

Z ešte iného hľadiska sa vynález týka spôsobu dodávania účinnej látky do pľúc ľudského pacienta, pričom aerosolované častice s hore uvedenými znakmi sa ľudskému pacientovi podávajú inhaláciou.

Z ešte iného hľadiska sa vynález týka spôsobu zvýšenia množstva inhalovanej účinnej látky, dopravenej hlboko do pľúc. Uvedený spôsob zahŕňa zabudovanie inhibičnej látky proti hygroskopickému nárastu do suchých práškových častíc na inhaláciu, obsahujúcich účinnú látku tak, že po rozprášení a inhalovaní častíc najmenej 20 % nominálnej dávky sa dopraví hlboko do pľúc.

Tieto a ďalšie znaky tohto vynálezu sa lepšie objasnia v podrobnom opise vynálezu v spojení s priloženými obrázkami a príkladmi.

Vynález sa týka časticového farmaceutického prostriedku a spôsobu pulmonálneho dodávania častíc, pozostávajúcich z účinnej látky a inhibítora hygroskopického nárastu, pričom distribúcia veľkosti častíc pri dodávke do alveol sa vyznačuje MMAD menším ako 3 μm. Vynález je neočakávaný v tom, že umožňuje dosahovať vyššiu biologickú využiteľnosť účinnej látky v porovnaní s účinnou látkou v neprítomnosti inhibičnej látky proti hygroskopickému nárastu, alebo keď inhibičná látka proti hygroskopickému nárastu je jednoducho adsorbovaná iba na povrchu častíc s účinnou látkou. Usudzuje sa, že distribúciou inhibičnej látky proti hygroskopickému nárastu v celom objeme častíc a nie iba na povrchu ako povlak, sa pri erózii alebo pri rozpúšťaní počas priechodu dýchacími cestami exponujú stále nové vnútorné vrstvy inhibičnej látky proti hygroskopickému nárastu a tým inhibičná schopnosť častice voči hygroskopickému nárastu ostáva zachovaná.

I. Definície

Ďalej uvedené výrazy sa tu používajú v nasledujúcich významoch.

"Účinná látka" v tomto texte zahŕňa činidlo, liečivo, zlúčeninu, alebo zloženie materiálu alebo zmesi, ktoré majú niektoré farmakologické, často výhodné, účinky, ktoré možno predvídať *in vivo* alebo *in vitro*. Účinná látka zahŕňa potraviny, potravinové doplnky, výživné látky, liečivá, vakcíny, vitamíny a ďalšie užitočné látky. Uvedený výraz tu zahŕňa akúkoľvek fyziologicky alebo farmakologicky účinnú látku, ktorá má miestny alebo systémový účinok na pacienta.

"Suchý prášok" znamená práškový prípravok, ktorý obsahuje jemne disperzné tuhé častice, ktoré sa voľne sypú ("tečú") a sú schopné a) ľahko sa dispergovať v inhalačnom zariadení a b) byť inhalované subjektom tak, že časť častíc sa dostáva do pľúc a umožňuje sa tak ich prenikanie do alveol. Také prášky sa považujú za "respirabilné" alebo vhodné na pulmonálne dodávanie. Suchý prášok typicky obsahuje menej ako 10 % vlhkosti, výhodne menej ako 5 % vlhkosti a najvýhodnejšie menej ako 3 % vlhkosti.

"Inhibítor hygroskopického nárastu" (hygroscopic growth inhibitor, HGI) znamená akúkoľvek látku, ktorá zabudovaná do častíc podľa tohto vynálezu znižuje rýchlosť pohlcovania vody a/alebo množstvo pohltenej vody. Látky vhodné na použitie ako inhibítory hygroskopického nárastu sú účinné vtedy, ak sa zabudujú do častíc podľa tohto vynálezu vo vhodnej koncentrácii; na inhibíciu hygroskopického nárastu častíc v podmienkach typických pre pľúca je obsah uvedených inhibítorov hygroskopického rastu najmenej 5 %, výhodne najmenej 10 % a najvýhodnejšie najmenej 15 % vzhľadom na častice, ktoré majú rovnaké zloženie s výnimkou, že HGI nie je prítomný.

Hygroskopický nárast častíc sa všeobecne opisuje pomernými hodnotami, to znamená pomerom MMAD častíc v podmienkach typických pre pľúca k MMAD suchých častíc pred inhaláciou. Na bližšie objasnenie, častica ktorá má pomer hygroskopického nárastu rovný 1 nemení po inhalácii a expozícii pľúcnym prostredím svoju veľkosť. Hygroskopický nárast častíc sa určuje experimentálne vystavením práškov v klimatickej komore podmienkam, ktoré simulujú pľúcne podmienky, to znamená 32 až 37 °C a relatívna vlhkosť 95 až 99,5 %. Podrobnejšie, dávka častíc sa aerosoluje v uvedenej komore. Aerosól sa potom vedie do kaskádového impaktora na stanovenie hmotnostného mediánu aerodynamického priemeru častíc (mass median aerodynamic diameter, MMAD).

Voliteľne možno MMAD jednotlivého prášku v simulovaných pľúcnych podmienkach počítať zo stanovenia pomerného rovnovážneho nárastu. Tento MMAD aerosolovaných práškových častíc v pľúcach sa určuje výpočtom z koncentrácie tuhých častíc (pomer prášku k vode) pri ktorom sa vodný roztok častíc stáva izotonickým, to znamená koncentráciu, pri ktorej kvapôčka kvapaliny dosiahne rovnováhu v pľúcach; to potom umožňuje výpočet MMAD izotonickej kvapôčky. Uvedený MMAD izotonickej kvapôčky sa potom delí experimentálne stanoveným MMAD prášku v bežnom (okolitom) prostredí a získa sa tak pomerný hygroskopický nárast.

Tento vynález zahŕňa opísané častice, obsahujúce HGI, ktoré majú v simulovaných pľúcnych podmienkach MMAD niže 3 μm.

"Simulované pľúcne podmienky" sú 32 až 37 °C a 95 až 99,5 % relatívnej vlhkosti.

"Sorpčný index" alebo "SI" je súčet hmotnostných prírastkov suchého prášku podľa tohto vynálezu, stanovených pri 10%, 20%, 30% a 40%-nej relatívnej vlhkosti (25 °C), delený štyrmi. Sorpčný index sa stanovuje napríklad gravimetrickým sorpčným analyzátorom ako je napríklad DVS-1000, vyrábaný Moisture Measurements System (Londýn, UK), alebo pomocou sorpčných váh, vyrábaných firmou VTI Corporation (Kialeah, FL).

Výraz "častice účinnej látky" znamená hore určenú účinnú látku vo forme častíc, ktoré sú vhodné na pulmonálne dodávanie. Častice sú v prášku. Je zrejmé, že častice môžu v aerosolovateľnej formulácii účinnej látky zahŕňať viac ako jednu účinnú látku a že použitie výrazu "látka" v žiadnom prípade nevylučuje použitie dvoch alebo viac látok.

Častice so "zabudovaným" inhibítorom hygroskopického nárastu sú také častice, ktoré majú HGI rozdelený v objeme častice a nie iba výhradne ako povlak na ich povrchu.

Výrazom "biologická využiteľnosť v pľúcach" alebo "pulmonálna biologická využiteľnosť" sa rozumie podiel z množstva účinnej látky, ktorý sa po zachytení v pľúcach absorbuje a stáva sa využiteľným v systémovom obehu cicavca relatívne k podielu množstva účinnej látky, ktoré sa absorbuje do krvi zo subkutánnej injekcie (% absorbovanej/% deponovanej). Typické modelové systémy na stanovenie

pulmonálnej biologickej dostupnosti zahŕňajú potkana, psa a nehumánne primáty. Pomerné pulmonálne biologické dostupnosti môžu byť založené na priamom intratracheálnom podávaní alebo na inhalácii.

"Emitovaná dávka" ("ED") je ukazovateľom rozdelenia suchého prášku vo vhodnom inhalačnom zariadení po zapnutí alebo dispergácii. ED je definovaná ako pomer emitovanej dávky k nominálnej dávke (nominálna dávka znamená hmotnosť prášku na jednotkovú dávku vloženého do vhodného inhalačného zariadenia pred zapnutím). ED je experimentálne stanovovaný parameter a typicky sa určuje s použitím *in vitro* prístrojovej súpravy, ktorá napodobňuje dávkovanie pacientovi. Na stanovenie hodnôt ED sa nominálna dávka suchého prášku vloží do inhalátora, vhodného na dispergáciu suchého prášku; inhalátor sa uvedie do činnosti a prášok sa disperguje. Vytvorené aerosólové mraky sa potom odvádzajú podtlakom z prístroja, zachytávajú sa na vopred odváženom filtri, ktorý je pripojený na náustok zariadenia. Množstvo prášku, ktoré sa dostane na filter predstavuje emitovanú dávku. Napríklad 5 mg dávkovej formy suchého prášku sa vloží do inhalačného zariadenia; ak dispergáciou prášku sa zachytí na odváženom filtri 4 mg prášku, potom emitovaná dávka prostriedku so suchým práškom je: 4 mg (emitovaná dávka)/5 mg (nominálna dávka) x 100 = 80 %. V prípadoch nehomogénych práškov sa hodnoty ED skôr vyjadrujú na distribúciu liečiva v inhalačnom zariadení ako na distribúciu suchého prášku a sú potom založené na hmotnosti liečiva a nie na celkovej hmotnosti prášku.

Výraz "pokles emitovanej dávky v simulovaných pľúcnych podmienkach" znamená hodnotu ED v bežných podmienkach okolia (%) mínus hodnota ED pri 32 až 37 °C a 95 až 99,5 % relatívnej vlhkosti.

Výraz "dispergovateľný" prášok znamená prášok, ktorý má hodnotu ED najmenej približne 30 %, výhodnejšie 40 až 50 % a najvýhodnejšie najmenej približne 50 až 60 %.

Nakoľko prášky podľa tohto vynálezu sú všeobecne polydisperzné (to znamená, že pozostávajú z častíc rôznych veľkostí), výraz "hmotnostný medián priemerov" (mass median diameter, MMD) je mierou strednej veľkosti častíc. V tomto texte uvádzané MMD boli stanovované na základe sedimentácie pri odstreďovaní, hoci na rovnaký účel možno použiť ktorýkoľvek z používaných

spôsobov na stanovenie strednej veľkosti častíc (napríklad elektrónovú mikroskópiu, rozptyl svetla, laserovú difrakciu).

Výraz "hmotnostný medián aerodynamických priemerov" (mass median aerodynamic diameter, MMAD) je mierou aerodynamickej veľkosti dispergovanej častice. Uvedený aerodynamický priemer sa použil na opis usadzovania aerosolovaných práškov a predstavuje priemer gule s jednotkovou hustotou, ktorá má rovnakú usadzovaciu rýchlosť vo vzduchu ako uvedená častica. Aerodynamický priemer zahŕňa vplyv tvaru častice, hustoty a fyzikálnej veľkosti častice. Pokiaľ sa neuvádza inak, výraz MMAD sa v tomto texte používa tak, že predstavuje stred alebo medián distribúcie aerodynamických veľkostí častíc aerosolovaného prášku, stanovených kaskádovým impaktorom.

Výraz "farmaceuticky prípustná zložka alebo nosič" sa týka zložky, ktorá môže byť zahrnutá v časticiach podľa tohto vynálezu a dostáva sa do pľúc spolu s časticami a nemá žiadne významné škodlivé toxikologické účinky na subjekt, najmä na pľúca subjektu.

