



(19) **UA** (11) **81 280** (13) **C2**
(51)МПК

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: а200506798, 12.12.2003

(24) Дата начала действия патента: 25.12.2007

(30) Приоритет: 13.12.2002 JP 2002-363158

(46) Дата публикации: 25.12.2008 А61К 9/72
20060101CFI20070115BHUA А61К
9/14 20060101CLI20070115RHUA
А61К 9/19
20060101CLI20070115RHUA А61P
43/00 20060101CLI20070115RHUA
А61М 13/00
20060101CLI20070115RHUA А61М
15/00 20060101CLI20070115RHUA

(86) Заявка РСТ:
РСТ/JP03/15931, 20031212

(72) Изобретатель:

Ямасита Тикамаса, JP,
Акаги Акицуна, JP,
Фукунага Юитиро, JP

(73) Патентовладелец:

ОЦУКА ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО., ЛТД., JP

(54) ЛИОФИЛИЗИРОВАННАЯ КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ЧРЕЗЛЁГочного ВВЕДЕНИЯ И ЕЕ ПРИМЕНЕНИЕ
(ВАРИАНТЫ), СПОСОБ ПРОИЗВОДСТВА ПОРОШКООБРАЗНОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ ЧРЕЗЛЁГочного
ВВЕДЕНИЯ, ПОРОШКОВАЯ ИНГАЛЯЦИОННАЯ СИСТЕМА, СПОСОБ ЧРЕЗЛЁГочного ВВЕДЕНИЯ

(57) Реферат:

Данное изобретение включает новую
порошковую ингаляционную систему, пригодную
для чрезлЁгочного введения. Порошковая
ингаляционная система, в соответствии с данным
изобретением, характеризуется сочетанием:

(1) ёмкости, которая содержит
лиофилизированную композицию, приготовленную
путем лиофилизации жидкой композиции, которая
содержит ингредиенты в нерастворенной форме, и
которая имеет:

(i) непорошковидную форму в виде чека,
(ii) индекс дезинтеграции 0,05 или выше и
(iii) свойство превращаться в тонкодисперсные
частицы со средним диаметром 10 мкм или менее,
или фракцию тонкодисперсных частиц в
количестве 10 % или более при воздействии

воздуха со скоростью. по крайней мере, 1 м/сек. и
затратой воздуха, по крайней мере, 17 мл/сек.; и

(2) устройства, содержащего элемент,
который осуществляет указанное воздушное
воздействие на лиофилизированную композицию в
указанной ёмкости, и элемент для выпуска
порошкообразной лиофилизированной
композиции, которая преобразована в
тонкодисперсные частицы.

Официальный бюлетьень "Промышленная
собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные
модели, топографии интегральных микросхем",
2008, N 21, 25.12.2008. Государственный
департамент интеллектуальной собственности
Министерства образования и науки Украины.



(19) **UA** (11) **81 280** (13) **C2**
(51) Int. Cl.

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF
UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL
PROPERTY

(12) **DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION**

(21), (22) Application: a200506798, 12.12.2003

(24) Effective date for property rights: 25.12.2007

(30) Priority: 13.12.2002 JP 2002-363158

(46) Publication date: 25.12.2008A61K 9/72
20060101CFI20070115RHUA A61K
9/14 20060101CLI20070115RHUA
A61K 9/19
20060101CLI20070115RHUA A61P
43/00 20060101CLI20070115RHUA
A61M 13/00
20060101CLI20070115RHUA A61M
15/00 20060101CLI20070115RHUA

(86) PCT application:
PCT/JP03/15931, 20031212

(72) Inventor:

Yamashita Chikamasa, JP,
Akagi Akitsuna, JP,
Fukunaga Yuichiro, JP

(73) Proprietor:

OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD., JP

(54) LYOPHILIZED COMPOSITION FOR TRANSPULMONARY ADMINISTRATION AND USE THEREOF
(VARIANTS), PROCESS FOR THE PRODUCTION OF POWDER PREPARATION FOR TRANSPULMONARY
ADMINISTRATION, POWDER INHALATION SYSTEM, METHOD OF TRANSPULMONARY ADMINISTRATION

(57) Abstract:

It is intended to provide a novel dry powder inhalation system for transpulmonary administration which is suitable for transpulmonary administration. This novel dry powder inhalation system for transpulmonary administration comprises : (1) a container having a freeze-dried composition for transpulmonary administration which is prepared by freeze-drying a liquid composition containing a component in an undissolved state and has the following properties (i) to (iii): (i) being in the form of a non-powdery cake; (ii) having a disintegration index of 0.05 or more; and (iii) upon an air impact of an air speed of at least 1m/sec and an air flow rate of at least 17ml/sec, being

disintegrated into fine particles having an average particle diameter (an aerodynamic particle diameter) of 10 mm or less or an effective particle rate of 10% or more; combined with (2) a means of applying the above-described air impact to the freeze-dried composition in the above-described container, and a means of discharging the powdery freeze-dried composition having been, disintegrated into fine particles.

Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2008, N 21, 25.12.2008. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.



(19) **UA** (11) **81 280** (13) **C2**
(51)МПК

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВІНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
a200506798, 12.12.2003

(24) Дата набуття чинності: 25.12.2007

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької конвенції : 13.12.2002 JP 2002-363158

(46) Публікація відомостей про видачу патенту
(деклараційного патенту): 25.12.2008A61K 9/72
20060101CFI20070115RHUA A61K
9/14 20060101CLI20070115RHUA
A61K 9/19
20060101CLI20070115RHUA A61P
43/00 20060101CLI20070115RHUA
A61M 13/00
20060101CLI20070115RHUA A61M
15/00 20060101CLI20070115RHUA

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки
відповідно до договору РСТ:
PCT/JP03/15931, 20031212

(72) Винахідник(и):
Ямасіта Тікамаса, JP,
Акагі Акіцуна, JP,
Фукунага Юітіро, JP

(73) Власник(и):
ОЦУКА ФАРМАСЬЮТІКАЛ КО., ЛТД., JP

(54) ЛІОФІЛІЗОВАНА КОМПОЗИЦІЯ ДЛЯ ЧЕРЕЗЛЕГЕНЕВОГО ВВЕДЕННЯ ТА ЇЇ ЗАСТОСУВАННЯ
(ВАРІАНТИ), СПОСІБ ВИРОБНИЦТВА ПОРОШКОПОДІБНОГО ПРЕПАРАТУ ДЛЯ ЧЕРЕЗЛЕГЕНЕВОГО
ВВЕДЕННЯ, ПОРОШКОВА ІНГАЛЯЦІЙНА СИСТЕМА, СПОСІБ ЧЕРЕЗЛЕГЕНЕВОГО ВВЕДЕННЯ

(57) Реферат:

Даний винахід включає нову порошкову інгаляційну систему, придатну для черезлегеневого введення. Порошкова інгаляційна система, згідно з даним винаходом, характеризується використанням поєднання:

(1) місткості, що вміщає ліофілізовану композицію, яку приготували за допомогою ліофілізації рідкої композиції, що містить інгредієнти в нерозчиненій формі, і яка має:

- (i) непорошкоподібну форму у вигляді кеку,
- (ii) індекс дезінтеграції 0,05 або вище і
- (iii) властивість перетворюватися в

тонкодисперсні частинки з середнім діаметром 10 мкм або менше, або фракцію тонкодисперсних частинок в кількості 10 % або більше при отриманні повітряного впливу з швидкістю повітря принаймні 1м/сек. і витратою повітря принаймні 17 мл/сек.; і

(2) пристрою, що містить елемент, що здійснює вказаний повітряний вплив на ліофілізовану композицію у вказаній місткості, і елемент для випуску порошкоподібної ліофілізованої композиції, яка перетворена в тонкодисперсні частинки.

Опис винаходу

Даний винахід відноситься до нової порошкової інгаляційної системи для черезлегеневого введення. Більш конкретно, даний винахід відноситься до нової порошкової інгаляційної системи для черезлегеневого введення, відповідно до якої готова ліофілізована композиція, вміщена в місткість, може бути приготована в формі, придатній для черезлегеневого введення, шляхом перетворення її в тонкодисперсні частинки під час використання, і введення її за допомогою інгаляції.

Крім того, даний винахід включає інші винаходи, пов'язані з порошковою інгаляційною системою для черезлегеневого введення. Конкретні приклади цих винаходів включають ліофілізовану композицію, вміщену в місткість, яка може бути перетворена в тонкодисперсний порошок, придатний для черезлегеневого введення (порошкоподібний препарат для черезлегеневого введення) під час використання, спосіб виробництва порошкоподібного препарату для черезлегеневого введення, спосіб черезлегеневого введення за допомогою інгаляції з використанням ліофілізованої композиції, і застосування ліофілізованої композиції для приготування порошкоподібного препарату для черезлегеневого введення під час використання.

Надалі, в даному описі під терміном "тонкодисперсні частинки" маються на увазі речовини, що мають тонкодисперсну структуру незалежно від такої форми, як порошкоподібна форма (тонкодисперсний порошок), голчата форма, пластинчата форма і волокниста форма.

Загалом, що стосується черезлегеневого введення, відомо, що активний інгредієнт, який міститься в лікарському препараті, може ефективно проникати в легені, якщо середній діаметр частинок активного інгредієнта становить 10 мікрон (мкм) або менше, переважно, 5 мікрон або менше. У цей час, ситуація для звичайних інгаляцій, призначених для черезлегеневого введення, складається в наступному. Щоб заздалегідь приготувати лікарський засіб з діаметром частинок, придатним для черезлегеневого введення, тонкодисперсні частинки отримують за допомогою способу сушіння розпиленням, розмелюванням на струминному млині або іншими подібними способами, далі необов'язково проводиться подальша обробка, і потім готові тонкодисперсні частинки заповнюються в порошковий інгалятор.

Конкретно, препарати, що раніше застосовувалися включають три типи лікарських порошкоподібних препаратів для інгаляції, тобто (1) препарат, що включає порошкоподібну композицію, яка містить тільки лікарські тонкодисперсні частинки, заповнені у відповідну місткість, (2) препарат, що включає порошкоподібну композицію, в якій лікарські тонкодисперсні частинки були помірно гранульовані з утворенням частинок відносно великого діаметра, заповнених у відповідну місткість, і (3) препарат, що включає порошкоподібну композицію, яка містить змішані частинки, в яких лікарські тонкодисперсні частинки і частинки наповнювача (лактоза і т.д.), що мають діаметр частинок більше діаметра лікарських тонкодисперсних частинок, рівномірно змішуються і заповнюються у відповідну місткість [посилаючись, наприклад, на нерозглянуту патентну публікацію Японії №1999-171760]. Крім того, виявлено, що якщо ці порошкові інгаляції вводяться в дихальні шляхи, їх "поведінка" полягає в наступному: (1) лікарські тонкодисперсні частинки в композиції досягають нижніх дихальних шляхів, наприклад, трахеї і бронхів, і там осаджуються; (2) гранульований лікарський засіб розпадається на тонкодисперсні частинки під час руху в дихальних шляхах, а лікарські тонкодисперсні частинки, що утворюються, досягають нижніх дихальних шляхів, наприклад, трахеї і бронхів, і там осаджуються; (3) частинки наповнювача осаджуються в порожнині рота, глотці або гортані, і тільки лікарські тонкодисперсні частинки досягають нижніх дихальних шляхів, наприклад, трахеї і бронхів, і там осаджуються.

Таким чином, при використанні звичайної порошкової інгаляції для черезлегеневого введення, інгредієнт, який буде вдихатися, заздалегідь перетворюється в необхідні тонкодисперсні частинки, і потім ці тонкодисперсні частинки, або тонкодисперсні частинки, піддані подальшій обробці деякими способами, заповнюються в порошковий інгалятор, і здійснюють черезлегеневе введення з використанням отриманого препарату.