"Farmaceuticky účinné množstvo" alebo "fyziologicky účinné množstvo bioaktívnej látky" je množstvo účinnej látky, prítomnej v farmaceutickom prostriedku, formulovanom z častíc suchého prášku ako sa opisuje hore, ktoré je potrebné na dosiahnutie vyžadovanej hladiny biologicky účinnej látky v krvnom obehu liečeného subjektu na vyvolanie očakávanej fyziologickej odpovede, ak sa uvedený prostriedok podáva pulmonálne. Presné množstvo bude závisieť od mnohých faktorov, napríklad od druhu biologicky účinnej látky, od špecifickej účinnosti farmaceutického prostriedku, od použitého zariadenia na dodávanie do organizmu, od fyzikálnych vlastností prášku a od zámeru jeho použitia, od stavu pacienta; uvedené účinné množstvo môže stanoviť odborník v danej oblasti podľa tu uvedených údajov.

II. Zložky inhalovateľného prášku

Častice podľa tohto vynálezu sú navrhnuté tak, aby odolávali hygroskopickému nárastu, ktorý normálne nastáva po pulmonálnom podaní formulácií suchých práškov; táto vlastnosť umožňuje, aby sa hlboko do pľúc dostal väčší podiel inhalovaných častíc. Táto vlastnosť častíc, to znamená odolnosť voči

hygroskopickému nárastu sa dosahuje zabudovaním inhibičnej látky voči hygroskopickému rastu, to znamená látky, ktorej prítomnosť v časticiach účinne znižuje rýchlosť a/alebo množstvo prijímanej vody časticou, najmä pri expozícii v podmienkach pľúcneho prostredia.

A. Účinná látka

Účinná látka na zabudovanie do opisovaných časticových farmaceutických prostriedkov zahŕňa antibiotiká, protivírusové látky, anaepileptiká, analgetiká, protizápalové látky a bronchodilátory. Účinná látka môže byť anorganická alebo organická zlúčenina, vrátane (bez obmedzenia) liečiv ktoré účinkujú na periférne nervy, adrenergické receptory, cholinergické receptory, skeletálne svaly, na srdcovocievny systém, hladké svaly, na systém krvného obehu, synoptické miesta, neuroefektorové spojovacie miesta, na endokrinný a hormonálny systém, imunitný systém, reprodukčný systém, kostrový systém, autokoidné systémy, zažívacie a vylučovacie systémy, na histamínový systém centrálnej nervovej sústavy. Vhodné látky možno vybrať napríklad z polysacharidov, steroidov, hypnotík a sedatív, psychotoník, utišovacích prostriedkov, protikŕčových látok, svalových relaxantov, protiparkinsonových látok, analgetík, protizápalových látok, svalových kontraktant, protimikrobiánych látok, protimalarík, hormonálnych látok vrátane antikoncepčných látok, sympatomimetík, polypeptidov a proteínov schopných vyvolať fyziologické účinky, diuretík, tuky regulujúcich látok, androgénnych látok, antiparazitík, neoplastov, antineoplastov, hypoglykemík, výživných látok a výživových doplnkov, rastových doplnkov, tukov, antienteritických látok, elyktrolytov, vakcín a diagnostických látok.

Príklady látok, vhodných na použitie podľa tohto vynálezu zahŕňajú (ale nijako rozsah látok neobmedzujú) kalcitonín, erytropoietín (EPO), faktor VIII, faktor IX, ceredázu, cerezým, cyklosporín, stimulačný faktor granulocytových kolónií (GCSF), alfa-1 proteinázový inhibítor, elkatonín, stimulačný faktor granulocytových fágových kolónií (GMCSF), rastový hormón, ľudský rastový hormón (HGH), rastový hormón uvoľňujúci hormón (GHRH), heparín, heparín s nízkou molekulovou hmotnosťou (LMWH), α interferón, β interferón, γ interferón, interleukín-2, luteinizovaný hormón uvoľňujúci hormón (LHRH), inzulín, somastatín,

somastatínové analógy vrátane oktreotidu, vazopresínový analóg, folikulárny rastový hormón (FGH), inzulínu podobný rastový faktor, inzulínotropín, interleukínový-1 receptorový antagonista, interleukín-3, interleukín-4, interleukín-6, stimulačný faktor makrofágových kolónií (M-CSF), nervový rastový faktor, paratyroidný hormón (PTH), tymozín alfa 1, IIb/IIIa inhibítor, alfa-1 antitrypsín, VLA-4, respiračná syncytiálna vírusová protilátka, transmembránový regulačný gén cystickej fibrózy (CFTR), deoxyribonukleáza (Dnáza), baktericídny/permeabilitu zvyšujúci proteín (BPI), anti-CVM protilátka, interleukínový –1 receptor, kyselina 13-*cis*-retinová, pentamidín isotioát, albuterolsulfát, metaproterenol sulfát, beclometazóndiprepionát, triamcinolon-acetamid, budesonid-acetonid, fluticason, bromid ipratrópia, flunisolid, sodná soľ kromolynu, vínan ergotamínu a analógy, agonisty a antagonisty uvedených. Účinné látky môžu ďalej zahŕňať nukleové kyseliny, prítomné ako prosté molekuly nukleových kyselín, vírusové vektory, združené vírusové častice, plazmid DNA alebo RNA alebo iné nukleové konštrukty vhodného typu na transfekciu alebo transformáciu buniek, najmä buniek v alveolárnej oblasti pľúc. Účinné látky môžu byť v rôznych formách, napríklad vo forme vo vode rozpustných alebo nerozpustných, nabitých alebo nenabitých molekúl, vo forme zložiek molekulových komplexov alebo farmaceuticky prípustných solí. Účinné látky môžu byť v prírode sa nachádzajúce molekuly alebo to môžu byť rekombinantne pripravené produkty, alebo to môžu byť analógy v prírode sa nachádzajúcich alebo rekombinantných proteínov s jednou alebo viacerými pridanými alebo deletovanými aminokyselinami. Účinné látky môžu ďalej zahŕňať oslabené alebo usmrtené vírusy, vhodné na použitie ako vakcíny.

Množstvo účinnej látky v aerosolovaných časticiach bude také množstvo, ktoré je potrebné aby sa dopravilo terapeuticky účinné množstvo účinnej látky na dosiahnutie vyžadovaného účinku na jednotkovú dávku. Toto množstvo bude v praxi v širokom rozmedzí v závislosti od jednotlivých látok, ich biologickej účinnosti, úpornosti liečeného stavu, dávkovacích požiadaviek a vyžadovaného terapeutického účinku. Častice budú všeobecne obsahovať od 1 % hmotn. do približne 99 % hmotn. účinnej látky, výhodne od 2 % do približne 95 % účinnej látky a výhodnejšie od približne 5 % do približne 85 % hmotn. účinnej látky. Častice sú ale použiteľné

najmä na účinné látky, ktoré sa musia dopraviť v dávkach od 0,001 mg.deň$^{-1}$ do 100 mg.deň$^{-1}$, výhodne 0,01 mg.deň$^{-1}$ do 50 mg.deň$^{-1}$.

B. Inhibítor hygroskopického nárastu

Dôležitým znakom častíc je inhibítor hygroskopického nárastu. Inhibítor hygroskopického nárastu (hygroscopic growth inibitor, HGI) účinne znižuje rýchlosť a/alebo množstvo pohlcovanej vlhkosti časticami po inhalovaní tak, aby si častice po dopravení do alveol zachovali MMAD menší ako 3 μm.

Materiál vhodný na použitie ako HGI sa po rozprachovom sušení najprv identifikuje predbežným triedením a výberom podľa profilu pohltivosti vzhľadom na pohlcovanie vlhkosti; na použitie podľa tohto vynálezu sú výhodné nízko pohltivé materiály ako napríklad materiály, uvedené v Obr. 1. Vybrané HGI materiály sa potom ďalej skúšajú na vhodnosť prípravou častíc obsahujúcich príslušné množstvo HGI (typicky viac ako 5 až 10 % z hmotnosti farmaceutického prostriedku). V niektorých prípadoch HGI môžu popri tom, že sú prítomné v celom objeme prášku vytvárať ešte aj povlak na povrchu častíc. Potom sa stanovia vlhkostné izotermy pre častice účinnej látky obsahujúce HGI a na porovnanie tiež častíc s rovnakým pomerným zložením ale bez prítomnosti HGI; tým sa určí, či prítomnosť HGI účinne znižuje rozsah alebo rýchlosť absorpcie vody práškom. Typicky sa skúšajú aj nízke koncentrácie aj vysoké koncentrácie HGI, čím sa určuje využiteľný rozsah koncentrácií na zabudovanie do práškov podľa tohto vynálezu.

Zistilo sa, že materiály užitočné ako inhibítory hygroskopického nárastu zahŕňajú (ale nie sú na uvedené obmedzené): fosfolipidy s dvojitými reťazcami, cyklodextríny a ich deriváty, hydroxyetylškrob (HES), dextrán, dextranomér, maltodextrín, škroby, hydroxypropylmetylcelulózu (HPMC), éter etylhydroxyetylcelulózy a ďalšie celulózové deriváty, ako sú napríklad deriváty opísané v "Cellulosics: Chemical, Biochemical and Material Aspects" (Ellis Horwood Series in Polymer Science and Technology) od J. F. Kennedyho, G.O. Phillipsa, P. A. Williamsa (Ed.) a v "Comprehensive Cellulose Chemistry" od D. Klemma (Ed.), B. Phillipa a T. Heinzeho (1998). Účinná látka môže mať v niektorých prípadoch tiež funkciu inhibítora hygroskopického nárastu. Účinné látky, ktoré môžu slúžiť tiež ako HGI zahŕňajú inzulín, lososovitý kalcitonín (salamon calcitonin, sCalcitonin) a PTH.

Fosfolipidy s dvojitým reťazcom na použitie podľa tohto vynálezu zahŕňajú fosfatidylcholíny ako je 1,2-dimyristoyl-sn-glycero-3-fosfocholín (DMPC), 1,2-dipalmitoyl-sn-glycero-3-fosfocholín (DPPC), 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfocholín (DSPC), 1,2-dioleoyl-sn-glycero-3-fosfocholín (DOPC),1-palmitoyl-2-oleoyl-sn-glycero-3-fosfocholín (POPC) a podobné. Na použitie ako inhibítor hygroskopického nárastu sú vhodné tiež fosfatidyletanolamíny ako je 1,2-dimyristoyl-sn-glycero-3-fosfoetanolamín (DMPE), 1,2-dipalmitoyl-sn-glycero-3-fosfoetanolamín (DPPE), 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfoetanolamín (DSPE), 1,2-dioleoyl-sn-glycero-3- fosfoetanolamín (DOPE) a podobne derivatizované fosfatidylglyceroly a kyseliny fosfatidové.

Cyklodextríny sú ďalšou skupinou zlúčenín, ktorá je použiteľná ako inhibítor hygroskopického nárastu. Cyklodextríny sú cyklické oligosacharidy v tvare odrezaného kužeľa a s hydrofóbnou dutinou v strede a pozostávajú z šiestich a viac D-glukózových zvyškov. Cyklodextríny na použitie v tomto vynáleze zahŕňajú α-cyklodextrín (šesť glukózových zvyškov), β-cyklodextrín (sedem glukózových zvyškov) a γ-cyklodextrín (osem glukózových zvyškov) podľa počtu glukózových zvyškov ako aj ich deriváty, napríklad 2-hydroxypropyl-β-cyklodextrín (2-HPβC) a β-cyklodextrínsulfonylbutyléter. 2-HPβC je veľmi výhodná zložka, nakoľko má vhodný sorpčný profil (Obr. 1). V prostredí s 80%-nou relatívnou vlhkosťou má 2-HPβC zmenu hmotnosti po 8 hodinách pohltením vlhkosti približne iba 16 %. Cyklodextrín má podobný profil. Priaznivé sorpčné (vzhľadom na vlhkosť) vlastnosti príkladov formulácií obsahujúcich sulfobutyléter-β-cyklodextrín sa ilustrujú na Obr. 4. Tieto materiály sú a) celkom odolné voči prijímaniu vlhkosti a b) pomaly prijímajú vlhkosť; pre tieto vlastnosti sú vhodnými materiálmi na zabudovanie do práškov podľa tohto vynálezu.

Ako ďalšie vhodné inhibičné látky vzhľadom na hygroskopický nárast sú dextrány, čo sú polysacharidy, obsahujúce glukózové monoméry. Dextrány na použitie podľa tohto vynálezu majú molekulovú hmotnosť v rozmedzí približne 10 000 až 100 000. Výhodné sú dextrány dextrán 10, dextrán 40, dextrán 70 a dextrán 75. Možno použiť tiež dextránové deriváty ako je dextranomér (dextrán-2,3-dihydroxypropyl-2-hydroxy-1,3-propándiylétery), maltodextrán a sodná soľ sulfátu

dextránu. Odolnosť dextránu proti prijímaniu vlhkosti sa ilustrovala pokusom na sorpčných váhach, kde sa preukázalo (Príklad 3 a Obr. 1), že rozprachom vysušený dextrán prijíma pri 70%-nej relatívnej vlhkosti 19 % hmotn. vody, ale pri 80%-nej relatívnej vlhkosti pohltí 24 % hmotn. vody.

Ako inhibítory hygroskopického nárastu možno tiež použiť deriváty celulózy ako je hydroxypropylmetylcelulóza (HPMC), éter etylhydroxyetylcelulózy a hydroxypropylcelulóza, s molekulovými hmotnosťami v rozmedzí 10 000 do 400 000.

Ako HGI možno použiť tiež deriváty škrobov. Veľmi výhodný inhibítor hygroskopického nárastu je hydroxyetylškrob (HES) s molekulovou hmotnosťou v rozmedzí približne 70 000 do približne 400 000 (pozri napríklad Obr. 2). Prehľad o HES možno nájsť napríklad v Intensive Care Med.25, 258 až 268 (1999).

Na použitie ako inhibítory hygroskopického nárastu sú vhodné tiež maltodextrín, hydrolyzovaný škrob a jeho komerčne dostupné deriváty. Výhodný je maltodextrín 40, ktorý má strednú molekulovú hmotnosť približne 3 600.

Uvedené HGI, použiteľné do častíc a spôsobov podľa tohto vynálezu spájajú účelnú minimalizáciu hygroskopického nárastu s 1) netoxickými vlastnosťami v použitých koncentráciách a 2) dobrými "práškovými" vlastnosťami, to znamená nelepivosťou alebo nevoskovým charakterom v tuhom stave. Toxickosť danej látky možno kontrolovať bežnými spôsobmi, napríklad analýzou podľa MIT ako sa opisuje napríklad v Int. J. Pharm. 65, 249 až 259 (1990).

Inhibítor hygroskopického nárastu je v časticiach prítomný v množstve, ktoré je dostatočné na minimalizáciu alebo prevenciu hygroskopického nárastu častíc tak, aby si častice zachovali veľkosť pod 3 μm po aerosólovom dodaní do alveol. Optimálny pomer účinnej látky k HGI možno určiť pre každý daný HGI skúšaním rôznych pomerov na modeli *in vitro* ako sa tu opisuje. Napríklad, na stanovenie, ktoré pomery umožňujú významné zníženie pohlteného množstva alebo rýchlosti pohlcovania vlhkosti práškom, účinná látka sa typicky spája s HGI, ako je hydroxyetylškrob, v nasledujúcich hmotnostných pomeroch: 10/90, 25/75, 50/50, 75/25 a 90/10. Zo získaných údajov možno potom určiť optimálnu koncentráciu HGI. Rôzne HGI, v kombinácii s rôznymi účinnými látkami a voliteľne aj s ďalšími zložkami budú mať rôzne optimálne koncentrácie a tak treba každý HGI jednotlivo skúšať.

Všeobecne, častice obsahujú najmenej 5 až 20 percent hmotn. HGI, výhodne najmenej približne 20 až 40 % HGI a ešte výhodnejšie najmenej približne 40 až 60 % HGI alebo viac. Potrebné množstvo HGI a zníženie absorpčných vlastností prášku (vzhľadom na vlhkosť) bude menšie v prípadoch, kedy účinnou látkou bude proteín alebo polypetid, pretože proteíny a polypeptidy tiež spôsobujú inhibíciu hygroskopického nárastu. V prípadoch, kedy účinná látka nie je proteín alebo polypeptid, častice budú výhodne obsahovať najmenej približne 40 % HGI a podiel HGI v časticiach bude v rozmedzí od približne 40 % do 99 % hmotn.. Prítomnosť HGI v časticiach maximalizuje zachytávanie aerosolovaných častíc až hlboko v dýchacom trakte, najmä na alveolárnom povrchu na rozdiel ad úst, hrdla a horných dýchacích ciest, čím sa zvyšuje biologická využiteľnosť účinnej látky, dodávanej do pľúc.

C. Ďalšie zložky

Prášky účinnej látky možno popri inhibítore hygroskopického nárastu voliteľne kombinovať s farmaceutickými nosičmi, ďalšími pomocnými látkami a zložkami, ktoré sú vhodné na respiračné a pulmonálne podávanie. Tieto nosiče môžu slúžiť jednoducho ako plnivá tam, kde sa vyžaduje znížiť koncentráciu účinnej látky v prášku na dodávanie pacientovi. Nosiče môžu ale slúžiť tiež na ďalšie zlepšenie dispergovateľnosti prášku v zariadení na dispergáciu prášku; tým spôsobujú viac účinné a reprodukovateľné dodávanie účinnej látky a zlepšenie manipulačných vlastností prášku s účinnou látkou (napríklad sypkosti, tekutosti a konzistencie), čo uľahčuje výrobu a plnenie prášku. Pomocné látky môžu často spôsobovať zlepšenie fyzikálnej a chemickej stálosti častíc, ďalej môžu minimalizovať zvyškový obsah vlhkosti a brzdiť príjem vlhkosti, zvyšovať veľkosť častíc, ovplyvňovať stupeň agregácie, povrchové vlastnosti (napríklad drsnosť), ľahkosť inhalácie a cielenie výsledných častíc do dolnej oblasti pľúc.

Pomocné látky a ďalšie zložky, ak sú prítomné, tvoria v farmaceutickom prostriedku hmotnostný podiel približne 1 % až približne 50 %. a zahŕňajú (ale nie sú na uvedené obmedzené) proteíny, peptidy, aminokyseliny a sacharidy (napríklad cukry vrátane monosacharidov, di-, tri-, tetra- a oligosacharidov; deriváty cukrov ako sú alditoly, kyseliny aldónové, esterifikované cukry a podobné; a polysacharidy

alebo polyméry cukrov), ktoré môžu byť prítomné jednotlivo alebo v kombinácii. Príklady proteínových zložiek zahŕňajú sérový albumín, napríklad ľudský sérový albumín (HSA), rekombinantný ľudský albumín (rHA), želatínu, kazeín a podobné. Predstavitelia aminokyselinových/polypeptidových zložiek, ktoré môžu účinkovať tiež ako tlmivé látky zahŕňajú alanín, glycín, arginín, betaín, histidín, kyselinu glutámovú, kyselinu asparágovú, cysteín, lyzín, leucín, izoleucín, valín, metionín, fenylalanín, aspartám, di- a tripeptidy ako je trileucín a podobné. Sacharidové zložky, vhodné na použitie v tomto vynáleze zahŕňajú napríklad monosacharidy ako je fruktóza, maltóza, galaktóza, glukóza, D-manóza, sorbóza; disacharidy ako je laktóza, sacharóza, trehalóza, celobióza a podobné; polysacharidy ako je rafinóza, melezitóza a podobné; a alditoly ako je manitol, xylitol, maltitol, lactitol, xylitol sorbitol (glucitol), myoinozitol a podobné.

Farmaceutický prostriedok môže tiež obsahovať tlmivú látku alebo látku na úpravu pH. Predstavitelia tlmivých látok zahŕňajú soli organických kyselín ako sú soli kyseliny citrónovej, kyseliny askorbovej, kyseliny glukónovej, kyseliny uhličitej, kyseliny vínnej, kyseliny jantárovej, kyseliny octovej, alebo kyseliny ftalovej; Tris, hydrochlorid trometamínu, alebo fosforečnanové tlmivé látky. Farmaceutický prostriedok môže ďalej obsahovať ďalšie zložky/prísady, ako je Ficolls (polymérny cukor), chuťové a vonné látky, antimikrobiálne látky, sladidlá, antioxidanty, antistatické látky, tenzidy (napríklad polysorbáty ako je Tween 20 a Tween 80) a chelačné látky (napríklad EDTA). V opísaných farmaceutických prostriedkoch možno v matrici použiť aj ďalšie pomocné látky, zložky alebo prísady, napríklad také, aké sa uvádzajú v "Remington: The Science & Practise of Pharmacy", 19. vydanie, Williams & Williams (1995) a v "Physician's Desk Reference, 52. vydanie, Medical Economics, Montvale, NJ (1998), ktoré sa tu zahŕňajú týmto odkazom. Výhodné zložky na použitie v formuláciách podľa tohto vynálezu zahŕňajú manitol, rafinózu a citran sodný, leucín, izoleucín, valín, sacharózu, tri-leucín a manitol.

III. Príprava práškovej formulácie

Suché práškové formulácie účinnej látky sa výhodne pripravia rozprachovým sušením v podmienkach, v ktorých vzniká v podstate amorfný prášok. Rozprachové sušenie formulácií sa uskutoční napríklad podľa všeobecného opisu v "Spray Drying

Handbook", 5. vydanie, K. Masters, John Wiley & Sons, NY (1991) a v Platz R. a ďalší, patentový spis WO 97/41 833 (1997), ktorých obsah sa tu zahŕňa týmto odkazom.

Vopred sa pripravia roztoky, emulzie alebo suspenzie, obsahujúce účinnú látku, inhibítor hygroskopického nárastu a voliteľne ďalšie zložky a pomocné látky. Roztoky alebo suspenzie na rozprachové sušenie budú typicky obsahovať od približne 0,1 do 10 % (hmotnosť/objem) tuhých podielov. pH roztokov sa vo všeobecnosti udržiava v rozmedzí približne 3 až 9 a bude závisieť od vplyvu pH na stálosť účinnej látky. Výhodné sú pH blízke neutrálnej reakcii roztokov, pretože pri týchto pH sa napomáha udržiavať fyziologická kompatibilita prášku po rozpustení prášku v pľúcach. Formulácie pred rozprachovým sušením môžu voliteľne obsahovať ďalšie rozpúšťadlá, miešateľné s vodou ako je alkohol alebo acetón. Predstaviteľmi alkoholov na tento účel sú alkoholy ako je metanol, etanol, propanol, izopropanol a podobné. Výsledné roztoky budú vo všeobecnosti obsahovať účinnú látku v koncentrácii od 0,01 % hmotnosť/objem do približne 2 % hmotnosť/objem, zvyčajne od 0,1 % do 1 % hmotnosť/objem.

Roztoky sa potom sušia rozstrekovaním v bežnej rozprachovej sušiarni, napríklad v takej, aká je bežne dostupná od komerčných dodávateľov ako sú Niro A/S (Dánsko), Bűchi (Švajčiarsko) a iní; produktom je stály suchý prášok. Optimálne podmienky na rozprachové sušenie uvedených formulácií sa budú meniť v závislosti od zložiek formulácie, a vo všeobecnosti sa určujú pokusne. Na rozprachové sušenie sa ako rozprašovací plyn typicky použije vzduch, hoci na tento účel sú vhodné tiež inertné plyny ako je dusík alebo argón. Teploty na vstupe aj výstupe použitého plynu na sušenie rozstrekovaného materiálu budú také, aby nenastalo zníženie účinnosti alebo rozklad účinnej látky v sušenom materiáli. Teploty sa typicky určujú experimentálne, hoci vo všeobecnosti vstupná teplota bude v rozmedzí približne 50 °C do približne 200 °C, zatiaľ čo výstupná teplota plynov bude v rozmedzí od približne 30 °C do približne 150 °C.