Для перетворення лікарського засобу з низькою молекулярною масою в тонкодисперсні частинки, звичайно використовують спосіб розпилювального сушіння [наприклад, описаний в нерозглянутій патентній публікації Японії №1999-171760], спосіб розмелювання на струминному млині [наприклад, описаний в нерозглянутій патентній публікації Японії №2001-151673] або ним подібний. Спосіб розмелювання на струминному млині включає повітряний вплив з витратою повітря, принаймні, 1000л/хв. і швидкістю повітря не менше швидкості звуку на лікарський засіб з низькою молекулярною масою, щоб перетворити лікарський засіб в тонкодисперсні частинки. Невідомий жоден спосіб, який би перетворив лікарський засіб в тонкодисперсні частинки за допомогою слабого повітряного впливу.

Для лікарського засобу з високою молекулярною масою, такого як пептид або білок, з іншого боку, відомі, наприклад, спосіб, відповідно до якого розчин наявної лікарської рідини, що впорскується, який містить допоміжні речовини, зазнає розпилювального сушіння, перетворюючи, таким чином, наявну рідину в тонкодисперсні частинки з їх середнім діаметром 5мкм або менше за один етап, і потім, ці тонкодисперсні частинки заповнюються в порошковий інгалятор [спосіб розпилювального сушіння: WO 95/31479], і спосіб, відповідно до якого, пептид або білок зазнає ліофілізації разом з допоміжними речовинами, і потім, ліофілізована композиція перетворюється в тонкодисперсні частинки за допомогою розмелювання на струминному млині або йому подібного, і ці дрібнодисперсні частинки заповнюються в порошковий інгалятор [спосіб ліофілізації-розмелювання на струминному млині: WO 91/16038].

Однак, звичайні порошкоподібні препарати для інгаляції для черезлегеневого введення, приготовані вказаним способом розпилювального сушіння або способом ліофілізації-розмелювання на струминному млині,

не є необхідними ідеальними препаратами для лікарських препаратів з високою молекулярною масою таких, як пептиди або білки, особливо. Наприклад, як показано в [описі WO 95/31479], близько 25% дезактивації інтерферону відбувається під час процесу розпилювального сушіння, тому очікується, що при використанні способу розпилювального сушіння, білки або ним подібні сполуки будуть дезактивуватися при виробничому процесі, і активність лікарського засобу буде, таким чином, знижуватися. Не відомий жоден спосіб, який перетворив би лікарський засіб з високою молекулярною масою в тонкодисперсні частинки за допомогою слабого повітряного впливу, так само, як і з лікарським препаратом з низькою молекулярною масою.

Крім того, при використанні способу розпилювального сушіння і способу ліофілізації-розмелювання на струминному млині, потрібна операція, відповідно до якої приготований тонкодисперсний порошок збирають з пристрою розпилювального сушіння або пристрою розмелювання на струминному млині, ділять і заповнюють в місткості. Таким чином, неминуче, що при виконанні цієї операції, виникнуть проблеми, такі як зменшення виходу препарату внаслідок втрат при зборі або заповненні, і, відповідно, підвищення собівартості, і забруднення препарату сторонніми включеннями. Крім того, в основному, важко розділити і заповнити порошок в маленьких кількостях з високою точністю. Якщо використовується спосіб розпилювального сушіння або спосіб ліофілізації-розмелювання на струминному млині, для яких необхідне таке розділення і заповнення невеликих кількостей порошкоподібної форми, тоді необхідно, таким чином, розробити спосіб заповнення невеликими кількостями порошку і з високою точністю. У дійсності, подробиці системи, пристрою і способу для заповнення тонко дисперсним порошком розкриті в [патенті США №5826633].

Задачею згідно з даним винаходом є розв'язання різних проблем, пов'язаних з вказаними звичайними порошковими інгаляціями для черезлегеневого введення. Зокрема, задачею згідно з даним винаходом є створення нової системи приготування і системи введення, які дадуть можливість перетворити ліофілізовану композицію, вміщену в місткість, в тонкодисперсні частинки з діаметром частинок, який придатний для черезлегеневого введення в місткості, і потім, використати їх для черезлегеневого введення за допомогою інгаляції.

Автори даного винаходу провели ретельні дослідження для здійснення вказаної задачі, і в результаті виявили, що якщо фармакологічно активна речовина в якості активних інгредієнтів заповнюється як рідина в місткості і потім ліофілізується, тоді ліофілізована композиція непорошкоподібної форми, приготована таким чином, може бути несподівано перетворена в тонкодисперсні частинки за допомогою відносно слабого повітряного впливу, знаходячись в місткості. На основі цих даних, винахідники виконали додаткові дослідження, і в результаті виявили, що при використанні ліофілізованої композиції, вміщеної в непорошкоподібній формі в місткість, забезпечену пристроєм, який містить елемент для подачі повітря із заданою швидкістю і витратою в місткість, в якій можна використати заданий повітряний вплив на композицію, і елементом для випуску з місткості порошкоподібної композиції, перетвореної в тонкодисперсні частинки, тоді ліофілізований препарат може бути перетворений в форму тонкодисперсного порошку, придатного для черезлегеневого введення користувачеві без великих зусиль під час використання (конкретно, під час інгаляції), і, таким чином, черезлегеневе введення може здійснюватися за допомогою використання тонкодисперсного порошку за допомогою інгаляції. Крім того, автори даного винаходу виявили, що рідка композиція, яка містить фармакологічно активні речовини, яка заповнюється як рідина в місткість, може бути приготована у вигляді ліофілізованої композиції, яка може бути перетворена в тонкодисперсні частинки, придатні для черезлегеневого введення, за допомогою заданого повітряного впливу, і далі виявили, що це не обмежується випадком, коли інгредієнти, особливо, які є фармакологічно активною речовиною як активним інгредієнтом, безсумнівно розчиняються або змішуються в розчиннику, справедливо і для тих випадків, коли інгредієнти можуть не розчинятися або тільки частково розчинятися), такий стан називається "нерозчинена форма") в розчиннику.

Було підтверджено, що відповідно до цієї системи черезлегеневого введення, всі раніше вказані проблеми, пов'язані із звичайними порошковими інгаляціями для черезлегеневого введення, можуть бути вирішені.

Тобто, вказана система черезлегеневого введення згідно з даним винаходом може бути використана для черезлегеневого введення без проблеми забруднення, оскільки немає необхідності ділити і заповнювати в місткості ліофілізовану композицію в формі порошку, яка була перетворена в тонкодисперсні частинки в іншому пристрої.

Крім того, відповідно до вказаного системою введення, такі активні інгредієнти, як білки або пептиди, не зазнають впливу високої температури у виробничому процесі, як відбувається у випадку зі способом розпилювального сушіння і йому подібними, і, отже, не існує проблеми, пов'язаної з падінням фармакологічної активності внаслідок впливу високої температури. Система введення згідно з даним винаходом є надзвичайно корисною, особливо, відносно фармакологічно активних речовин, таких як пептиди і білки, які є лікарськими препаратами, що дорого коштують, оскільки дозволяє скоротити витрати на виробництво. Більш конкретно, система введення згідно з даним винаходом є економічно вигідною. Крім того, відповідно до порошкової інгаляційної системи згідно з даним винаходом, виходить надзвичайно висока тонкодисперсна фракція (кількість лікарського засобу, що попадає в легені: тонко дисперсна фракція, вдихувана фракція), і, отже, лікарський засіб може ефективно поступати в легені.

Порошкова інгаляційна система згідно з даним винаходом відрізняється використанням непорошкоподібної ліофілізованої композиції в формі кеку як препарат для черезлегеневого введення, приготованого за допомогою перетворення рідкої композиції, що містить активні компоненти, в нерозчинну форму для ліофілізації. Порошкова інгаляційна система згідно з даним винаходом, в якій отриманим таким чином ліофілізована композиція в формі кеку застосовується в порошковому інгаляторі, забезпечуючи отримання більш високої тонкодисперсної фракції в порівнянні з випадком, коли препарат, перетворений в тонко дисперсний порошок з розміром частинок,

придатним для черезлегенового введення за допомогою вже відомого способу, що застосовується для порошкоподібних засобів для інгаляції, такого як спосіб розмелювання на струминному млині або спосіб розпилювального сушіння, застосовується для порошкових інгаляторів згідно з даним винаходом. З цих причин порошкова інгаляційна система згідно з даним винаходом може бути оцінена як високоефективна система для черезлегенового введення.

Даний винахід був здійснений на основі цих даних і включає наступні пункти.

П.1. Ліофілізована композиція для черезлегенового введення, приготована за допомогою ліофілізації рідкої композиції, що містить інгредієнти в нерозчиненій формі, яка має наступні властивості (i)-(iii):

(i) непорошкоподібна форма у вигляді кеку,

(ii) індекс дезінтеграції 0,05 або більше, і

(iii) перетворюється в тонкодисперсні частинки зі середнім діаметром (середній масовий аеродинамічний діаметр) 10мкм або менше, або фракцію тонко дисперсних частинок в кількості 10% або більше, при отриманні повітряного впливу з швидкістю повітря, принаймні, 1м/сек, і витратою повітря 17мл/сек.

П.2. Ліофілізована композиція за п.1, яка містить як активний інгредієнт лікарський засіб з високою молекулярною масою.

П.3. Спосіб виробництва порошкоподібного препарату для черезлегенового введення, що включає:

подачу повітря в місткість для здійснення повітряного впливу на ліофілізовану композицію з швидкістю повітря, принаймні, 1м/сек, і витратою повітря, принаймні, 17мл/сек., з використанням пристрою, що здійснює вказаний повітряний вплив на ліофілізовану композицію, яка знаходиться в місткості, перетворюючи таким чином вказану ліофілізовану композицію в тонкодисперсні частинки зі середнім діаметром (середній масовий аеродинамічний діаметр) 10мкм або менше, або фракцію тонкодисперсних частинок в кількості 10% або більше; причому, ліофілізована композиція, приготована за допомогою ліофілізації рідкої композиції, що містить інгредієнти в нерозчиненій формі, має наступні властивості:

(i) непорошкоподібна форма у вигляді кеку,

(ii) індекс дезінтеграції 0,05 або вище, і

(iii) при отриманні повітряного впливу перетворюється в тонкодисперсні частинки зі середнім діаметром 10мкм або менше, або фракцію тонкодисперсних частинок в кількості 10% або більше.

П.4. Спосіб виробництва порошкового препарату для черезлегенового введення за п.3, відповідно до якого ліофілізована композиція містить як активний інгредієнт лікарський засіб з високою молекулярною масою.

П.5. Спосіб виробництва порошкового препарату для черезлегенового введення за п.3, що включає перетворення ліофілізованої композиції в тонкодисперсні частинки з використанням як пристрою порошкового інгалятора, охарактеризованого в п. (A) або (B):

(A) порошковий інгалятор для черезлегенового введення, що являє собою пристрій, який використовується для перетворення ліофілізованої композиції в непорошкоподібній формі, вміщений в місткість, в тонкодисперсні частинки, і введення отриманих тонкодисперсних частинок користувачеві за допомогою інгаляції,

який містить голчасту частину, що має канал струминної подачі повітря, голчасту частину, що містить випускний канал, елемент подачі тиску стисненого повітря, що подає повітря в канал струминної подачі повітря вказаної голчастої частини і інгаляційний отвір, який сполучається з випускним каналом вказаної голчастої частини,

який відрізняється тим, що стопор, який герметизує вказану місткість, проколюється вказаними голчастими частинами, з'єднуючи, таким чином, канал струминної подачі повітря і випускний канал з внутрішньою частиною вказаної місткості, і повітря подається у вказану місткість через канал струминної подачі повітря за допомогою елемента подачі стисненого повітря, перетворюючи, таким чином, вказану ліофілізовану композицію в тонкодисперсні частинки за допомогою впливу повітря, що подається, і випускаючи отримані тонкодисперсні частинки з інгаляційного отвору через вказаний випускний канал, або

(B) порошковий інгалятор для черезлегенового введення, що являє собою пристрій, який використовується для перетворення ліофілізованої композиції, вміщеної в непорошкоподібній формі в місткість, в тонкодисперсні частинки, і використання отриманих тонкодисперсних частинок користувачеві за допомогою інгаляції,

що містить голчасту частину, яка має всмоктуючий канал, голчасту частину, яка має канал подачі повітря, і інгаляційний отвір, який сполучається з вказаним всмоктуючим каналом,

який відрізняється тим, що в положенні, в якому стопор, ізолюючий вказану місткість, проколюється вказаними голчастими частинами за допомогою тиску, виникаючого при вдиханні користувачем, повітря у вказаній місткості вдихається з вказаного інгаляційного отвору, і одночасно зовнішнє повітря надходить у вказану місткість при негативному тиску через вказаний канал подачі повітря, і в результаті вказана ліофілізована композиція перетворюється в тонкодисперсні частинки за допомогою впливу поступаючого повітря, і отримані тонкодисперсні частинки випускаються з інгаляційного отвору через вказаний всмоктуючий канал.

П.6. Порошкова інгаляційна система для черезлегенового введення, в якій використовується поєднання

(1) місткості, що містить ліофілізовану композицію, приготовану за допомогою ліофілізації рідкої композиції, яка містить інгредієнти в нерозчиненій формі, і що має

(i) непорошкоподібну форму у вигляді кеку,

(ii) індекс дезінтеграції 0,05 або вище, і

(iii) що володіє властивістю перетворюватися в тонкодисперсні частинки зі середнім діаметром (середній масовий аеродинамічний діаметр) 10мкм або менше, або фракцію тонко дисперсних частинок в кількості 10% або більше при отриманні повітряного впливу, при швидкості повітря, принаймні, 1м/сек, і витраті повітря, принаймні, 17мл/сек.; і

(2) пристрою, що містить елемент, який здійснює вказаний повітряний вплив на ліофілізовану композицію у

вказаній місткості, і елемент для випуску порошкоподібної ліофілізованої композиції, перетвореній в тонкодисперсні частинки.

П.7. Порошкова інгаляційна система для черезлегеневого введення за п.6, в якій місткість і пристрій використовуються в поєднанні під час інгаляції.

П.8. Порошкова інгаляційна система для черезлегеневого введення за п.6, в якій ліофілізована композиція містить лікарський засіб з високою молекулярною масою як активний компонент.

П.9. Порошкова інгаляційна система для черезлегеневого введення за п.6, в якій пристрій являє собою:

А) порошковий інгалятор для черезлегеневого введення, який являє собою пристрій, що використовується для перетворення ліофілізованої композиції, вміщеної в непорошкоподібній формі в місткість, в тонкодисперсні частинки, і введення отриманих тонкодисперсних частинок користувачеві за допомогою інгаляції,

що містить голчасту частину, яка має канал струминної подачі повітря, голчасту частину, яка має випускний канал, елемент подачі стисненого повітря, що подає повітря в канал струминної подачі повітря вказаної голчастої частини, і інгаляційний отвір, який сполучається з випускним каналом вказаної голчастої частини,

який відрізняється тим, що стопор, який герметизує вказану місткість, проколюється вказаними голчастими частинами, з'єднуючи, таким чином, канал струминної подачі повітря і випускний канал з внутрішньою частиною вказаної місткості, і повітря подається у вказану місткість через вказаний канал струминної подачі повітря за допомогою вказаного елемента подачі стисненого повітря, перетворюючи, таким чином, вказану ліофілізовану композицію в тонкодисперсні частинки за допомогою впливу повітря, що подається, і випускаючи отримані тонкодисперсні частинки через вказаний випускний канал, або

В) порошковий інгалятор для черезлегеневого введення, що являє собою пристрій, який використовується для перетворення ліофілізованої композиції, вміщеної в непорошкоподібній формі в місткість, в тонкодисперсні частинки, і введення отриманих тонкодисперсних частинок користувачеві за допомогою інгаляції,

що містить голчасту частину, яка має всмоктуючий канал, голчасту частину, яка має канал подачі повітря і інгаляційний отвір, який сполучається з вказаним всмоктуючим каналом,

який відрізняється тим, що в положенні, в якому стопор, ізолюючий вказану місткість, проколюється вказаними голчастими частинами за допомогою тиску, виникаючого при вдиханні користувачем, повітря у вказаній місткості вдихається з вказаного інгаляційного отвору, і одночасно зовнішнє повітря надходить у вказану місткість при негативному тиску через вказаний канал подачі повітря, і в результаті вказана ліофілізована композиція перетворюється в тонкодисперсні частинки за допомогою впливу поступаючого повітря, і отримані тонкодисперсні частинки випускаються з інгаляційного отвору через вказаний всмоктуючий канал.

П.10. Спосіб черезлегеневого введення, що включає:

перетворення ліофілізованої композиції в тонкодисперсні частинки, що мають середній діаметр частинок 10 мікрон або менше, або фракцію тонкодисперсних частинок в кількості 10% або більше за допомогою здійснення повітряного впливу з швидкістю повітря, принаймні, 1м/сек, і витратою повітря, принаймні, 17мл/сек., на ліофілізовану композицію під час використання, і

введення отриманого тонкодисперсного порошку користувачеві за допомогою інгаляції;

при цьому, ліофілізована композиція, приготована за допомогою ліофілізації рідкої композиції, що містить інгредієнти в нерозчиненій формі, має наступні властивості:

(i) непорошкоподібна форма у вигляді кеку,

(ii) індекс дезінтеграції 0,05 або вище, і

(iii) перетворюється в тонко дисперсні частинки зі середнім діаметром 10мкм або менше, або фракцію тонко дисперсних частинок в кількості 10% або більше при отриманні повітряного впливу.

П.11. Спосіб черезлегеневого введення за п.10, відповідно до якого ліофілізовану композицію вміщують в місткість, і тонкодисперсний порошок отримують за допомогою пристрою, що містить елемент, який здійснює повітряний вплив на ліофілізовану композицію, вміщену в місткість, і елемент для випуску отриманої ліофілізованої тонко дисперсної порошкоподібної композиції з місткості.

П.12. Спосіб черезлегеневого введення за п.10, відповідно до якого ліофілізована композиція містить як активний компонент лікарський засіб з високою молекулярною масою.

П.13. Спосіб черезлегеневого введення за п.11, в якому як пристрій використовується порошковий інгалятор, описаний в п. (А) або (В).:

(А) порошковий інгалятор для черезлегеневого введення, що являє собою пристрій, який використовується для перетворення ліофілізованої композиції, вміщеної в непорошкоподібній формі в місткість, в тонкодисперсні частинки, і введення отриманих тонкодисперсних частинок користувачеві за допомогою інгаляції,

що містить голчасту частину, яка має канал струминної подачі повітря, голчасту частину, яка має випускний канал, елемент подачі стисненого повітря, що подає повітря в канал струминної подачі повітря вказаної голчастої частини, і інгаляційний отвір, який сполучається з випускним каналом вказаної голчастої частини,

який відрізняється тим, що стопор, який герметизує вказану місткість, проколюється вказаними голчастими частинами, з'єднуючи, таким чином, канал струминної подачі повітря і випускний канал з внутрішньою частиною вказаної місткості, і повітря подається у вказану місткість через канал струминної подачі повітря за допомогою елемента подачі стисненого повітря, перетворюючи, таким чином, вказану ліофілізовану композицію за допомогою впливу повітря, що подається, і випускаючи отримані тонкодисперсні частинки з інгаляційного отвору через вказаний випускний канал, або

(В) порошковий інгалятор для черезлегеневого введення, що являє собою пристрій, який використовується для перетворення ліофілізованої композиції, вміщеної в непорошкоподібній формі в місткість, в тонкодисперсні частинки, і введення отриманих тонкодисперсних частинок користувачеві за допомогою інгаляції,

що містить голчасту частину, яка має всмоктуючий канал, голчасту частину, яка має канал подачі повітря і інгальційний отвір, який сполучається з вказаним всмоктуючим каналом,

який відрізняється тим, що в положенні, в якому стопор, ізолюючий вказану місткість, проколюється вказаними голчастими частинами за допомогою тиску, виникаючого при вдиху користувача, повітря у вказаній місткості вдихається з вказаного інгальційного отвору, і одночасно зовнішнє повітря надходить у вказану місткість при негативному тиску через вказаний канал подачі повітря, і в результаті вказана ліофілізована композиція перетворюється в тонкодисперсні частинки за допомогою впливу поступаючого повітря, і отримані тонкодисперсні частинки випускаються з інгальційного отвору через вказаний всмоктуючий канал.

П.14. Застосування ліофілізованої композиції для черезлегеневого введення за допомогою інгальції.

Вказана ліофілізована композиція, приготована за допомогою ліофілізації рідкої композиції, що містить інгредієнти в нерозчиненій формі, має наступні властивості:

(i) непорошкоподібна форма у вигляді кеку,

(ii) індекс дезінтеграції 0,05 або вище, і

(iii) перетворюється в тонкодисперсні частинки зі середнім діаметром 10 мкм або менше, або фракцію тонкодисперсних частинок в кількості 10% або більше при отриманні повітряного впливу з швидкістю повітря, принаймні, 1м/сек, і витратою повітря, принаймні, 17мл/сек., і використовується за допомогою перетворення в тонкодисперсні частинки з вказаним середнім діаметром частинок або вказану тонкодисперсну фракцію.

П.15. Застосування ліофілізованої композиції для черезлегеневого введення за п.14, відповідно до якого ліофілізовану композицію вміщують в місткість, і тонкодисперсні частинки отримують за допомогою пристрою, що містить елемент, який здійснює повітряний вплив на ліофілізовану композицію, що знаходиться в місткості, і елемент для випуску отриманої ліофілізованої тонкодисперсної порошкоподібної композиції з місткості.

П.16. Застосування ліофілізованої композиції для черезлегеневого введення за п.14, відповідно до якого ліофілізована композиція містить як активний інгредієнт лікарський засіб з високою молекулярною масою.

П.17. Застосування ліофілізованої композиції для виробництва порошкоподібного препарату для черезлегеневого введення за допомогою інгальції,

При цьому ліофілізована композиція має наступні властивості:

(i) приготована за допомогою ліофілізації рідкої композиції, що містить інгредієнти в нерозчиненій формі,

(ii) непорошкоподібна форма у вигляді кеку,

(iii) індекс дезінтеграції 0,05 або вище, і

(iv) перетворюється в тонкодисперсні частинки зі середнім діаметром 10мкм або менше, або фракцію тонкодисперсних частинок в кількості 10% або більше при отриманні повітряного впливу з швидкістю повітря, принаймні, 1м/сек, і витратою повітря, принаймні, 17мл/сек., і використовується за допомогою перетворення в тонкодисперсні частинки з вказаним середнім діаметром частинок або вказану тонкодисперсну фракцію при використанні.

П.18. Застосування ліофілізованої композиції для виробництва порошкоподібного препарату для черезлегеневого введення за допомогою інгальції за п.17, відповідно до якого ліофілізована композиція містить як активний інгредієнт лікарський засіб з високою молекулярною масою.

П.19. Застосування ліофілізованої композиції для виробництва порошкоподібного препарату для черезлегеневого введення за допомогою інгальції за п.17, відповідно до якого ліофілізовану композицію вміщують в місткість, і тонкодисперсні частинки отримують з допомогою пристрою, який містить елемент, що здійснює заданий повітряний вплив на ліофілізовану композицію, вміщену в місткість, і елемент для випуску отриманої ліофілізованої тонкодисперсної порошкоподібної композиції з місткості.

П.20. Застосування рідкої композиції, що містить інгредієнти в нерозчиненій формі, для виробництва ліофілізованої композиції, що має наступні властивості, які використовуються для виробництва порошкоподібного препарату для черезлегеневого введення:

(i) непорошкоподібна форма у вигляді кеку,

(ii) індекс дезінтеграції 0,05 або вище, і

(iii) перетворюється в тонкодисперсні частинки зі середнім діаметром 10мкм або менше, або фракцію тонкодисперсних частинок в кількості 10% або більше при отриманні повітряного впливу з швидкістю повітря, принаймні, 1м/сек, і витратою повітря, принаймні, 17мл/сек., і використовується за допомогою перетворення в тонкодисперсні частинки з вказаним середнім діаметром частинок або вказану фракцію тонкодисперсних частинок під час використання.

П.21. Застосування рідкої композиції, що містить інгредієнти в нерозчиненій формі, за п.20, відповідно до якого ліофілізована композиція містить як активний інгредієнт лікарський засіб з високою молекулярною масою.