Suché prášky možno voliteľne pripraviť lyofilizáciou, vákuovým sušením, rozprašovaním s vymrazovaním, spracovaním tekutiny v nadkritických podmienkach alebo inými spôsobmi sušenia odparovaním. V niektorých prípadoch sa možno bude vyžadovať získanie práškovej formulácie farmaceutického prostriedku v takej

forme, ktorá umožňuje lepšiu manipuláciu/spracovanie, napríklad prostriedok so zníženým statickým nábojom, s lepšou tekutosťou v práškovom stave, s nízkym spekaním a/alebo s inými podobnými vlastnosťami; tieto práškové prostriedky môžu pozostávať z agregátov jemných práškových častíc, to znamená z agregátov alebo aglomerátov častíc suchého prášku hore opísanej matrice, pričom uvedené agregáty sa ľahko rozpadajú na jemné práškové zložky na pulmonálne dodanie do organizmu ako opisuje napríklad Johnson K. a ďalší, patent USA 5 654 007 (1997), ktorý sa tu zahŕňa týmto odkazom. Prášky možno voliteľne pripraviť aglomeráciou zložiek, osievaním materiálov na oddelenie aglomerátov, sféronizovaním na dosiahnutie viac guľovitého tvaru a triedením podľa veľkosti na získanie veľkosťou rovnorodého produktu ako sa opisuje napríklad v: Ahlneck C. a ďalší, patentový spis PCT číslo WO 95/09 616 (1995), ktorý sa tu zahŕňa týmto odkazom. Suché prášky možno pripraviť tiež miešaním, mletím, osievaním alebo protiprúdovým tryskovým mletím zložiek v práškovej forme. Vo všeobecnosti má výsledný prášok amorfnú formu.

Suché prášky sa pri výrobe, spracovaní a skladovaní výhodne uchovávajú v suchých podmienkach (to znamená pri pomerne nízkej vlhkosti).

IV. Vlastnosti prášku

Práškové častice podľa tohto vynálezu vyhoveli požiadavke, aby si pri dodávaní do alveol zachovali svoj aerodynamický priemer menší ako 3 μm. Z príkladu 1 možno vidieť, že prášky bez inhibítora hygroskopického nárastu a s počiatočným MMAD 3,5 μm sa správajú ako prášky s MMAD 5 až 6 μm. Výpočty ďalej ukázali, že (pri rovnováhe v pľúcach) prášky rastú na MMAD až 9 μm. Z týchto údajov vyplýva, že zabudovanie inhibítora hygroskopického nárastu do hore opísaných práškových formulácií bolo účinné a významne znížilo rýchlosť a/alebo podiel hygroskopického nárastu častíc suchého prášku, čím sa zvýšila nielen biologická využiteľnosť účinnej látky obsiahnutej v práškových časticiach, ale zvýšila sa tiež dispergovateľnosť takých formulácií.

V práškoch podľa tohto vynálezu bude MMAD častíc pred pulmonálnym podaním vo väčšine prípadov menší ako 3 μm. Po pulmonálnom podaní častice vo všeobecnosti do určitého stupňa narastajú, hoci menej ako by narástli v

neprítomnosti inhibítora hygroskopického nárastu; typický pomerný hygroskopický nárast bude menší ako 2,5, výhodne menší ako približne 2,0, ešte výhodnejšie od približne 1,5 do 2,0 a najvýhodnejšie menší ako 1,5. Pomerný hygroskopický nárast možno experimentálne určiť porovnaním MMAD prášku v podmienkach bežného okolitého prostredia a MMAD, stanoveným v simulovaných pľúcnych podmienkach v klimatickej komore ($MMAD_{pľúca}/MMAD_{okol.}$). MMAD častíc v pľúcnych podmienkach možno voliteľne vypočítať nasledovne. Po prvé, použijú sa molekulové hmotnosti všetkých zložiek častíc a stanoví sa izotonickosť každej zložky. Hodnoty izotonickosti zložiek sa spočítajú, čo určuje izotonickosť častice. Z tejto hodnoty sa vyjadrí objem roztoku, potrebný na dosiahnutie izotonickosti; tento objem sa potom považuje za objem gule. Z tohto objemu gule sa vypočíta jej priemer, ktorý predstavuje vypočítaný MMAD častíc v podmienkach, ktoré sú v pľúcach. Tento vypočítaný MMAD možno potom použiť na určenie pomerného hygroskopického nárastu ako sa uvádza hore.

Schopnosť práškových častíc prijímať vlhkosť sa typicky stanovuje sorpčnými pokusmi. Sorpčné hodnoty (vzhľadom na vlhkosť) práškov možno stanoviť rôznymi spôsobmi, ako je napríklad stanovenie pomocou sorpčných váh alebo monitorovaním tepelnej aktivity (TAM). Sorpčnými váhami sa stanovujú hmotnostné úbytky alebo prírastky v závislosti od zvyšovania alebo znižovania relatívnej vlhkosti pri stálej teplote. Nosný plyn so známou relatívnou vlhkosťou sa pripraví zmiešavaním vlhkého a suchého prúdu plynu. Vzorka sa potom exponuje v uvedenej zmesi plynov v nehygroskopickej nádobke, vloženej do mikrováh. V závislosti od morfológie vzorky, vzorka môže absorbovať, adsorbovať alebo desorbovať vlhkosť. Sorpcia je zaznamenávaná mikrováhami ako prírastok alebo úbytok hmotnosti vzorky. Na zber údajov (všeobecne času, teploty, relatívnej vlhkosti a hmotnosti) počas pokusov a na určenie rovnovážnych bodov sa použil počítačový program.

Prášky podľa tohto vynálezu možno charakterizovať tiež sorpčným indexom (SI), čo je súčet percentuálne vyjadrených hmotnostných prírastkov prášku, stanovených pri 10%, 20%, 30% a 40%-nej relatívnej vlhkosti, delený štyrmi. Sorpčný index sa stanovuje gravimetrickým sorpčným analyzátorom ako je napríklad DVS-1000, vyrábaný firmou Surface Measurements Systems (Londýn,

UK), alebo "vlhkostnými váhami" s použitím prístroja ako je MB 300G, vyrábaného spoločnosťou VTI Corp. (Hialeah, FL). Prášky podľa tohto vynálezu budú typicky mať sorpčný index menší ako 7,5, výhodne menší ako 7,0, výhodnejšie menší ako 6,5 a najvýhodnejšie menší ako 6,0. V Príklade 2 sú uvedené prášky, ktoré majú uvedené hodnoty SI.

Výhodné prášky v tomto vynáleze sú tie prášky, ktoré prijímajú vodu pomaly, to znamená s mierou nižšou ako približne 0,75 % vlhkosti v závislosti od relatívnej vlhkosti, výhodne nižšou ako 0,50 % vlhkosti v závislosti od relatívnej vlhkosti, výhodnejšie nižšou ako 0,35 % vlhkosti v závislosti od relatívnej vlhkosti a najvýhodnejšie nižšou ako 0,25 % vlhkosti v závislosti od relatívnej vlhkosti (pozri napríklad Obr. 1). Podľa ďalšieho ukazovateľa v prostredí s 80%-nou relatívnou vlhkosťou častice pohlcujú menej ako 60 % hmotn. vlhkosti, výhodne menej ako 30 % vlhkosti, výhodnejšie menej ako 25 % vlhkosti, ešte výhodnejšie menej ako 20 % vlhkosti a najvýhodnejšie medzi približne 10 a 20 % hmotn. vody. Obr. 1 a 2 ilustrujú, že prášky obsahujúce inhibítory hygroskopického nárastu majú v porovnaní s práškom formulovaným bez HGI nižšiu rýchlosť príjmu (vyjadruje to nižší sklon v porovnaní s kontrolnou formuláciou) a nižšie celkové množstvo prijatej vlhkosti.

Z Obr. 1 je zrejmé, že v podmienkach 80%-nej relatívnej vlhkosti absorbuje prášok, obsahujúci 20 % inzulínu, 59 % citranu sodného, 18 % manitolu a 2,6 % glycínu a pripravený rozprachovým sušením 60 % vlhkosti hmotn.; v rovnakých podmienkach absorbujú prášky s dextránom, hydroxypropylmetyl-celulózou, hydroxypropyl-β-cyklodextrínom a hydroxyetylovaným škrobom, pripravené rozprachovým sušením absorbujú (v uvedenom poradí) 14 %, 16 %, 16 % a 24 % vlhkosti, čo ilustruje vynikajúce inhibičné (vzhľadom na hygroskopický nárast) vlastnosti týchto materiálov. Podobne Obr. 2 ilustruje, že v podmienkach 80%-nej relatívnej vlhkosti absorbuje kontrolná vzorka prášku 60 % vlhkosti, zatiaľ čo prášok obsahujúce 20 % inzulínu, 40 % hydroxylovaného škrobu, 2,6 % glycínu, 18 % manitolu, 19 % citranu sodného, alebo prášok s 100 % hydroxyetylovaného škrobu absorbujú 50 % a 24 % vody. V obidvoch uvedených obrázkoch je zrejmé, že v porovnaní s kontrolnou vzorkou sa prítomnosťou HGI výrazne znížil podiel prijímanej vody.

Prášky podľa tohto vynálezu možno charakterizovať tiež podľa zachovania dobrej dispergovateľnosti po expozícii v teplých a vlhkých podmienkach, ako sú podmienky v prostredí pľúc. Prášky podľa tohto vynálezu nemajú všeobecne pokles emitovanej dávky (ED) pri 32 °C a 95%-nej relatívnej vlhkosti (v porovnaní s ED v bežných podmienkach okolia) vyšší ako 30 % (to znamená ED_{okolie} mínus $ED_{vlhké}$ rovná sa 30 alebo menej), výhodne nie viac ako približne 20 až 25 %, výhodnejšie nie viac ako 15 % a najvýhodnejšie nie viac ako 10 %.

Na ilustráciu možno uviesť, že v Príklade 2 majú práškové formulácie hodnoty poklesu ED (hodnotené v klimatizačnej komore) iba približne 10 až 15 % (60 % maltodextrínové formulácie). S dobrými hodnotami ED v pľúcnych podmienkach boli práškové formulácie, obsahujúce 60 % hydroxyetylovaného škrobu. Z údajov v Tab. 1 je zrejmé, že zvyšovanie podielu hydroxyetylškrobu zo 40 % na 60 % (vzorky 1/3 v porovnaní s 4/5) bolo účinné na znižovanie poklesu ED v podmienkach klimatickej komory. Uvedené formulácie mali v pľúcnych podmienkach v priemere približne 20%-ný pokles ED, pričom si zachovávali ED hodnoty na úrovni 55 %.

Emitovaná dávka (ED) práškov, obsahujúcich HGI, v bežných podmienkach okolia je vyššia ako 30 % a zvyčajne vyššia ako 40 %. Výhodnejšia emitovaná dávka práškov podľa tohto vynálezu je vyššia ako 50 % a často je vyššia ako 60 %. Prášky podľa tohto vynálezu typicky obsahujú väčší podiel malých častíc aerosólových veľkostí a sú preto pri aerosólovom dodávaní do organizmu mimoriadne účinné tým, že a) sa dostávajú až do alevolárnej oblasti pľúc, b) difundujú do intersticiálneho tkaniva c) následne prechádzajú cez endotel do krvného obehu.

Suché prášky podľa tohto vynálezu vo všeobecnosti budú mať celkový obsah vlhkosti v bežných podmienkach okolia menej ako 10 % hmotn., zvyčajne menej ako 5 % hmotn., výhodne menej ako 3 % hmon.. Farmaceutické prostriedky s takou nízkou vlhkosťou bývajú stálejšie ako im zodpovedajúce "vysokovlhkostné" prostriedky.

V. Pulmonálne podávanie práškov

Opísané suché práškové formulácie, obsahujúce HGI, sú výhodne dodávané do pľúc s použitím ktoréhokoľvek vhodného inhalátora na suché prášky (DPI), to

znamená inhalačného zariadenia, ktoré využíva pacientov inhalovaný dych ako nosič pre dopravu suchého práškového liečiva do pľúc. Výhodné sú zariadenia na inhaláciu suchých práškov od Inhale Terapeutic Systems, opísané v patente Plattona J. S. a ďalších, patent USA 5 458 135 (1995); Smitha A. a ďalších, patent USA 5 740 794 (1998); a Smitha a ďalších, patent USA 5 785 049 (1998).

Pri podávaní s použitím zariadenia tohto typu sa suchý prášok vloží do nádobky s prepichnuteľným uzáverom alebo inak prístupným povrchom, výhodne vo forme blistra alebo vložky s náplňou, pričom nádobka môže obsahovať jednu dávkovú jednotku alebo viac dávkových jednotiek. Vhodné spôsoby plnenia veľkého počtu dutých obalov s odmeranými dávkami liečiva vo forme suchého prášku sa opisujú napríklad v patentovom spise Parksa D. J. a ďalších: WO 97/41 031 (1997).

Na dodávanie suchých práškov podľa tohto vynálezu do organizmu sú vhodné tiež inhalátory na suché prášky typu, ktorý opisuje Cocozza S. v patente USA 3 906 950 (1974) a Cocozza S., patent USA 4 013 075 (1977) podľa ktorých je na dodávanie subjektu vopred odmeraná dávka suchého prášku obsiahnutá v tvrdej želatínovej kapsule.

Ďalšie zariadenia na inhaláciu suchých práškov na pulmonálne podávanie suchých práškov zahŕňajú napríklad také, aké sa opisujú v patentových spisoch Newella R. E. a ďalších v EP 129 985 (1988); Hodsona P. D. a ďalších v EP 472 598 (1966); Cocozzu S. a ďalších v EP 467 172 (1994) a v Lloyd L. J. a ďalší v patente USA 5 522 385 (1996). Na dodávanie matrice suchých práškov podľa tohto vynálezu sú vhodné tiež zariadenia ako je "Turbuhaler" firmy Astra-Draco. Tento typ zariadenia sa podrobne opisuje v patentových spisoch Virtanena R., patent USA 4 668 218 (1987); Wetterlina K. a ďalších patent USA 4 667 668 (1987) a v patente Wetterlina a ďalších, patent USA 4 805 811 (1989). Vhodné sú tiež piestové zariadenia na dodávanie vzduchu do vstupu práškového liečiva, alebo na unášanie liečiva z nosného sita prechodom vzduchu cez sito, alebo na miešanie vzduchu s práškovým liečivom v zmiešavacej komore; unášaný prášok potom odchádza náustkom prístroja k pacientovi ako opisuje Mulhauser P. a ďalší v patente USA 5 388 572 (1997).

Suché prášky s obsahom HGI možno dodávať do organizmu tiež tlakovým inhalátorom odmeraných dávok (MDI), obsahujúcom roztok alebo suspenziu liečiva v farmaceuticky inertnom tekutom nosiči pod tlakom (propelente), napríklad v chlórfluóruhľovodíku alebo fluóruhľovodíku ako opisuje Laube a ďalší v patente USA 5 320 094 (1994) a Rubsamen R. M. a ďalší v patente USA 5 672 581 (1994).

Suché prášky, obsahujúce HGI sa pred použitím všeobecne skladujú v bežných podmienkach, výhodne sa skladujú pri teplotách 25 °C alebo pri nižších teplotách a pri relatívnej vlhkosti (RH) v rozmedzí od približne 30 do 60 %. Na skladovanie sú výhodnejšie nižšie relatívne vlhkosti prostredia; napríklad menej ako približne 30 % relatívnej vlhkosti možno dosiahnuť zabudovaním vysušujúcej látky do druhého obalu dávkovej formy. Respirabilné suché prášky podľa tohto vynálezu sa vyznačujú nielen dobrými aerosólovými vlastnosťami ale aj dobrou stálosťou.

Pri inhalovaní na priame dodávanie účinnej látky, obsiahnutej v suchých práškových formuláciách, do pľúc, formulácie podľa tohto vynálezu majú vďaka prítomnosti HGI v práškových časticiach zlepšenú biologickú využiteľnosť; prítomnosť HGI umožňuje, aby sa väčšie percento inhalovaných častíc dostalo do hlboko do pľúc bez predchádzajúceho zachytenia v horných častiach dýchacích ciest v dôsledku hygroskopického nárastu. Preto tieto HGI-obsahujúce formulácie umožňujú podávanie menších množstiev liečiva v jednotkových dávkach a môžu ešte eliminovať potrebu opakovania niekoľkých inhalácií na deň. Prítomnosť HGI ďalej môže spôsobiť naviac zvýšenú stálosť práškovej formulácie znížením alebo zabránením pohlcovania vlhkosti; tým sa zvyšuje skladovateľnosť a dopravná stálosť suchých práškových formulácií.

Zverejnenie každej publikácie, patentu alebo patentovej prihlášky, uvedených v tomto spise sa týmto odkazom tu zahŕňa v rovnakom rozsahu, ako keď sa u každej jednotlivej publikácie, patentu alebo patentovej prihlášky jednotlivo uvádza jej zahrnutie odkazom.

Nasledujúce príklady ďalej objasňujú vynález bez toho, aby akokoľvek obmedzovali rozsah tohto vynálezu.

Prehľad obrázkov na výkresoch

Obr. 1 znázorňuje vlhkostné profily rôznych práškových formulácií, sušených rozprachovým sušením; na zvislej osi je prijatá vlhkosť (v % hmotnosti) a relatívna vlhkosť (v %) je na vodorovnej osi. (Krúžky: 20% inzulín, 59% citran sodný, 18% manitol, 2,6% glycín; štvorčeky: 100% dextrán (10K); kosoštvorce: 100% hydroxypropylmetylcelulóza; krížiky: 100% hydroxypropyl-β-cyklodextrín a ± označuje 100% hydroxyetylškrob s nízkou molekulovou hmotnosťou.

Obr. 2 znázorňuje vlhkostné profily 3 rôznych formulácií, sušených v rozprachovej sušiarni. (Krúžky: 20% inzulín, 59% citran sodný, 18% manitol, 2,6% glycín; štvorčeky: 20% inzulín, 2,6% glycín, 40% hydroxyetylškrob, 18% manitol, 19% citran sodný; kosoštvorce: 100% hydroxyetylškrob.) Prísada jedného alebo viac HGI do jednotlivých formulácií znižuje pohlcovanie vlhkosti.

Obr. 3 znázorňuje výsledky TAM (thermal activity monitoring, TAM) rôznych inzulínových formulácií suchých práškov; výsledky ilustrujú účinnosť dvoch inhibičných látok na hygroskopický nárast; tieto prášky majú potom významne zníženú hydratačnú schopnosť.

Obr. 4 je závislosť pohltenej vlhkosti troch formulácií, sušených v rozprachovej sušiarni; závislosť ilustruje účinnosť inhibičnej látky obsiahnutej vo formulácii proti hygroskopickému nárastu, nakoľko prítomnosť inhibičnej látky znižuje ako rýchlosť tak aj celkové sorbované množstvo vlhkosti. (Krúžky: 20% inzulín, 59% citran sodný, 18% manitol, 2,6% glycín; štvorčeky: 100% hydroxypropyl-β-cyklodextrín, sušený v rozprachovej sušiarni; kosoštvorce: 20% inzulín, 20% leucín, 50% β-cyklodextrínsulfonylbutyléter, 10% citran sodný.

Obr. 5 znázorňuje priebeh sorpcie vlhkosti piatich rozprachom sušených formulácií. Závislosť ilustruje schopnosť formulácií, obsahujúcich HGI významne znižovať rýchlosť a množstvo vody v porovnaní s formuláciami, ktoré neobsahujú HGI. (Krúžky: 20% inzulín, 20% leucín, 50% hydroxyetylškrob, 10% citran sodný; štvorce: 20% inzulín, 5% leucín, 50% hydroxyetylškrob, 25% citran sodný; kosoštvorce: 100% hydroxyetylškrob; krížika: 20% inzulín, 59% citran sodný, 18% manitol, 2,6% glycín; ± : 20% leucín, 50% hydroxyetylškrob, 30% citran sodný).

Príklady uskutočnenia vynálezu

Materiály a postupy

Kalcitonín (Salmon Calcitonin, sCalcitonin) bol dodaný firmou Bachem (Torrance, CA, USA).

Ľudský sérový albumín (HSA) pochádzal od firmy Miles Inc. (Kankakee, IL, USA).

Dihydrát citranu sodného sa získal od firmy J. T. Baker (Phillipsburg, NJ, USA).

L,α-dipalmitoylfosfatidylcholín (DPPC) sa získal od firmy Avanti Polar Lipids, Alabama (USA).

Príklad 1

Na skúmanie pohlcovania vlhkosti a hygroskopického nárastu sa pripravili nasledujúce častice, obsahujúce účinnú látku.

A. Príprava prášku

Práškový sCalcitonín sa pripravil nasledujúcim spôsobom. Kusový sCalcitonín sa rozpustil v tlmivom roztoku citranu sodného; tlmivý roztok obsahoval manitol a HSA; výsledná koncentrácia tuhých látok bola 7,5 $mg.ml^{-1}$ a pH 6,7 ± 0,3. Roztok sa potom filtroval filtrom s pórmi 0,22 μm. Nasledovalo sušenie v rozprachovej sušiarni na zariadení "Büchi 190 minispray dryer" (Büchi Labortechnik AG, Meierseggstrasse, Švajčiarsko). Teplota na vstupe bola medzi 110 °C a 120 °C, rýchlosť podávania roztoku bola 5 $ml.min^{-1}$ a teplota na výstupe bola medzi 70 °C a 80 °C; získal sa jemný biely amorfný prášok.

Podobne sa pripravili prášky, ktoré obsahovali inhibítory hygroskopického nárastu (HGI): DPPC, cyklodextrín, hydroxyetylškrob, dextrán, dextranomér, maltodextrán, hydroxypropylcelulózu, hydroxypropylmetylcelulózu a etylhydroxyetyléter celulózy.

Zloženie prášku (v hmotnostných percentách) bez HGI bolo: 5 % sCalcitonín, 6,25 % HSA, 73,75 % manitol, 15 % citranu. Prášok s HGI mal rovnaké pomerné

množstvá sCalcitonínu, manitolu, HSA, citranu, ale obsahoval tiež od 10 % do 90 % (hmotnostných) inhibítora hygroskopického nárastu.

Pripravené prášky boli pred skúškami hygroskopického nárastu uložené v tesne uzavretých obaloch v suchom prostredí (< 10 % relatívnej vlhkosti).

B. Analýzy práškov

Distribúcia veľkosti častíc práškovitého sCalcitonínu sa stanovovala odstredivou sedimentáciou v kvapalnom prostredí (CAPA-700 Particle Size Analyzer, Horiba) po dispergácii prášku v zariadení Sedisperse A-11 (Micromeritics, Norcross, GA, USA).

Obsah vlhkosti práškového sCalcitonínu sa stanovil spôsobom podľa Karl Fischera s požitím prístroja CA-06 Moisture Meter, Mitsubishi).

Distribúcia veľkosti častíc aerosólových práškov sa stanovila na kaskádovom impaktore (Graseby Andersen, Smyrna, GA) pri prietoku 28 litrov za minútu, pričom sa zanedbali straty prášku na vstupe a na stupni 0.