П.22. Застосування рідкої композиції, що містить інгредієнти в нерозчиненій формі за п.20, відповідно до якого ліофілізована композиція вміщена в місткість, і тонкодисперсні частинки отримують за допомогою пристрою, який містить елемент для здійснення заданого повітряного впливу на ліофілізовану композицію, вміщену в місткість, і елемент для випуску отриманої ліофілізованої тонкодисперсної порошкоподібної композиції з місткості.

Фіг.1 являє собою поперечний переріз порошкового інгальатора (струминний тип 1) згідно з даним винаходом, описаного як перший варіант здійснення. Зверніть увагу, що на кресленнях стрілки вказують потік зовнішнього повітря (також на Фіг.2 і 3, наведених нижче).

Крім того, значення різних посилавальних номерів є наступними: 1. місткість, 1а. стопор, 2. ліофілізована композиція, 3. канал струминної подачі повітря, 4. випускний канал, 5. голчаста частина, 6. інгальційний отвір, 7. елемент для впускання повітря, 8. трубчастий захисний ковпак, 9. елемент подачі стисненого повітря,

10. сифонний корпус, 11. впускний клапан, 12. впускний отвір, 13. впускний клапан, 14. впускний отвір, 15. з'єднувальний отвір (також на Фіг.2-11, наведених нижче).

Фіг.2 являє собою поперечний переріз порошкового інгалятора (тип 1 для мимовільного вдихання) згідно з даним винаходом, описаного як другий варіант здійснення. Крім того, значення різних посилальних номерів є наступними: 16. всмоктуючий канал, 17. канал для подачі повітря, 18. інгаляційний отвір, 19. елемент для впускання повітря (також на Фіг.3, приведеній нижче).

Фіг.3 являє собою поперечний переріз порошкового інгалятора (тип 2 для мимовільного вдихання) згідно з даним винаходом, описаного як третій варіант здійснення.

Фіг.4 являє собою перспективний вигляд порошкового інгалятора (тип 3 для мимовільного вдихання) згідно з даним винаходом, описаного як четвертий варіант здійснення. Крім того, значення посилальних номерів є наступними: 21. корпус, 22. затискна частина, 27. кришка, 28. вікно, 32. мундштук, 32а. ковпачок для мундштука, 39. з'єднувач (також на Фіг.5-13, наведених нижче).

Фіг.5 являє собою поперечний переріз вказаного порошкового інгалятора (тип 3 для мимовільного вдихання). Крім того, значення посилальних номерів є наступними: 20. камера корпусу, 21 А. шарнір, 23. направляюча частина, 24. виконавча затискна частина, 26. основний корпус, 29. впускний отвір, 30. контрольний клапан, 31. всмоктуючий отвір, 33. розділова частина, 35. знімач, 36. важіль, 37. пристрій, 39. з'єднувач, 40. шарнір, 41. шарнір (також на Фіг.6-13, наведених нижче).

Фіг.6(а) являє собою поперечний переріз вказаного порошкового інгалятора (тип 3 для мимовільного вдихання). Фіг.6(б) являє собою вигляд збоку голчатої частини цього порошкового інгалятора. Крім того, значення посилальних номерів є наступними: 16а. отвір кінця всмоктуючого каналу 16, 17а. отвір кінця каналу 17 подачі повітря, 34. периферійна частина стінки, 42. допоміжний впускний канал, 42а. впускний проріз в розділовій частині 33, 42б. впускний проріз в периферійній частині стінки 34, 43. ковпачок, 44. один кінець допоміжного впускного каналу 42, 45. інший кінець допоміжного впускного каналу 42, 46. отвір для випуску повітря, 47. стінка (також на Фіг.7-13, наведених нижче).

Фіг.7-10 являють собою вигляд в розрізі для пояснення роботи вказаного порошкового інгалятора (тип 3 для мимовільного вдихання). Посилальний номер 25 означає отвір для зняття/вставки.

Фіг.11 являє собою перспективний вигляд порошкового інгалятора (тип 4 для мимовільного вдихання), який є іншим варіантом здійснення згідно з даним винаходом. Посилальний номер 48 означає оператора.

Фіг.12 являє собою перспективний вигляд порошкового інгалятора (тип 5 для мимовільного вдихання) іншого варіанту здійснення згідно з даним винаходом. Посилальний номер 49 означає оператора.

Фіг.13 являє собою перспективний вигляд порошкового інгалятора (тип 5 для мимовільного вдихання) іншого варіанту здійснення згідно з даним винаходом. Посилальний номер 49 означає оператора.

(1) Ліофілізована композиція

Ліофілізована композиція згідно з даним винаходом являє собою композицію, яка приготована в непорошкоподібній формі за допомогою заповнення рідкої композиції, що містить інгредієнти в нерозчиненій формі, в місткість, і потім її ліофілізації. Ліофілізована композиція готується шляхом ліофілізації рідкої композиції в нерозчиненій формі, що містить, переважно, одну або велику кількість доз активних інгредієнтів, і, особливо, переважно, однократну дозу ефективної дози активних інгредієнтів.

Ліофілізована композиція згідно з даним винаходом готується шляхом відбору складу (типи і кількості активного інгредієнта і носій, що використовується разом з активним інгредієнтом) рідкої композиції такого, що індекс дезінтеграції приготованої ліофілізованої композиції становить 0,05 або більше, і, таким чином, Ліофілізована композиція може бути перетворена в тонкодисперсні частинки з діаметром частинок, придатних для черезлегеневого введення в момент отримання впливу зовнішнього повітря (повітряний вплив, тиск повітряного струменя), що подається (що надходить) в місткість.

Зверніть увагу, що індекс дезінтеграції в даному винаході є важливим параметром ліофілізованої композиції, яка може бути отримана шляхом вимірювання нижчезгаданим способом.

<Індекс дезінтеграції>

0,2-0,5мл суміші, яка містить інгредієнти-мішені, які будуть складати ліофілізовану композицію, заповнюються в місткість, що має діаметр корпусу від 18мм до 23мм, і здійснюється ліофілізація. Потім, 1,0мл н-гексана капають обережно вздовж по стінці місткості на отриману непорошкоподібну ліофілізовану композицію. Перемішування виконується протягом близько 10 секунд при 3000об./хв., і потім суміш вміщують в ультрафіолетову камеру з оптичною довжиною шляху 1мм і оптичною шириною шляху 10мм, і відразу вимірюється каламутність при довжині хвилі вимірювання 500nm за допомогою спектрофотометра. Отримана каламутність ділиться на загальну кількість (маса) інгредієнтів, що складають ліофілізовану композицію, і отримане значення визначається як індекс дезінтеграції.

Тут приклад нижньої межі індексу дезінтеграції ліофілізованої композиції згідно з даним винаходом може бути представлений як вказаний індекс дезінтеграції 0,05, переважно, 0,08, більш переважно, 0,09, навіть більш переважно, 1,0, ще більш переважно, 0,11, набагато більш переважно, 0,12, і особливо 0,13 є переважним.

Крім того, не існує окремого обмеження по верхній межі індексу дезінтеграції ліофілізованої композиції згідно з даним винаходом, але приклад може бути представлений як 1,5, переважно, 1, більш переважно, 0,9, навіть більш переважно, 0,8, і ще більш переважно, 0,7. Особливо, 0,6 є переважним, і 0,5 є більш переважним. Ліофілізована композиція згідно з даним винаходом, переважно, має індекс дезінтеграції в діапазоні від нижньої межі до верхньої межі, вибраний на вимогу з вказаних значень, задаючи індекс дезінтеграції, принаймні, 0,05. Конкретними прикладами діапазону індексу дезінтеграції є 0,05-1,5; 0,08-1,5; 0,09-1,0; 0,1-0,9; 0,10-0,8; 0,1-0,7; 0,1-0,6 і 0,1-0,5.

Крім того, переважно готувати ліофілізовану композицію згідно з даним винаходом в непорошкоподібній формі у вигляді кеку за допомогою ліофілізації. У даному винаході частина ліофілізованої непорошкоподібної композиції, сухий залишок, отриманий за допомогою ліофілізації рідкої композиції, що містить активні інгредієнти, звичайно називається "ліофілізованим кеком". Однак, навіть якщо в кеку з'являться тріщини, кек розпадеться на велику кількість великих шматків, або частина кеку перетвориться в порошок під час процесу ліофілізації або під час подальшої обробки, цей кек все ще розглядають як непорошкоподібну ліофілізовану композицію, яка є предметом згідно з даним винаходом, більш конкретно, як ліофілізована композиція, що має непорошкоподібну форму у вигляді кеку при якій результати даного винаходу не гіршають.

Як описувалося вище, ліофілізована композиція згідно з даним винаходом готується за допомогою ліофілізації рідкої композиції, що містить інгредієнти в нерозчиненій формі, і має індекс дезінтеграції 0,05 або більше, і непорошкоподібна форма у вигляді кеку перетворюється в тонкодисперсні частинки зі середнім діаметром 10мкм або менше, або фракцією тонкодисперсних частинок в кількості 10% або більше при отриманні повітряного впливу з швидкістю повітря, принаймні, 1м/сек, і витратою повітря, принаймні, 17мл/сек. на основі властивостей, притаманних ліофілізованій композиції з представленим індексом дезінтеграції.

Переважно ліофілізованої композицією є така композиція, в якій при отриманні вказаного повітряного впливу, середній діаметр частинок стає 10 мікрон або менше і, переважно, 5 мікрон або менше, або тонкодисперсна фракція становить 10% або більше, переважно, 20 або більше, більш переважно, 25 або більше, ще більш переважно, 30 або більше і, особливо більш переважно, 35 або більше.

Як описувалося вище, повітряний вплив, що застосовується на ліофілізовану композицію, не обмежується, оскільки він створюється повітрям з швидкістю, принаймні, 1м/сек, і витратою повітря, принаймні, 17мл/сек. Конкретні приклади повітряного впливу включають вплив, що створюється повітрям з швидкістю 1м/сек, або більше, переважно, 2м/сек, або більше, більш переважно, 5м/сек, або більше і, ще більш переважно, 10м/сек, або більше. Тут, не існує обмеження по верхній межі швидкості повітря, але вона, як правило, становить 300м/сек., переважно, 250м/сек., більш переважно, 200м/сек, і, ще більш переважно, 150м/сек. Швидкість повітря не обмежується доти, поки вона вибирається довільно з діапазону від нижньої межі до верхньої межі; однак, діапазони від 1 до 300м/сек., 1 до 250м/сек., 2 до 300м/сек., 5 до 250м/сек., 5 до 200м/сек., 10 до 200м/сек, або 10 до 150м/сек, можуть бути дані як приклади.

Приклади повітряного впливу включають повітряний вплив, що створюється повітрям з витратою повітря, як правило, 17мл/сек. або більше, переважно, 20мл/сек. або більше і, більш переважно, 25мл/сек. або більше. Немає обмеження на верхню межу витрати повітря; однак, витрата повітря звичайно становить 900л/хв. або більше, переважно, 15л/сек. і, ще більш переважно, 4л/сек. Особливо переважним є 3л/сек. Більш конкретно, витрата повітря не обмежується, оскільки вона вибирається з діапазону від нижньої межі до верхньої межі; однак, приклади такого діапазону включають 17мл/сек.-15л/сек., 20мл/сек.-10л/сек., 20мл/сек.-5л/сек., 20мл/сек.-4л/сек., 20мл/сек.-3л/сек. і 25мл/сек.-3л/сек.

У принципі, немає окремого обмеження на активні інгредієнти, що використовуються в даному винаході, активний інгредієнт є речовиною, що володіє певною фармакологічною активністю (фармакологічно активна речовина: що надалі розглядається як лікарський засіб), яка може використовуватися як інгредієнти для порошкової інгаляції через безпечне введення; проте, лікарські засоби з низькою молекулярною масою і лікарські засоби з високою молекулярною масою можуть бути використані як конкретні приклади. Такі лікарські засоби з високою молекулярною масою включають фізіологічно активні речовини такі, як білки (включаючи пептиди або поліпептиди), наприклад, ферменти, гормони, антитіла і т.д., нуклеїнові кислоти (включаючи гени і кДНК), РНК і ним подібні.

Крім того, що стосується хвороби, для лікування якої потрібний лікарський засіб, може розглядатися як терапія всього організму, так і локальна терапія в залежності від конкретного випадку.

Приклади лікарських засобів з низькою молекулярною масою включають, наприклад, гідрокортизон, преднізолон, триамцинолон, дексаметазон, бета-метазон, беклометазон, флутиказон, мометазон, будезонід, салбутамол, салметерол, прокатерол, бупренорфіну гідрохлорид, апоморфін, таксол і антибіотики такі, як тобраміцин.

Приклади лікарських засобів з високою молекулярною масою (фізіологічно активні речовини такі, як білки і нуклеїнові кислоти) включають, наприклад, інтерферони (α , β , γ), інтерлейкіни (наприклад, інтерлейкін-1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 і т.д.), антитіло анти-інтерлейкін-1 α , рецептор інтерлейкін-1, рецептор антагоніст інтерлейкін, рецептор інтерлейкін-4, антитіло анти-інтерлейкін-2, рецептор антитіло анти-інтерлейкін-6, антагоніст інтерлейкін-6, антитіло анти-інтерлейкін-8, рецептор антагоніст гемокін, рецептор анти-інтерлейкін-7, антитіло анти-інтерлейкін-7, антитіло анти-інтерлейкін-5, рецептор інтерлейкін-5, антитіло анти-інтерлейкін-9, рецептор інтерлейкін-9, антитіло анти-інтерлейкін-10, рецептор інтерлейкін-10, антитіло анти-інтерлейкін-14, рецептор інтерлейкін-14, антитіло анти-інтерлейкін-15, рецептор інтерлейкін-15, рецептор інтерлейкін-18, антитіло анти-інтерлейкін-18, еритропоетин (ЕРО), похідні еритропоетину, гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор (G-CSF), гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулюючий фактор (GM-CSF), макрофагальний колонієстимулюючий фактор (M-CSF), кальцитонін, інсулін, похідні інсуліну (LisPro, NovoRapid, HOE901, NN-304 і т.д.), інсулінотропін, інсуліноподібний фактор росту, глюкагон, соматостатин і його аналоги, вазопресин і його аналоги, амілін, людський гормон росту, рилізінг-гормон лютеїнізуючого гормону, фолікулостимулюючий гормон, рилізінг-фактор гормону росту, паратиреоїдний гормон, фактор росту клітин ендотелію, тромбоцитарний фактор росту, фактор росту кератиноцитів, епідермальний фактор росту, фактор росту фібробластів, нейротрофічний фактор мозку, циліарний нейротрофічний фактор, фактор некрозу пухлини (TNF), рецептор TNF, інгібітор TNF,

черезформуючий фактор росту (TGF), фактор росту гепатоцитів (HGF), фактор росту нервових волокон (NGF), фактор росту кров'яних стовбурових клітин, імітатор росту тромбоцитів, натрійуретичний пептид, фактор згортання крові, фактор росту гепатоцитів, присутній в крові (S-CSF), ліганд FLT3, моноклональне антитіло, що інгібує агрегацію, тканинний активатор плазміногену і його похідні, супероксиддисмутаза, знеболювальні лікарські препарати, імунодепресанти (наприклад, сандимун, такролімус гідрат і т.д.), раковий репресивний ген р53, кризьмембранный ген-регулювальник муковісцидозу (CFTR), інтерферуюча РНК (RNAi), містечкова нуклеїнова кислота (BNA), α -1 антитрипсин, тромбopoетин (TPO), метастатин, дезоксирибонуклеаза (ДНКаз), пролактин, окситоцин, гормон, що вивільняє тиреотропін (TRH), білок, що підвищує бактерицидну проникність (BPI) і вакцинні препарати, наприклад, вакцини проти грипу, вакцини проти СНІДу, вакцини проти ротавірусу, вакцини проти малярії і вакцини проти туберкульозу такі, як Mtb72f.

Може бути використаний один з цих активних інгредієнтів, або два, або більше можуть використовуватися в поєднанні. Потрібно зазначити, що різні пептиди, вказані вище, включають природні поліпептиди, поліпептиди рекомбінантного гена, хімічно синтезовані поліпептиди і т.д.

Ці активні інгредієнти можуть використовуватися у вільній формі або у вигляді їх солей, альтернативно, вони можуть використовуватися в формі, при якій вони зв'язуються різними типами носіїв. Такі носії, зокрема, не обмежені, наскільки активні інгредієнти (наприклад, лікарські препарати з високою молекулярною масою такі, як білки або нуклеїнові кислоти і т.д., лікарські препарати з низькою молекулярною масою) можуть зв'язуватися різними формами адгезії/навантаженості (адсорбція, абсорбція, клатрація, міжіонна взаємодія і т.д.). Конкретні приклади носіїв включають структури ліпоїдних мембран, мікрокапсули, циклодекстрини, дендримери, мікросфери, нанокапсули, наносфери і т.д. Структури ліпоїдних мембран включають ліпосоми такі, як одномембранні ліпосоми, багатопшарові ліпосоми і т.д.; емульсії типу O/W або W/O/W і т.д., сферичні міцели, (рубчасті) перетягнуті міцели, речовина з шаруватою структурою і т.д.

Загалом, дендримери є молекулами з трьохвимірною формою такою, що молекулярні ланцюжки рівномірно відгалужуються зовні від центра, симетрично розташованого відповідно до встановленого принципу. Дендримери, як правило, мають сферичну структуру з пустотами для взяття в їх капсули лікарських засобів і, таким чином, можуть служити як нанокапсули. Відомі нижченаведені способи капсулювання лікарських препаратів в дендримери: (1) використання взаємодій внутрішньої частини дендримера і лікарських засобів (гідрофобні взаємодії, електростатичні взаємодії і т.д.) або (2) утворення щільної структури оболонки на поверхні дендримеру для фізичного захоплення лікарських препаратів [Kenji Kawano: Drug Delivery System, 17-6, 462-470 (2002)]. Суперфект, що використовується в прикладах, складається з активованих молекул дендримера заданої форми [Tang.M.X, Redemann, C.T. and Szoka, Jr. F.C: In vitro gene delivery by degraded polyamidoamine dendrimers. Bioconjugate Chem. 7, 703 (1996)]. Ці молекули мають структуру, що відгалужується від центра, і мають позитивно заряджені аміни на кінцях гілки з тим, щоб взаємодіяти з (негативно зарядженими) фосфатними групами нуклеїнових кислот. Суперфект наділений властивістю з'єднувати ДНК або РНК так, що ДНК або РНК можна без великих зусиль вводити в клітини.

Переважно, носії включають ліпосоми, дендримери, ретровірусні вектори, аденоасоційовані вірусні вектори, лентівірус, вірусний вектор простого герпесу, HVJ (Sendai вірус) - ліпосома (наприклад, оболонковий переносник, комплект HVJ).

Такі носії, як ліпідні мембранні структури або дендримери і інш. широко використовуються для введення чужих генів в клітини. Ліпосоми для перенесення генів і дендримери для перенесення генів також можуть бути використані в даному винаході тим же способом, і доступні у великих кількостях.

Зокрема, діаметр частинок (геометричний середній діаметр частинок: динамічне розсіяння світла або дифракція лазерних променів/розсіяння) носіїв не обмежений, оскільки він становить 10мкм або менше, і, переважно, 5мкм або менше. Взагалі кажучи, ліпосоми або емульсії мають, наприклад, діаметр частинок (геометричний середній діаметр частинок: динамічне розсіяння світла або дифракція лазерних променів/розсіяння) від 50нм до декількох мікрометрів, і сферичні міцели мають діаметр частинок від 5 до 50нм.

Для вимірювання геометричного середнього діаметра частинок динамічне розсіяння світла, в основному, використовується для визначення розподілу частинок з розмірами в декілька десятків нанометрів і дифракція променів/розсіяння використовується для десяти або більше мікрон. Для визначення розподілу частинок з розміром, що входить в діапазон від сотень нанометрів до декількох мікрон може бути використаний будь-який метод.

Спосіб зв'язування активних інгредієнтів (наприклад, нуклеїнових кислот, таких, як гени і т.д.) в носіях обмежений незначно. Наприклад, коли використовується ліпідна мембранна структура, активні інгредієнти прилипають, щоб розміститися в мембрані, до поверхні мембрани, внутрішньої частини мембрани, внутрішньої частини ліпідного шару або поверхні ліпідного шару мембранної структури.

Приклади способів отримання зв'язаних форм включають спосіб додання водного розчинника до висушеної суміші носія, такої як ліпідна мембранна структура і т.д., і активним інгредієнтам (гени і т.д.), і потім перетворюють їх в емульсію за допомогою емульгатора такого, як гомогенізатор або йому подібним; спосіб розчинення носія, подібного до мембранної структури за допомогою органічного розчинника і випаровування розчинника для отримання висушеної речовини, і потім, додання водного розчинника, що містить гени, до отриманої висушеної речовини і перетворення суміші в емульсію; спосіб додання водного розчинника, що містить активні інгредієнти (гени і т.д.) до носія такого, як речовини з мембранною структурою, дисперговані у водному розчиннику; і спосіб додання водного розчинника, що містить активні інгредієнти (гени і т.д.), до висушеної речовини, отриманої шляхом диспергування носіїв таких, як речовина мембранної структури, у водному розчиннику і, потім, їх висушування [нерозглянута патентна публікація Японії №2001-02592].

Розмір (діаметр частинок) можна контролювати за допомогою способу виконання екструзії (екструзія-фільтрація) при високому тиску з мембранним фільтром, що має однаковий діаметр пор, або за допомогою способу, в якому використовується екструдер [нерозглянута патентна публікація Японії №1994-238142].

Ліофілізована композиція згідно з даним винаходом виходить шляхом ліофілізації рідкої композиції, що містить інгредієнти (включаючи вказані активні інгредієнти) в нерозчиненій формі. У цьому описі "нерозчинена форма" означає стан, при якому інгредієнти ні точно розчинені, ні змішані в розчинники, що складає рідку композицію. Така "нерозчинена форма" включає стан, при якому тверді речовини в розчинники можуть бути виявлені різними способами. Більш конкретно, як приклад, можна згадати про випадок, коли тверді речовини, що мають середній геометричний діаметр частинок (динамічне розсіяння світла або дифракція лазерних променів/розсіяння) 0,01мкм або більше, переважно, 0,05мкм або більше, більш переважно, 0,1мкм або більше, ще більш переважно, 0,2мкм або більше, набагато більш переважно, 0,5мкм або більше, можуть бути виявлені. Відповідно до мети згідно з даним винаходом середній геометричний діаметр частинок (динамічне розсіяння світла або дифракція лазерних променів/розсіяння) цих твердих частинок визначається таким чином, що його верхня межа становить 20мкм або менше, переважно, 15мкм або менше, більш переважно, 10мкм або менше. Більш конкретно, "нерозчинена форма" згідно з даним винаходом включає стан, при якому тверді речовини, що мають геометричний середній діаметр частинок (динамічне розсіяння світла або дифракція лазерних променів/розсіяння) від 0,01 до 20мкм, 0,05 до 15мкм, 0,1 до 15мкм, 0,2 до 15мкм, 0,5 до 15мкм, 0,5 до 10мкм, 0,1 до 10мкм або 0,2 до 10мкм знаходяться в розчиннику і можуть бути виявлені різними способами. "Нерозчинена форма" включає наступні приклади: стан, при якому інгредієнти не повністю розчинені в розчинники і перенасичені; і стан, при якому інгредієнти не розчинені в розчинники і, більш конкретно, активні інгредієнти, які не розчиняються або складнорозчинні в розчинники, знаходяться в суспендованому стані або каламутному в розчинники. Нерозчинена форма може бути оцінена шляхом вимірювання каламутності зразка, але може бути також оцінена за допомогою способів контролю розподілу розміру частинок нерозчиненої речовини в розчинники за допомогою пристрою вимірювання розподілу розміру частинок.