Emitované dávky (ED) sa vyhodnocovali s použitím aerosólového zariadenia firmy Therapeutic Systems podobne, ako sa opisuje v WO 96/09 085. Emitovaná dávka je definovaná ako percentuálny podiel z nominálnej dávky, obsiahnutej v blistrovom balení, ktorý prejde náustkom aerosólového zariadenia a je zachytený na filtri zo sklených vláken (Gelman, priemer 47 mm); po uvedení zariadenia do činnosti sa na tento filter na 2,5 sekundy napojí vákuum (30 litrov za minútu). ED sa vypočíta delením hmotnosti prášku zachyteného na filtri hmotnosťou prášku v blistrovom balení.

ED 5%-ných sCalcitoninových práškov bolo v rozmedzí 52,6 a 53,9 %.

MMAD 5%-ných sCalcitoninových práškov bolo približne 3,5 až 3,6 μm.

Podobne sa vykonali analýzy sCalcitonínových práškov s obsahom DPPC.

C. Nárast častíc

Na skúmanie biologickej využiteľnosti sCalcitonínových formulácií, dodávaných do pľúc ako práškový aerosól sa vykonali ďalej uvedené štúdie.

sCalcitonínové častice bez HGI sa podávali 16 zdravým dobrovoľníkom. Každý dobrovoľník obdržal dávku práškového aerosólu. Aerosolované dávky

obsahovali približne 2,5 mg prášku, obsahujúceho približne 750 IU (125 μg) sCalcitonínu, rádioznačeného s 10 Bq ^{99m}Tc technistanu. Častice sa aerosolovali pomocou hore opísaného aerosolovacieho zariadenia firmy Inhale Therapeutic Systems.

Dávka sCalcitonínu dodaná do pľúc a periférnych častí pľúc (dolná pľúcna oblasť) sa určovala upravenou štandardnou technikou gamma-kamery. Kvantifikácia sCalcitonínu, ktorý sa dostal do systémového obehu sa uskutočnila spôsobom RIA zo vzoriek séra, odobratých 6 hodín po podaní dávky (použilo sa zariadenie "Ultra-Sensitive Radioimmunoassay Kit for the Quantitative Radioimmunoassay for the Quantitative Determination of salmon Calcitonin in Serum and Plasma" firmy Diagnostic Sytems Laboratories Inc.).

Biologická využiteľnosť sa stanovovala porovnaním alveolárnej dávky a korigovanej plochy pod krivkou. Na určenie plochy pod krivkou sa použil jednoduchý lichobežníkový spôsob. Pomerná biologická využiteľnosť sa vyjadrila v pomere k subkutánnej injekcii. Štatistická analýza údajov získaných gama-kamerou a pomernej biologickej využiteľnosti sa vykonala Wilcoxovým párovým znamienkovým testom. Wilcoxov test je neparametrický test, vhodný na malé súbory vzoriek. Hodnota $p \leq 0,05$ sa považovala za významnú.

Rozdelenie veľkosti častíc prášku bez HGI pred a po rádioznačkovaní bolo v podstate rovnaké. Pri rozbore rozmiestenia častíc po inhalácii sa zistilo, že 21,6 % inhalovanej dávky prášku sa dostalo do periférnych pľúc (45,6 % celkove v pľúcach vrátane periférnych pľúc), pričom strata v ústach a orofarynxe bola 54,4 %.

Biologická využiteľnosť sCalcitonínového prášku v pomere k subkutánnej injekcii bola 28,0 % dávky dodanej do periférnych pľúc. Napriek MMAD hodnote 3,5 μm, zistenej z rozdelenia veľkosti častíc aerosólu, pôsobil tento prášok ako prášok s MMAD medzi 5 a 6 μm. Možno to pripísať hygroskopickému nárastu častíc pri prechode dýchacími cestami v dôsledku hygroskopického charakteru tejto formulácie.

Na podporu tohto mechanizmu sa vypočítal aerodynamický rovnovážny nárastový pomer pre uvedenú formuláciu a bol 2,53. Tento pomer udáva, že aerosólové častice v podmienkach dýchacích ciest narastajú a v rovnováhe dosahujú 9 μm MMAD z počiatočného MMAD 3,5 μm (to znamená že častica

narastie na 2,53 násobný aerodynamický priemer pôvodného priemeru). Rovnovážne pomery nárastov sa určujú výpočtom z koncentrácie tuhých látok (z pomerov prášok ku vode), pri ktorých sa vodný roztok prášku stane izotonickým; to znamená, koncentráciu, pri ktorej tekutá kvapka dosiahne rovnováhu v pľúcach; vypočítaná hodnota tejto koncentrácie potom umožňuje výpočet MMAD izotonickej kvapky. Nárastový pomer je

$$MMAD_{\text{izotonická kvapka}}/MMAD_{\text{práškových častíc v bežnom prostredí}}.$$

sCalcitonínové prášky, ktoré si zachovávajú MMAD na úrovni 3,5 μm aj po dodaní do alevol sa pripravia zabudovaním jedného alebo viac HGI do častíc v koncentráciách približne od 10 do 90 %, bližšie v koncentráciách 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 a 90 % hmotnostných HGI v častici. Či vôbec tieto prášky narastajú a ak áno, potom na určenie veľkosti hygroskopického nárastu sa výsledné prášky skúšajú hore uvedeným spôsobom v podmienkach pľúcneho prostredia. Prášky podľa tohto vynálezu sú také prášky, ktoré inhibujú alebo znižujú hygroskopický nárast, bližšie, ktoré si zachovávajú rozdelenie veľkosti častíc s MMAD pod 3,0 μm aj pri dodávaní týchto častíc do periférnych pľúc; tým sa zvyšuje podiel zachytených častíc v periférnych oblastiach pľúc a zvyšuje sa biologická využiteľnosť účinnej látky, podávanej pulmonálne.

Príklad 2

Skúšanie práškov v klimatickej komore

Prášky, obsahujúce jeden alebo viac inhibítorov nárastu sa pripravili rozprachovým sušením rovnakým postupom ako v Príklade 1.

Na zistenie hygroskopických vlastností aerosólových práškov sa inhalovateľné prášky vložili do klimatickej komory (Enviro-Chamber), v ktorej sa simulovali fyziologické podmienky ľudských pľúc (32 °C, 95 % relatívnej vlhkosti). Podmienky v komore sa monitorovali vopred kalibrovanými snímačmi vlhkosti a teploty (Digisense). Preukázalo sa, že nastavené podmienky 32 °C a 95 % relatívnej vlhkosti sa spoľahlivo a dlhodobo nemenili.

Emitovaná dávka a veľkosti častíc sa merali v bežných podmienkach (24 °C, 40 % relatívna vlhkosť) a vo vlhkých podmienkach. Spracovanie vzoriek v bežných podmienkach sa uskutočňovalo v klimatickej komore s vypnutým systémom klimatizácie. Údaje získané v bežných podmienkach sa použili ako kontrolné. Na zachytenie ED sa použili membránové filtre a rozdelenie veľkosti častíc sa meralo Andersenovým kaskádovým impaktorom.

Tabuľka 1

Vzorka č.	Násada č.	Formulácia	ED, n=28, bežné prostredie	ED klimatická komora	Sorpčný index
1	R98403	60 % maltodextrín 20 % inzulín 2,6 % glycín 4,3 % manitol 13,09 % citran 0,013 kyselina citrónová, pH 7,3	76,94	67,12	5,3
2	R98403	rovnaké zloženie ako vo vzorke 1	78,51	65,31	5,3
3	R98414	40 % HES-hmw 20 % inzulín 2,6 % glycín 10 % manitol 27,4 % citran pH 7,3	72,63	47,52	6,4
4	R98414	rovnaké zloženie ako vo vzorke 3	77,23	49,39	6,4
5	R99041	40 % HES-hmw 20 % inzulín 2,6 % glycín 4,3 % manitol 13,09 % citran 0,013 % kyselina citrónová pH 7,3	75,83	54,55	-
6	R99041	rovnaké zloženie ako vo vzorke 5	74,23	55,48	

Pozn.: HES-hmw = hydroxyetylškrob

Výsledky v Tab. 1 potvrdzujú, že prášky obsahujúce HGI sú v bežných podmienkach vysoko dispergovateľné a zachovávajú si túto vlastnosť aj v simulova-

ných pľúcnych podmienkach. Výsledky v Tab. 1 tiež ilustrujú, ako možno optimalizovať formulácie nastavením množstva HGI, čo možno vidieť na vzorkách 3/4 v porovnaní so vzorkami 5/6, kde zvýšenie podielu hydroxyetylškrobu z 40 % na 60 % účinne znížilo pokles ED ($ED_{bežné} - ED_{pľúcne}$) vo vlhkých podmienkach. Táto skutočnosť ilustruje odolnosť práškov obsahujúcich HGI prijímať vodu a ich schopnosť zachovať si dispergovateľnosť ešte aj v extrémne vlhkých podmienkach.

MMAD prášku R98403 (vzorky 1 a 2 v Tab.1) sa stanovil v miernych teplotných a vlhkostných podmienkach (21 °C (70 °F) a 40 % relatívnej vlhkosti).

Výsledky

Hmotnosť náplne, mg (dávková forma)	MMAD, μm	% < 5 μm	% < 3,3 μm
5	2,9	84	59
5	2,9	84	59
2	2,3	96	77
2	2,4	94	74

Z výsledkov je zrejmé, že tento príklad prášku si zachoval nízku hodnotu MMAD ešte aj v miernych teplotných a vlhkostných podmienkach.

Príklad 3

Prášky sa pripravili rozprachovým sušením rovnako ako v Príklade 1. Z týchto práškov, sušených rozprachovým sušením a obsahujúcich HGI sa určili (vlhkostné) sorpčné profily pričom sa použil váhový sorpčný analyzátor DVS-1 od firmy VTI Corporation (Hialeah, FL). Hodnotené, rozprachovo sušené prášky mali zloženie (v hmotnostných percentách):

A. 20 % inzulín, 59 % citran sodný, 18 % manitol, 2,6 % glycín;

B. 100 % dextrán;

C. 100 % hydroxypropylmetylcelulóza;

D. 100 % hydroxypropyl-β-cyklodextrín;

E. 100 % hydroxyetylškrob (s nižšou molekulovou hmotnosťou, MW = 200 000);

F. 20 % inzulín, 40 % hydroxyetylškrob, 2,6 % glycín, 18 % manitol, 19 % citran sodný;

G. 20 % inzulín, 20 % leucín, 50 % β-cyklodextrín sulfonylbutyléter, 10 % citran sodný;

H. 20 % inzulín, 20 % leucín, 50 % hydroxyetylškrob, 10 % citran sodný;

I. 20 % inzulín, 5 % leucín, 50 % hydroxyetylškrob, 25 % citran sodný;

J. 20 % leucín, 50 % hydroxyetylškrob, 30 % citran sodný.

Profily sorpcie vlhkosti práškami A, B, C, D a E sú znázornené na Obr. 1.

Profily sorpcie vlhkosti práškami A, F a E sú znázornené na Obr. 2.

Profily sorpcie vlhkosti práškami A, D a G sú znázornené na Obr. 4.

Profily sorpcie vlhkosti práškami H, I, E, A a J sú znázornené na Obr. 5.

Z každého obrázku je zrejmé, že prídavok inhibičnej látky proti hygroskopickému nárastu častíc v jednotlivých formuláciách účinne a významne znižuje schopnosť práškov pohlcovať vlhkosť, čím znižuje hygroskopický nárast častíc pri ich doprave dýchacími cestami hlboko do pľúc.