В даному описі інгредієнти в нерозчиненій формі характеризують не тільки випадок, коли активні інгредієнти або носій, який буде описаний нижче, самі не розчиняються в розчиннику, але також випадок, коли активні інгредієнти розчиняються в розчиннику і зв'язуються з таким носієм, як вказаними ліпосоми, мікрокапсули, циклодекстрини, дендримери і т.д. в той час як такий носій, як ліпосом і т.д., не розчиняється в розчиннику. Тип інгредієнтів не обмежений, оскільки інгредієнти знаходяться в розчиненій формі і можуть бути активними інгредієнтами, носії, які змішуються в рідкій композиції з активними інгредієнтами або іншим інгредієнтом (який буде описаний нижче).

Розчинник, що складає рідку композицію з інгредієнтами, особливим чином не обмежений і може включати ізотонічний розчин, такий як вода, фізичний сольовий розчин і т.д., культуральне середовище, буферні розчини і т.д. Органічні розчинники можуть міститися в розчиннику, задаючи кінцевий продукт (ліофілізована композиція для черезлегенового введення), який не буде здійснювати шкідливий вплив на людський організм. Такі органічні розчинники включають метанол, етанол, ізопропанол, ацетон, етиленгліколь і ним подібні.

Ліофілізована композиція згідно з даним винаходом може містити один активний інгредієнт або активний інгредієнт і носій, поки кінцеві продукти задовольняють вказаному індексу дезінтеграції, або може бути доданий відповідний носій. У випадку використання носія крім активного інгредієнта, немає окремих обмежень на тип і кількість носія, що використовується, оскільки кінцева ліофілізована композиція, що містить носій з активними інгредієнтами, яка виходить шляхом ліофілізації рідкої композиції в нерозчиненій формі, задовольняє наступним властивостям (i)-(iii):

- (i) має непорошкоподібну форму у вигляді кеку,
- (ii) має індекс дезінтеграції 0,05 або вище, і
- (iii) перетворюється в тонко дисперсні частинки зі середнім діаметром 10мкм або менше, або фракцію тонкодисперсних частинок в кількості 10% або більше при отриманні повітряного впливу з швидкістю повітря, принаймні, 1м/сек. і витратою повітря, принаймні, 17мл/сек. і досягаються результати згідно з даним винаходом (перетворення в тонкодисперсні частинки). Ці носії, як правило, що використовуються для ліофілізації, можуть використовуватися довільно і при необхідних кількостях.

Конкретні приклади носія включають гідрофобні амінокислоти такі, як валін, лейцин, ізолейцин і фенілаланін, а також їх солі і аміді; гідрофільні амінокислоти такі, як гліцин, пролін, аланін, аргінін і глутамінова кислота, а також їх солі і аміді; похідні амінокислот; і дипептиди, трипептиди або ним подібні, маючі дві або більше за одну і ту ж або різну з вказаних амінокислот, а також солі і аміді. Одна з них може використовуватися одна, або дві або більше можуть використовуватися в поєднанні. Тут, приклади солей амінокислоти або пептиду включають солі з лужним металом таким, як натрій або калій або лужноземельним металом таким, як кальцій і солі домішки з неорганічною кислотою, такою як фосфорна кислота або соляна кислота або органічна кислота така, як сульфенова кислота, тоді як приклади амідів включають L-лейцин амід гідрохлорид. Крім того, амінокислота на відміну від α -амінокислоти може бути використана як носій. Приклади такої амінокислоти включають β -аланін, γ -аміномасляну кислоту, гомосерин і таурин.

Інші приклади носіїв включають моносахариди такі, як глюкоза; дисахариди такі, як сахароза, мальтоза, лактоза і трегалоза; цукрові спирти такі, як маніт; олігосахариди такі, як циклодекстрин; полісахариди такі, як декстран 40 і пулулан; полігідридні спирти такі, як поліетиленгліколь; і натрієві солі жирних кислот такі, як натрієвий капрат. Один з цих носіїв може використовуватися один, або два або більше можуть використовуватися в поєднанні.

Відносно вказаних носіїв, конкретні приклади носіїв, які переважні для ефективного введення активного інгредієнта в легені, включають гідрофобні амінокислоти такі, як ізолейцин, валін, лейцин і феніلالанін, а також їх солі і аміді; гідрофобні дипептиди такі, як лейцил-валін, лейцил-феніلالанін і феніلالаніл-ізолейцин; і гідрофобні трипептиди такі, як лейцил-лейцил-лейцин і лейцил-лейцил-валін. Один з цих носіїв може використовуватися один, або два або більше можуть використовуватися в поєднанні.

У випадку γ -інтерферону, переважно, використати основні амінокислоти, а також їх солі і аміді, основні дипептиди і основні трипептиди в поєднанні з гідрофобними амінокислотами і їх солями і амідами, гідрофобні дипептиди і гідрофобні трипептиди з точки зору перетворення в тонкодисперсні частинки і стабільності препарату. Основні амінокислоти включають аргінін, лізин, гістидін і його солі. Переважно поєднання феніلالаніну і аргініну гідрохлориду або поєднання феніلالаніну, лейцину і аргініну гідрохлориду.

Не існують окремі обмеження на пропорцію активного інгредієнта(ів) (лікарський засіб(засоби)) змішаного з ліофілізованою композицією; проте, прикладами вмісту є 20мг або менше, переважно 10мг або менше, більш переважно, 5мг або менше, ще більш переважно, 2мг або менше, особливо переважно, 1мг або менше.

Крім того, не існують окремі обмеження на пропорцію змішування носія(ів), задаючи кінцеву ліофілізовану композицію, яка задовольняє вказаним властивостям (i)-(iii); проте, як норма для 100% ліофілізованої композиції, діапазон звичайно коливається від 0,1 до <100 масових %, переважно, від 1 до <100 масових %, більш переважно, від 10 до <100 масових %, особливо переважно, від 20 до <100 масових %.

Потрібно зазначити, що в доповнення до вказаних інгредієнтів ліофілізована композиція, яка є предметом згідно з даним винаходом, може змішуватися з різними допоміжними речовинами, наприклад, для стабілізації активного інгредієнта(ів) в розчині перед сушінням, для стабілізації активного інгредієнта(ів) в розчині після сушіння або для запобігання прилипанню активного інгредієнта(ів) до місткості, задовольняючи вказаним властивостям (i)-(iii) і результати згідно з даним винаходом не гіршають. Наприклад, ліофілізована композиція може містити альбумін людської сироватки, неорганічні солі, поверхнево-активні речовини, буфери і т.д. Може використовуватися широкий діапазон поверхнево-активних речовин, незалежно від того, чи є вони аніонними поверхнево-активними речовинами, катіоноактивними поверхнево-активними речовинами або неіонними поверхнево-активними речовинами за умови, що вони є поверхнево-активними речовинами, які звичайно використовуються в лікарських препаратах. Переважними прикладами є неіонні поверхнево-активні речовини такі, як ефір жирної кислоти поліоксіетиленсорбіту і (наприклад, поверхнево-активні речовини типу Твін) і сорбіттриоліт.

Спосіб ліофілізації рідкої композиції, яка містить такі активні інгредієнти і інші інгредієнти, не має окремого обмеження, і спосіб ліофілізації, як правило, що використовується для приготування звичайного ліофілізованого препарату (ліофілізована композиція) такого, як ін'єкційний розчин, який розчиняється під час використання, може бути використаний. Не існує ні яких обмежень, і спосіб швидкої ліофілізації, якщо необхідно, можна здійснювати шляхом відповідної зміни умов його ліофілізації.

Ліофілізована композиція згідно з даним винаходом може бути перетворена в тонкодисперсні частинки, придатні для черезлегенового введення, за допомогою введення повітряного впливу заданої величини. Таким чином, ліофілізована композиція згідно з даним винаходом може використовуватися як так званий початковий препарат для порошкоподібного препарату в черезлегеновому введенні, яка придатна для створення порошкового препарату в черезлегеновому введенні (ліофілізована композиція для створення порошкоподібного препарату в черезлегеновому введенні).

Ліофілізована композиція, що є метою згідно з даним винаходом, розглядається в конкретних варіантах здійснення, визначених в наступних пунктах:

101. Ліофілізована композиція для черезлегенового введення має наступні властивості (i)-(iii):

(i) має непорошкоподібну форму у вигляді кеку,

(ii) має індекс дезінтеграції 0,05 або більше, і

(iii) перетворюється в тонкодисперсні частинки зі середнім діаметром 10 мікрон або менше, або фракцію тонкодисперсних частинок в кількості 10% або більше при отриманні повітряного впливу з швидкістю повітря, принаймні, 1м/сек. і витратою повітря, принаймні, 17мл/сек.

102. Ліофілізована композиція за п.101, в якій індекс дезінтеграції становить 0,05-1,5.

103. Ліофілізована композиція за п.101, яка перетворюється в тонкодисперсні частинки зі середнім діаметром 10 мікрон або менше, або фракцію тонкодисперсних частинок в кількості 10% або більше при отриманні повітряного впливу з швидкістю повітря, принаймні, 2м/сек, і витратою повітря, принаймні, 17мл/сек.

104. Ліофілізована композиція за п.101, яка перетворюється в тонкодисперсні частинки зі середнім діаметром 10 мікрон або менше, або фракцію тонкодисперсних частинок в кількості 10% або більше при отриманні повітряного впливу з швидкістю повітря в діапазоні від 1 до 300м/сек, і витратою повітря, принаймні, 17мл/сек.

105. Ліофілізована композиція за п.101, яка перетворюється в тонкодисперсні частинки зі середнім діаметром 10 мікрон або менше, або фракцію тонкодисперсних частинок в кількості 10% або більше при отриманні повітряного впливу з швидкістю повітря, принаймні, 1м/сек, і витратою повітря, принаймні, 20мл/сек.

106. Ліофілізована композиція за п.101, яка перетворюється в тонкодисперсні частинки зі середнім діаметром 10 мікрон або менше, або фракцію тонкодисперсних частинок в кількості 10% або більше при отриманні повітряного впливу з швидкістю повітря, принаймні, 1м/сек, і витратою повітря в діапазоні від 17мл/сек. до 15л/сек.

107. Ліофілізована композиція за п.101, яка перетворюється в тонкодисперсні частинки зі середнім діаметром 5 мікрон або менше, або фракцію дрібнодисперсних частинок в кількості 20% або більше при

отриманні повітряного впливу.

108. Ліофілізована композиція за п.101, що містить як активний інгредієнт лікарський засіб з низькою молекулярною масою.

109. Ліофілізована композиція за п.101, що містить як активний інгредієнт лікарський засіб з високою молекулярною масою, такою як білок, пептид або ним подібний.

110. Ліофілізована композиція за п.109, що зберігається в місткості, що містить нуклеїнову кислоту як активний інгредієнт.

111. Ліофілізована композиція за п.108, що містить як активний інгредієнт лікарський засіб з низькою молекулярною масою і, принаймні, одна речовина, вибрана з групи, що містить амінокислоти, дипептиди, трипептиди і сахариди, як носій.

112. Ліофілізована композиція за п.109, що містить як активний інгредієнт лікарський засіб з високою молекулярною масою, такою як білок, пептид або ним подібний і, принаймні, одна речовина, вибрана з групи, що містить амінокислоти, дипептиди, трипептиди і сахариди, як носій.

113. Ліофілізована композиція за п.111, що містить як активний інгредієнт лікарський засіб з низькою молекулярною масою і, принаймні, одна речовина, вибрана з групи, що містить гідрофобні амінокислоти, гідрофобні дипептиди і гідрофобні трипептиди як носій.

114. Ліофілізована композиція за п.112, відмінна вмістом як активний інгредієнт лікарського засобу з високою молекулярною масою такого, як білок, пептид або ним подібний і, принаймні, однієї речовини, вибраної з групи, що містить гідрофобні амінокислоти, гідрофобні дипептиди і гідрофобні трипептиди як носій.

115. Ліофілізована композиція за п.101, що є розчинною у воді.

116. Ліофілізована композиція за п.101, що містить однократну дозу активного інгредієнта.