Príklad 4

Monitorovaním tepelnej aktivity (Thermal Activity Monitoring, TAM) sa porovnávali hydratačné vlastnosti rôznych rozprachovo sušených práškov inzulínových formulácií. Použil sa prístroj Thermal Activity Monitor, Model 2277 (Thermometric, Švédsko). Priebeh merania bol: mód ramp s použitím RH perfúznej jednotky; zmeny RH od 0 % do 90 % RH rýchlosťou 3 % RH za hodinu pri 25 °C a s prietokom dusíka 1,48 ml (v prepočte na normálne podmienky). Hodnotili sa prášky:

A. 20 % inzulín, 59 % citran sodný, 18 % manitol, 2,6 % glycín;

B. 60 % inzulín, 2,6 % glycín, 10 % manitol, 27,4 % citran sodný;

C. 40 % HES-hmw, 20 % inzulín, 2,6 % glycín, 10 % manitol, 27,4 % citran sodný;

D. 60 % maltodextrín, 20 % inzulín, 2,6 % glycín, 4,3 % manitol, 13,09 % citran sodný, 0,13 kyseliny citrónová;

Výsledky monitorovania každej z použitých formulácií sú znázornené na Obr. 3. Z Obr. 3 je zrejmé, že zabudovanie HGI do 20%-ných inzulínových formulácií

vyúsťuje do významného poklesu množstva aj rýchlosti pohlcovania vlhkosti v porovnaní s 20%-nou inzulínovou formuláciou, neobsahujúcou HGI. Tieto výsledky poukazujú na účinnosť HGI, použitých ako príklady na znižovanie hygroskopického nárastu častíc.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Častice na dodávanie účinnej látky do alveol ľudského pacienta, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že obsahujú účinnú látku a inhibítor hygroskopického nárastu, pričom inhibítor hygroskopického nárastu je zabudovaný v časticiach a pokles emitovanej dávky z uvedených častíc v simulovaných pľúcnych podmienkach nie je väčší ako približne 25 %.

2. Častice podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že inhibítor hygroskopického nárastu sa vyberie zo skupiny, ktorá zahŕňa fosfolipidy s dvojitým reťazcom, cyklodextríny, hydroxyetylškrob, dextrán, dextranomér, maltodextríny, hydroxypropylcelulózu, hydroxypropylmetylcelulózu a etylhydroxyetyléter celulózy.

3. Častice podľa nároku 1 alebo 2, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že inhibítor hygroskopického nárastu sa vyberie zo skupiny, ktorá zahŕňa β-cyklodextrín, hydroxypropyl-β-cyklodextrín, sulfobutyléter-β-cyklodextrín, dextrán, hydroxypropylmetylcelulózu, hydroxyetylškrob a maltodextrín.

4. Častice podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 3, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že inhibítor hygroskopického nárastu je obsiahnutý v prášku v množstve, ktoré postačuje aby prášok mal mieru prijatej vlhkosti nie väčšiu ako 0,5 % v závislosti od relatívnej vlhkosti.

5. Častice podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 4, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že inhibítor hygroskopického nárastu je v prášku prítomný v množstve, ktoré postačuje aby prášok v prostredí s relatívnou vlhkosťou 80 % prijal celkové množstvo vody nie väčšie ako približne 30 % hmotnostných.

6. Častice podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 5, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že poskytujú emitovanú dávku v bežných podmienkach najmenej 60 %.

7. Častice podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 6, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že obsahujú približne od 20 % do 99 % hmotn. látky inhibujúcej hygroskopický nárast.

8. Častice podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 7, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že, ak sa dodávajú do organizmu pulmonálne, hromadia sa hlboko v pľúcach v množstve väčšom ako 20 % z nominálnej dávky.

9. Častice podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 8, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že inhibítor hygroskopického nárastu účinne zvyšuje biologickú využiteľnosť účinnej látky dodanej do pľúc o najmenej 5 % v porovnaní s pozorovanou biologickou využiteľnosťou účinnej látky z rovnakých častíc bez prítomnosti inhibítora hygroskopického nárastu a dodaných do pľúc.

10. Častice na dodávanie účinnej látky do alveol ľudského pacienta, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že obsahujú účinnú látku a inhibítor hygroskopického nárastu zabudovaný v časticiach, pričom uvedené častice majú sorpčný index menej ako 6,5.

11. Častice podľa nároku 10, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že inhibítor hygroskopického nárastu sa vyberie zo skupiny, ktorá zahŕňa fosfolipidy s dvojitým reťazcom, cyklodextríny, hydroxyetylškrob, dextrán, dextranomér, maltodextríny, hydroxypropylcelulózu, hydroxypropylmetylcelulózu a etylhydroxyetyléter celulózy.

12. Častice podľa nároku 10 alebo 11, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že inhibítor hygroskopického nárastu sa vyberie zo skupiny, ktorá zahŕňa β-cyklodextrín, hydroxypropyl-β-cyklodextrín, sulfobutyléter-β-cyklodextrín, dextrán, hydroxypropylmetylcelulózu, hydroxyetylškrob a maltodextrín.

13. Častice podľa ktoréhokoľvek z nárokov 10 až 12, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že poskytujú emitovanú dávku v bežných podmienkach najmenej 60 %.

14. Častice podľa ktoréhokoľvek z nárokov 10 až 13, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že obsahujú približne od 20 % do 99 % hmotn. látky inibujúcej hygroskopický nárast.

15. Častice na dodávanie účinnej látky do alevol ľudského pacienta, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že obsahujú účinnú látku a inhibítor hygroskopického nárastu zabudovaný v časticiach, pričom častice si zachovávajú aerosólovú distribúciu veľkostí pod 3 μm MMAD po dodaní do alevol.

16. Spôsob prípravy častíc na dodávanie účinnej látky do alveol ľudského pacienta, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že zahŕňa:

- prípravu zmesi inhibítora hygroskopického nárastu, účinnej látky a rozpúšťadla; a
- rozprachové sušenie zmesi na získanie rovnorodých častíc obsahujúcich spolu inhibičnú látku a účinnú látku;

pričom pokles emitovanej dávky z častíc v simulovaných pľúcnych podmienkach nie je viac ako 25 %.

17. Spôsob podľa nároku 16, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že inhibičná látka sa vyberie zo skupiny, ktorá zahŕňa fosfolipidy s dvojitým reťazcom, cyklodextríny, hydroxyetylškrob, dextrán, dextranomér, maltodextríny, hydroxypropylcelulózu, hydroxypropylmetyl-celulózu a etylhydroxyetyléter celulózy.

18. Spôsob podľa nároku 17, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že inhibičná látka sa vyberie zo skupiny, ktorá zahŕňa β-cyklodextrín, hydroxypropyl-β-cyklodextrín, sulfobutyléter-β-cyklodextrín, dextrán, hydroxypropylmetylcelulózu, hydroxyetylškrob a maltodextrín.

19. Spôsob podľa ktoréhokoľvek z nárokov 16 až 18, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že rozpúšťadlom je voda.

20. Spôsob podľa ktoréhokoľvek z nárokov 16 až 19, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že rovnorodé častice obsahujú približne od 20 % do 99 % hmotn. inhibítora hygroskopického nárastu.

21. Spôsob dodávania účinnej látky do pľúc ľudského pacienta, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že zahŕňa inhalačné podávanie aerosolovaných častíc obsahujúcich účinnú látku podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 15.

22. Spôsob podľa nároku 21, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že účinná látka sa podáva pomocou inhalátora suchých práškov.

23. Spôsob zvýšenia množstva inhalovanej účinnej látky zachytenej hlboko v pľúcach, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že zahŕňa zabudovanie látky inhibujúcej hygroskopický nárast do inhalovateľných suchých práškových častíc obsahujúcich účinnú látku tak, aby po aerosolovaní a inhalácii častíc sa najmenej 20 % nominálnej dávky dostalo hlboko do pľúc.