117. Ліофілізована композиція за п.101, що є ліофілізованою композицією для черезлегенового введення, отриману за допомогою ліофілізації рідкої композиції, що містить інгредієнти в нерозчиненій формі і має наступні властивості (i)-(iii):

(i) має непорошкоподібну форму у вигляді кеку,

(ii) має індекс дезінтеграції в діапазоні від 0,05 до 1,5 і

(iii) перетворюється в тонкодисперсні частинки зі середнім діаметром 10 мікрон або менше, або фракцію тонкодисперсних частинок в кількості 10% або більше при отриманні повітряного впливу з швидкістю повітря в діапазоні від 1 до 300м/сек, і витратою повітря в діапазоні від 17мл/сек. до 15л/сек.

118. Ліофілізована композиція за п.117, де швидкість повітря складає від 1 до 250м/сек.

119. Ліофілізована композиція за п.117, де витрата повітря складає від 20мл/сек. до 10л/сек.

(2) Спосіб виробництва порошкоподібного препарату

Крім того, даний винахід відноситься до способу виробництва порошкоподібного препарату, що містить тонкодисперсні частинки з діаметром, придатним для черезлегенового введення (порошкоподібний препарат для черезлегенового введення) за допомогою вдихування, шляхом перетворення ліофілізованої композиції, вміщеної в непорошкоподібній формі в місткість, в тонкодисперсні частинки. Виробничий спосіб може бути здійснений в місткості, що містить ліофілізовану композицію в непорошкоподібній формі, за допомогою використання заданого повітряного впливу.

Конкретно, спосіб виробництва порошкоподібного препарату згідно з даним винаходом може бути здійснений за допомогою використання повітряного впливу з швидкістю повітря, принаймні, 1м/сек, і витратою повітря, принаймні, 17мл/сек., на непорошкоподібну ліофілізовану композицію згідно з даним винаходом з індексом дезінтеграції, принаймні, 0,05, яку отримують за допомогою ліофілізації рідкої композиції, що містить інгредієнти в нерозчиненій формі, як було детально описано в приведеному вище розділі (1). Таким чином, з непорошкоподібної ліофілізованої композиції можна отримати порошкоподібний препарат зі середнім діаметром частинок 10 мікрон або менше, переважно, 5 мікрон або менше, або фракцію тонкодисперсних частинок в кількості 10% або більше, переважно, 20% або більше, більш переважно, 25% або більше, ще більш переважно, 30% або більше і, особливо, 35% або більше.

Як тут було прийнято, середній діаметр тонкодисперсних частинок означає середній діаметр частинок, як правило, прийнятий у виробництві, отриманням коштів, що займається для інгаляції. Зокрема, середній діаметр частинок не є середнім геометричним діаметром частинок, а є середнім аеродинамічним діаметром частинок (середнім масовим аеродинамічним діаметром, MMAD), якщо не обумовлене протилежне. Середній аеродинамічний діаметр частинок можна виміряти стандартним способом. Наприклад, середній масовий аеродинамічний діаметр можна виміряти, використовуючи гранулометричний вимірник, оснащений повітряним дихальним апаратом, який є моделлю штучної легені [виготовлений фірмою Amherst Process Instrument, Inc., США], двохступеневим імпінжером [G.W. Hallworth and D.G. Westmoreland: J. Pharm. Pharmacol., 39, 966-972 (1987) U.S. Patent №6153224], багатоступінчастим рідинним імпінжером, імпактором Mafile-Miller, каскадним імпактором Andersen або ним подібним. Крім того, B.Olsson і інш. повідомили, що попадання частинок в легені збільшується при збільшенні пропорції частинок зі середнім масовим аеродинамічним діаметром 5мкм або менше [B.Olsson і інш.: Respiratory Drug Delivery V, 273-281 (1996)]. Фракція тонкодисперсних частинок, доза тонкодисперсних частинок або ним подібне, як було виміряно за допомогою двохступеневого імпінжера, рідинного багатоступінчастого імпінжера, імпактора Marple-Miller, каскадного імпактора Andersen або ним подібним, діє як спосіб оцінки кількості, яке може бути доставлене в легені.

Виробничий спосіб згідно з даним винаходом може бути здійснений за допомогою заповнення в місткість рідкої композиції, що містить інгредієнти в нерозчиненій формі, утворення непорошкоподібної ліофілізованої композиції за допомогою ліофілізації рідкої композиції в нерозчиненій формі і введення повітряного впливу,

встановленого вище, на утворену ліофілізовану композицію за допомогою подачі повітря в місткість, що містить отриману композицію. У цьому випадку процес ліофілізації і процес перетворення порошку в препарат, можуть бути здійснені в тій же самій місткості, що дозволить уникнути втрат або забруднення, що відбуваються внаслідок розділення.

Спосіб введення повітряного впливу на ліофілізовану композицію не обмежений; однак, переважно, використовується порошковий інгалятор, який буде описаний в розділі (3).

Спосіб виробництва порошкоподібного препарату для черезлегеневого введення згідно з даним винаходом також характеризується тим, що хворий, що застосовує порошкоподібний препарат, може сам приготувати порошкоподібний препарат для черезлегеневого введення під час використання (інгаляції) за допомогою перетворення ліофілізованої композиції, вміщеної в місткість, в тонкодисперсні частинки з діаметром частинок, придатним для черезлегеневого введення.

Спосіб виробництва порошкоподібного препарату згідно з даним винаходом розглядається в конкретних варіантах здійснення, визначених в наступних пунктах:

201. Спосіб виробництва порошкоподібного препарату для черезлегеневого введення, що включає:

подачу повітря в місткість для впливу на ліофілізовану композицію з швидкістю повітря, принаймні, 1 л/сек. і витратою повітря, принаймні, 17мл/сек. за допомогою пристрою, що здійснює вказаний повітряний вплив на ліофілізовану композицію, що знаходиться в місткості,

перетворюючи, таким чином, вказану ліофілізовану композицію в тонкодисперсні частинки зі середнім діаметром 10 мікрон або менше або фракцію тонкодисперсних частинок в кількості 10% або більше;

ліофілізована композиція, приготована за допомогою ліофілізації рідкої композиції, що містить інгредієнти в нерозчиненій формі, має наступні властивості:

(i) має непорошкоподібну форму у вигляді кеку,

(ii) має індекс дезінтеграції в діапазоні 0,05 або вище, і

(iii) перетворюється в тонкодисперсні частинки зі середнім діаметром 10 мікрон або менше, або фракцію тонкодисперсних частинок в кількості 10% або більше при отриманні повітряного впливу.

202. Спосіб виробництва порошкоподібного препарату для черезлегеневого введення за п.201, відповідно до якого ліофілізована композиція, вміщена в місткість, містить однократну дозу активного інгредієнта.

203. Спосіб виробництва порошкоподібного препарату для черезлегеневого введення за п.201, відповідно до якого приготувані тонкодисперсні частинки мають середній діаметр 5 мікрон або менше, або фракцію тонкодисперсних частинок 20% або більше.

204. Спосіб виробництва порошкоподібного препарату для черезлегеневого введення за п.201, відповідно до якого індекс дезінтеграції ліофілізованої композиції знаходиться в діапазоні від 0,05 до 1,5.

205. Спосіб виробництва порошкоподібного препарату для черезлегеневого введення за п.201, відповідно до якого ліофілізована композиція містить як активний інгредієнт лікарський засіб з низькою молекулярною масою.

206. Спосіб виробництва порошкоподібного препарату для черезлегеневого введення за п.201, відповідно до якого ліофілізована композиція містить як активний інгредієнт такий лікарський засіб з високою молекулярною масою, як білок, нуклеїнова кислота або ним подібний.

207. Спосіб виробництва порошкоподібного препарату для черезлегеневого введення за п.201, відповідно до якого ліофілізована композиція, що зберігається в місткості, містить нуклеїнову кислоту.

208. Спосіб виробництва порошкоподібного препарату для черезлегеневого введення за п.205, відповідно до якого ліофілізована композиція містить як активний інгредієнт лікарський засіб з низькою молекулярною масою і, принаймні, одна речовина як носій, вибрана з групи, що містить амінокислоти, дипептиди, трипептиди і сахариди.

209. Спосіб виробництва порошкоподібного препарату для черезлегеневого введення за п.206, відповідно до якого ліофілізована композиція містить як активний інгредієнт такий лікарський засіб з високою молекулярною масою, як білки, нуклеїнова кислота або ним подібний і, принаймні, одна речовина як носій, вибрана з групи, що містить амінокислоти, дипептиди, трипептиди і сахариди.

210. Спосіб виробництва порошкоподібного препарату для черезлегеневого введення за п.208, відповідно до якого ліофілізована композиція містить як активний інгредієнт лікарський засіб з низькою молекулярною масою і, принаймні, одна речовина, вибрана з групи як носій, що містить гідрофобні амінокислоти, гідрофобні дипептиди і гідрофобні трипептиди.

211. Спосіб виробництва порошкового препарату для черезлегеневого введення за п.209, відповідно до якого ліофілізована композиція містить як активний інгредієнт такий лікарський засіб з високою молекулярною масою, як білки, нуклеїнова кислота або ним подібний і, принаймні, одна речовина як носій, вибрана з групи, що містить гідрофобні амінокислоти, гідрофобні дипептиди і гідрофобні трипептиди.

212. Спосіб виробництва порошкоподібного препарату для черезлегеневого введення за п.201, відповідно до якого ліофілізована композиція є водорозчинною.

213. Спосіб виробництва порошкоподібного препарату для черезлегеневого введення за п.201, що є способом перетворення ліофілізованої композиції в тонкодисперсні частинки в місткості з об'ємом від 0,2 до 50мл.

214. Спосіб виробництва порошкоподібного препарату для черезлегеневого введення за п.201, здійснюваний за допомогою пристрою, який містить елемент, що здійснює повітряний вплив з швидкістю повітря, принаймні, 2м/сек, і витратою повітря, принаймні, 17мл/сек. на ліофілізовану композицію в місткості, і подаючому повітрю, що надає вплив в місткості, що вміщає ліофілізовану композицію.

215. Спосіб виробництва порошкоподібного препарату для черезлегеневого введення за п.201, здійснюваний

за допомогою пристрою, який містить елемент, що здійснює повітряний вплив з швидкістю повітря в діапазоні від 1 до 300м/сек, і витратою повітря, принаймні, 17мл/сек. на ліофілізовану композицію в місткості, і подаючому повітрю, що надає вплив в місткості, що містить ліофілізовану композицію.

216. Спосіб виробництва порошкоподібного препарату для черезлегеневого введення за п.201, здійснюваний за допомогою пристрою, який містить елемент, що здійснює повітряний вплив з швидкістю повітря, принаймні, 1м/сек, і витратою повітря, принаймні, 20мл/сек. на ліофілізовану композицію в місткості, і подаючому повітрю, що надає вплив в місткості, що містить ліофілізовану композицію.

217. Спосіб виробництва порошкоподібного препарату для черезлегеневого введення за п.201, здійснюваний за допомогою пристрою, який містить елемент, що здійснює повітряний вплив з швидкістю повітря, принаймні, 1л/сек. і витратою повітря в діапазоні від 17мл/сек. до 15л/сек. на ліофілізовану композицію в місткості, і подає повітря, що надає вплив в місткості, що містить ліофілізовану композицію.

218. Спосіб виробництва порошкоподібного препарату для черезлегеневого введення за п.201, що характеризується перетворенням ліофілізованої композиції в тонкодисперсні частинки з використанням порошкового інгалятора п.301 або 302, описаного в розділі (3) Порошковий інгалятор як пристрій.

219. Спосіб виробництва порошкоподібного препарату для черезлегеневого введення за п.218, що характеризується перетворенням ліофілізованої композиції в тонкодисперсні частинки з використанням порошкового інгалятора за п.309, описаного в розділі (3) Порошковий інгалятор як пристрій.

220. Спосіб виробництва порошкоподібного препарату для черезлегеневого введення за п.218, що є способом виробництва порошкоподібного препарату, відповідно до якого ліофілізована композиція перетворюється в тонкодисперсні частинки за допомогою порошкового інгалятора за п.301, описаного в розділі (3) Порошковий інгалятор, відповідно до якого кількість повітря, що подається у вказану місткість, кожний раз з використанням порошкового інгалятора, складає від 5 до 100мл.