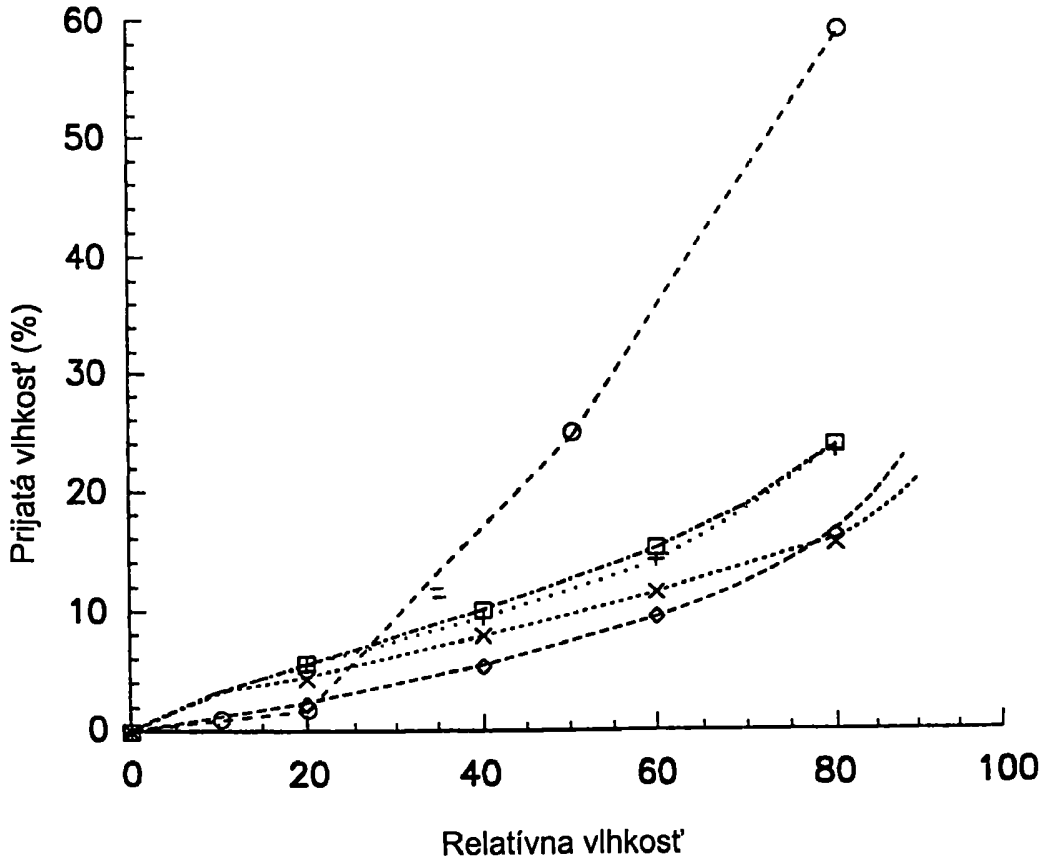

60
50
40
30
20
10
0
Prijatá vlhkosť (%)
0
20
40
60
80
100
Relatívna vlhkosť

FIG. 1

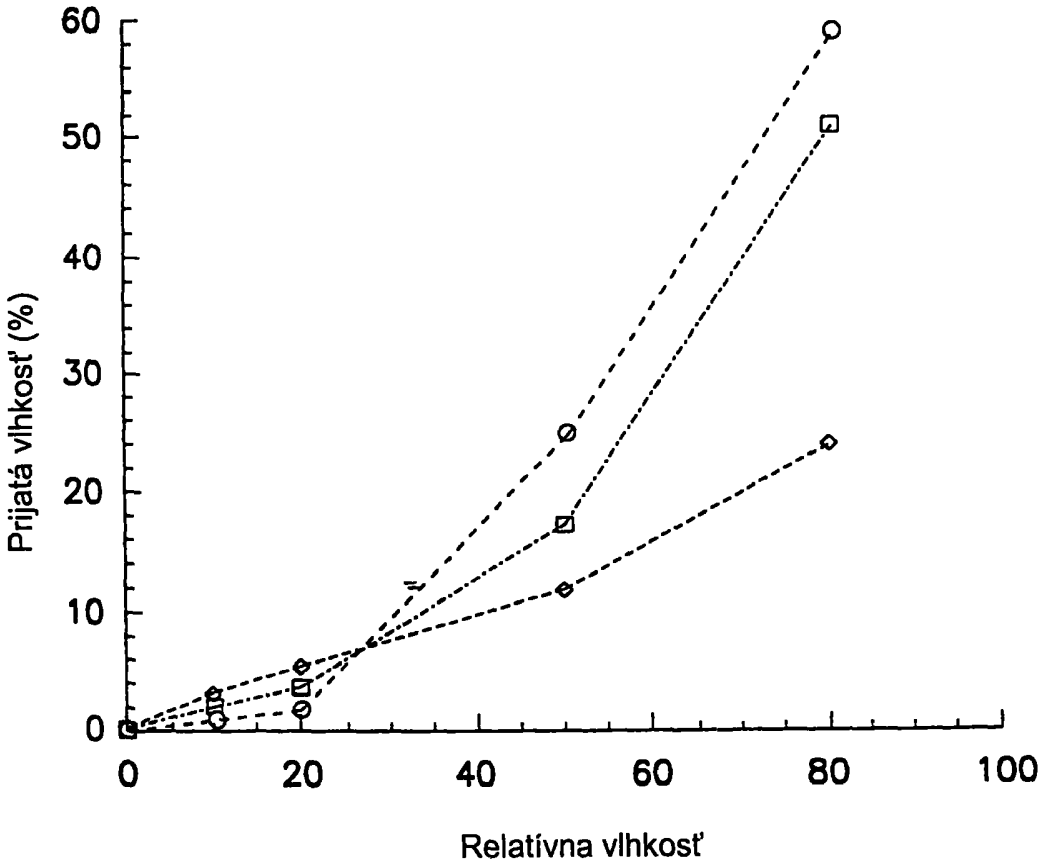

60
50
40
30
20
10
0
Prijatá vlhkosť (%)
0
20
40
60
80
100
Relatívna vlhkosť

FIG. 2

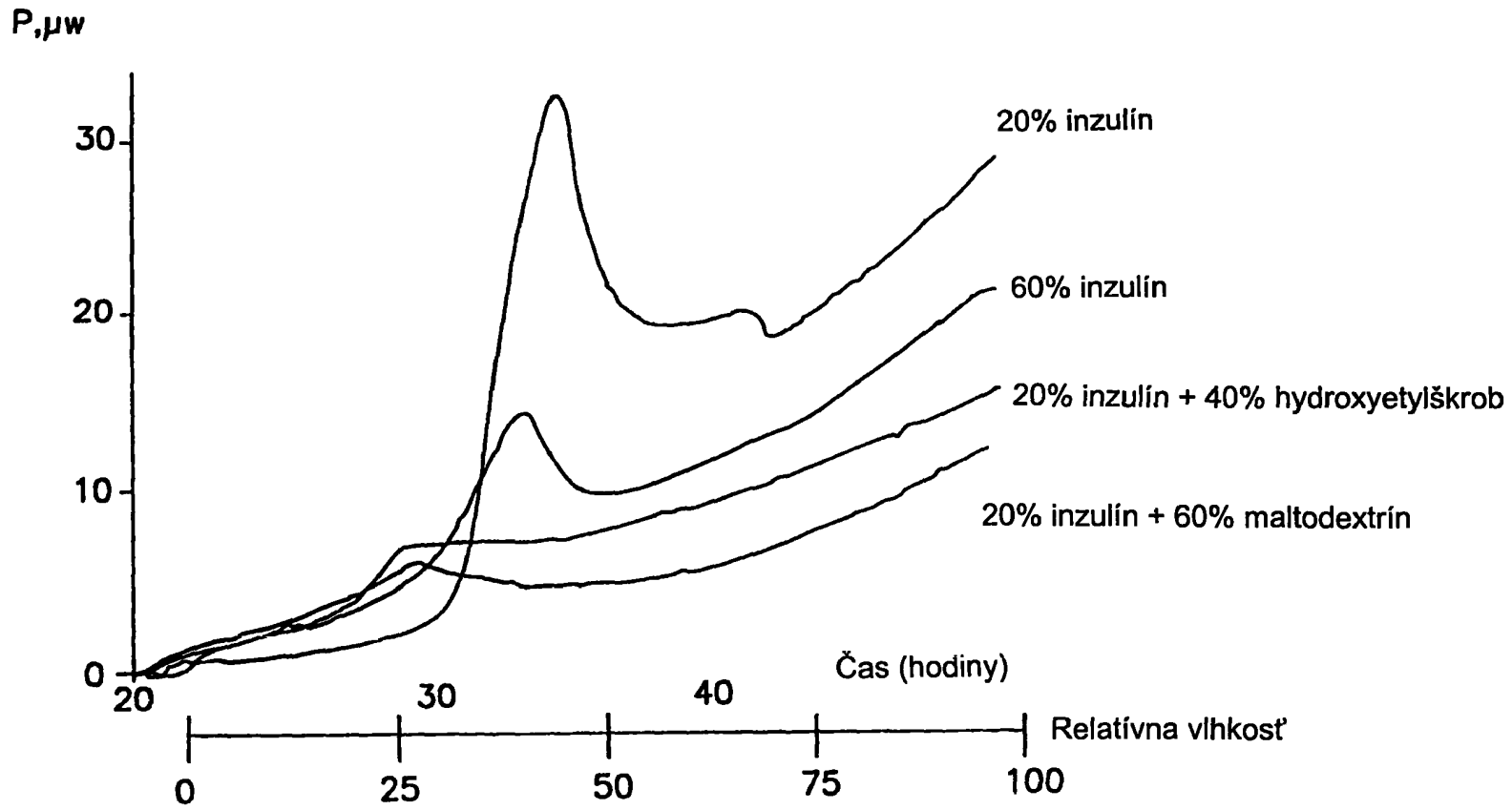

P,µw
30
20
10
0
20% inzulín
60% inzulín
20% inzulín + 40% hydroxyetylškrob
20% inzulín + 60% maltodextrín
Čas (hodiny)
20
30
40
Relatívna vlhkosť
0
25
50
75
100

FIG. 3

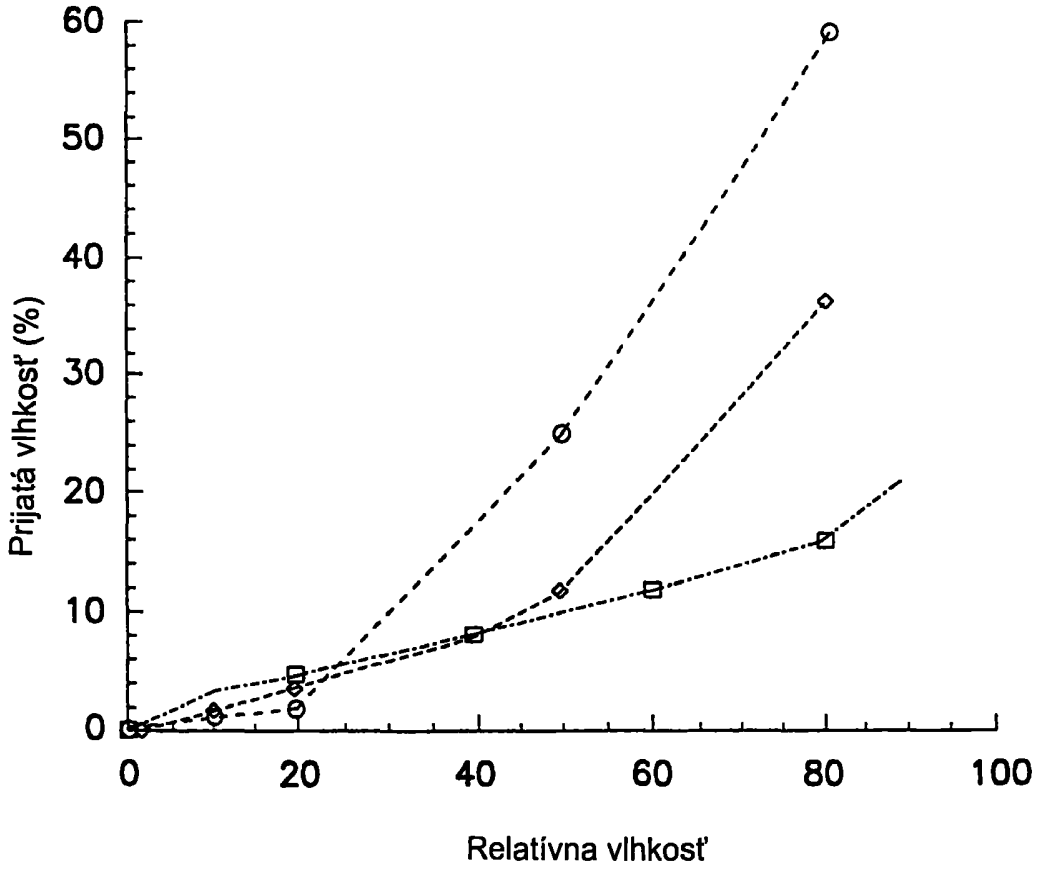

60
50
40
30
20
10
0
Prijatá vlhkosť (%)
0
20
40
60
80
100
Relatívna vlhkosť

FIG. 4

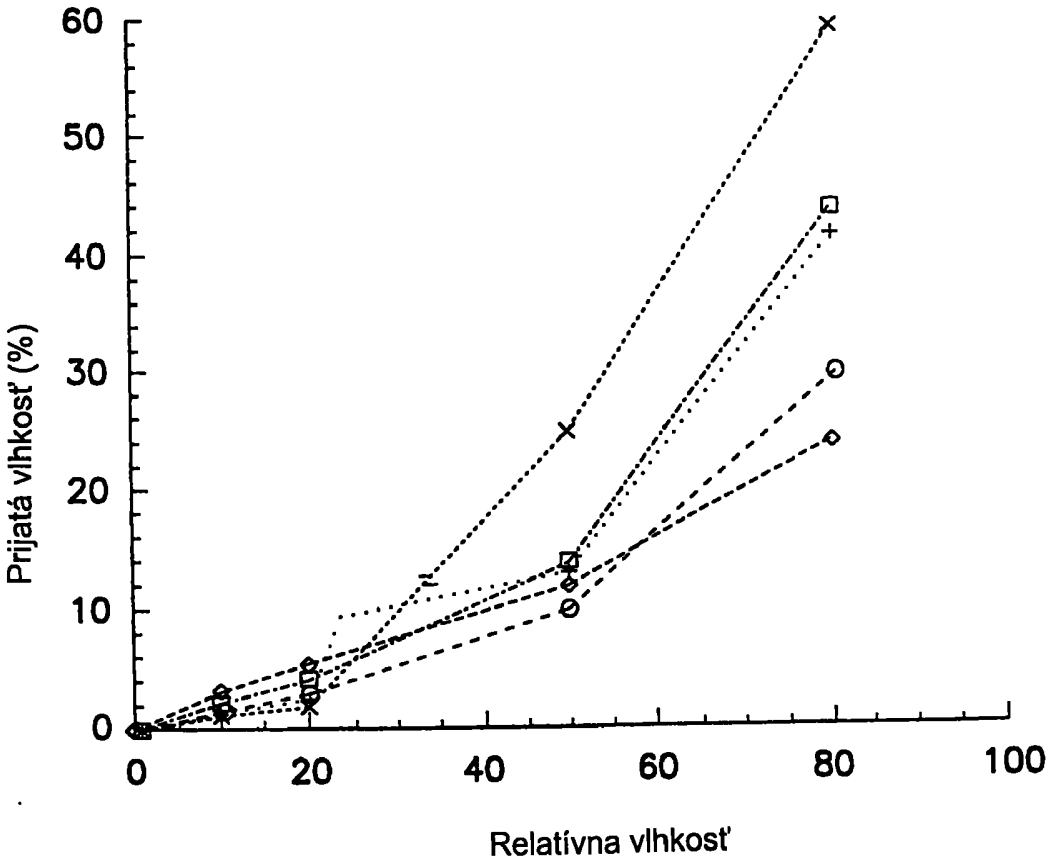

60
50
40
30
20
10
0
Prijatá vlhkosť (%)
0
20
40
60
80
100
Relatívna vlhkosť

FIG. 5