221. Спосіб виробництва порошкоподібного препарату для черезлегеневого введення за п.417, що є способом виробництва порошкоподібного препарату, відповідно до якого ліофілізована композиція перетворюється в тонкодисперсні частинки за допомогою порошкового інгалятора за п.302, описаного в розділі (3) Порошковий інгалятор, відповідно до якого витрата повітря при вдиханні з інгаляційного отвору з використанням порошкового інгалятора, складає від 5 до 300л/хв.

222. Спосіб виробництва порошкоподібного препарату для черезлегеневого введення за п.201, що включає: подачу повітря в місткість для введення повітряного впливу з швидкістю повітря в діапазоні від 1 до 300м/сек, і витратою повітря в діапазоні від 17мл/сек. до 15л/сек. на ліофілізовану композицію, за допомогою пристрою, що застосовує вказаний повітряний вплив на ліофілізовану композицію в місткості,

перетворюючи, таким чином, вказану ліофілізовану композицію в тонкодисперсні частинки зі середнім діаметром 10 мікрон або менше, або фракцію тонкодисперсних частинок в кількості 10% або більше;

ліофілізована композиція, приготована за допомогою ліофілізації рідкої композиції, що містить інгредієнти в нерозчиненій формі, має наступні властивості:

(i) має непорошкоподібну форму у вигляді кеку,

(ii) має індекс дезінтеграції в діапазоні від 0,05 до 1,5, і

(iii) стає дрібнодисперсними частками зі середнім діаметром 10 мікрон або менше, або фракцію тонко дисперсних частинок в кількості 10% або більше при отриманні повітряного впливу.

223. Спосіб виробництва порошкоподібного препарату для черезлегеневого введення за п.222, відповідно до якого ліофілізована композиція, вміщена в місткість, містить однократну дозу активного інгредієнта.

224. Спосіб виробництва порошкоподібного препарату для черезлегеневого введення за п.222, відповідно до якого швидкість повітря складає від 1 до 250м/сек.

225. Спосіб виробництва порошкоподібного препарату для черезлегеневого введення за п.222, відповідно до якого витрата повітря складає від 20мл/сек. до 10л/сек.

(3) Порошковий інгалятор, що використовується для виробництва порошкоподібного препарату для черезлегеневого введення згідно з даним винаходом, є пристроєм для перетворення ліофілізованого препарату (ліофілізованої композиції), вміщеного в непорошкоподібній формі в місткість, в тонкодисперсні частинки в місткості, і, крім того, що дає можливість користувачеві вдихати порошкоподібний препарат.

За допомогою включення (1) елемента, що здійснює повітряний вплив на непорошкоподібну ліофілізовану композицію в мірі, при якій ліофілізована композиція може бути перетворена в тонкодисперсні частинки, і (2) елемента, що забезпечує подачу непорошкоподібної ліофілізованої композиції, перетвореної в тонкодисперсні частинки, користувачеві під час вдихання, пристрій може здійснювати як перетворення ліофілізованої композиції в тонкодисперсні частинки, так і подачу порошкоподібної композиції користувачеві під час інгаляції. Потрібно зазначити, що елемент (1) може бути також використаний як елемент подачі повітря з вказаним повітряним впливом в місткість, що вміщає ліофілізовану композицію. Крім того, елемент (2) також може бути використаний як елемент для випуску з місткості порошкоподібного препарату, перетвореного в тонкодисперсні частинки в місткості. Оскільки пристрій містить ці елементи, в порошковій інгаляційній системі згідно з даним винаходом може бути також використаний або відомий стандартний пристрій, або пристрій, який буде розроблений в майбутньому.

Зокрема, елемент (1) може бути реалізований за допомогою подачі повітря, що надає вплив, як вказувалося вище, в місткості, що містить ліофілізовану композицію. Потрібно зазначити, що елемент (1) може бути перероблений в елемент, що використовує повітряний вплив з швидкістю повітря, принаймні, 1м/сек, і витратою повітря, принаймні, 17мл/сек. на ліофілізовану композицію в місткості. Використовуючи елемент (2) або за допомогою цього елемента порошкоподібний препарат, приготований в формі, придатній для черезлегеневого

введення, може бути використаний за допомогою інгаляції таким користувачем, як пацієнт. Потрібно зазначити, що, наприклад, камера або канал потоку, в яких склад перетворюється в тонкодисперсні частинки або розпилюється, можуть бути надалі передбачені в елементі (2).

Пристрій, про який йде мова, включає порошкові інгалятори струминного типу як в (а), і порошкові інгалятори типу мимовільного вдихання як в (b), описані нижче.

(а) Порошковий інгалятор струминного типу: Активний порошковий інгалятор

(а-1) Порошковий інгалятор, що використовується для перетворення в тонкодисперсні частинки і інгаляції ліофілізованої композиції, вміщеної в непорошкоподібній формі в місткість,

що містить голчасту частину, яка має канал струминної подачі повітря, голчасту частину, яка має випускний канал, елемент подачі стисненого повітря, що подає повітря в канал струминної подачі повітря голчастої частини і інгаляційний отвір, що сполучається з випускним каналом, і

сформований таким чином, що стопор, який герметизує місткість, проколюється голчастими частинами, з'єднуючи, таким чином, канал струминної подачі повітря і випускний канал з внутрішньою частиною місткості, і повітря подається в місткість з каналу струминної подачі повітря за допомогою елемента подачі стисненого повітря, перетворюючи, таким чином, ліофілізовану композицію в тонкодисперсні частинки за допомогою впливу повітря, що подається, і випускаючи отримані тонкодисперсні частинки з інгаляційного отвору через випускний канал.

(а-2) Порошковий інгалятор, описаний в (а-1), сформований таким чином, що елемент подачі стисненого повітря керується вручну і містить сильфонний корпус з впускним отвором, оснащеним впускним апаратом, і випускним отвором, оснащеним випускним апаратом, і, за допомогою стискання сильфонного корпусу, і, таким чином, відкриваючи випускний клапан в положення, в якому впускний клапан закритий, повітря в сильфонному корпусі подається під тиском в місткість через канал струминної подачі повітря голчастої частини, яка сполучається з випускним отвором, і, за допомогою розціплення сильфонного корпусу під дією пружної поновлюючої сили в положення, в якому випускний клапан закритий, а впускний клапан відкритий, повітря подається в сильфонний корпус.

(а-3) Порошковий інгалятор, описаний в (а-1) або (а-2), в якому канал струминної подачі повітря і випускний канал сформовані в одній голчастій частині.

(b) Порошковий інгалятор типу мимовільного вдихання: Пасивний порошковий інгалятор

(b-1) Порошковий інгалятор, що використовується для вдихання тонкодисперсних частинок, отриманих за допомогою перетворення ліофілізованої композиції, вміщеної в непорошкоподібній формі в місткість,

що містить голчасту частину, що має всмоктуючий канал, голчасту частину, яка має канал подачі повітря і інгаляційний отвір, що сполучається з всмоктуючим каналом,

і сформований таким чином, що в положенні, в якому стопор, що герметизує місткість, проколюється голчастими частинами внаслідок тиску, виникаючого при вдиханні користувачем, повітря в місткості вдихається з інгаляційного отвору і, одночасно зовнішнє повітря надходить в місткість, де утвориться негативний тиск, через канал подачі повітря, і в результаті ліофілізована композиція перетворюється в тонкодисперсні частинки під впливом поступаючого повітря, і отримані тонкодисперсні частинки випускаються з інгаляційного отвору через всмоктуючий канал.

(b-2) Порошковий інгалятор, описаний в (b-1), сформований таким чином, що основна частина ліофілізованої композиції перетворюється в тонкодисперсні частинки і випускається з інгаляційного отвору за одне вдихання користувача.

(b-3) Порошковий інгалятор, описаний в (b-1) або (b-2), в якому всмоктуючий канал і канал подачі повітря сформовані в одній голчастій частині.

Елементом для подачі повітря в місткість (елемент (1), вказаний вище) може служити елемент для подачі зовнішнього повітря при нормальному тиску. Немає необхідності використати стиснене повітря від струминного млина або йому подібного. Не існує обмежень на елемент для подачі зовнішнього повітря. Наприклад, у випадку, коли використовується порошковий інгалятор струминного типу (активний порошковий інгалятор), описаний вище, може використовуватися елемент для штучної подачі зовнішнього повітря в місткість за допомогою уприскування. У випадку, коли використовується порошковий інгалятор типу мимовільного вдихання, може використовуватися елемент для природної подачі зовнішнього повітря в посудину за допомогою всмоктування внаслідок утворення негативного тиску в місткості, коли користувач вдихає. Крім того, в попередньому випадку, тобто в порошковому інгаляторі струминного типу, подача зовнішнього повітря в місткість за допомогою штучного уприскування може здійснюватися ручним способом або може здійснюватися автоматичним способом за допомогою пристрою.

Порошковий інгалятор згідно з даним винаходом незалежно від його типу, тобто чи є він активним порошковим інгалятором або пасивним порошковим інгалятором, перетворює ліофілізовану композицію, що знаходиться в непорошкоподібній формі в місткості, в тонкодисперсні частинки за допомогою впливу (тиску струменя) зовнішнього повітря, поданого в (що надійшов) місткість за допомогою елемента подачі повітря.

Наприклад, місткість, що використовується для ліофілізації, може бути використана тут, без обмежень по матеріалу, формі і т.д. Як матеріал, може бути запропонована, наприклад, пластмаса, в основному утримуюча поліолефін, такий як поліетилен, поліпропілен, або полістирол, скло, алюміній і ним подібні. Крім того, як форма, наприклад, можуть бути запропоновані круговий циліндр, форма склянки і багатогранна призма (многокутна піраміда) така, як трикутна призма (трикутна піраміда), квадратна призма (квадратна піраміда), шестикутна призма (шестикутна піраміда) або восьмикутна призма (восьмикутна піраміда).

Для досягнення ефективних результатів, об'єм місткості, що вміщає ліофілізовану композицію, знаходиться в

діапазоні від 0,2 до 50мл, переважно, від 0,2 до 25мл, більш переважно, від 1 до 15мл. Крім того, необхідно використати внутрішній діаметр корпусу місткості від 2 до 100мм, переважно, від 2 до 75мм, більш переважно, від 2 до 50мм.

Крім того, кількістю ліофілізованої композиції, вміщеної в місткість, переважно, є кількість, що містить одиничну дозу (однократну дозу) або велику кількість доз, конкретно від 2 до 3 доз, активного інгредієнта. Більш переважно, ця кількість, що містить одиничну дозу (однократну дозу) активного інгредієнта. Крім того, конкретна кількість ліофілізованої композиції буде мінятися відповідно до типу і частинки активного інгредієнта, що міститься в ліофілізованої композиції, і вибиратися відповідно до кількостей, які можуть вдихатися, без конкретного обмеження; проте, кількість в основному становить 30мг або менше, переважно, 20мг або менше, більш переважно, 10мг або менше, особливо переважно, 5мг або менше.

Крім того, повітряний вплив, що створюється зовнішнім повітрям, що подається в місткість, визначається витратою повітря, при якій повітря надходить в місткість, принаймні, через одну або велику кількість вдихувань людини, або таким чином створеною швидкістю повітря. Не існує конкретного обмеження на параметри подачі зовнішнього повітря - витрата повітря або швидкість повітря, крім тих, які недопустимі через межу міцності місткості. Звичайно витрата повітря за одне вдихання людини складає від 5 до 300л/хв., більш конкретно, від 10 до 200л/хв. Крім того, у разі порошкового інгалятора, пристрій може бути використаний таким чином, що кожний раз кількість повітря, що подається складає від 5 до 100мл, переважно, від 10 до 50мл. Переважно, регулювання можна виконувати таким чином, що повітряний вплив, що створюється швидкістю повітря, принаймні, 1м/сек., застосовується на поверхню ліофілізованої композиції, заповненої в місткість. Більш переважним повітряним впливом є вплив, що створюється швидкістю повітря, принаймні, 2м/сек., ще більш переважним повітряним впливом є вплив, що створюється швидкістю повітря, принаймні, 5м/сек., і ще більш переважним повітряним впливом є вплив, що створюється швидкістю повітря, принаймні, 10м/сек. Тут немає конкретного обмеження по верхній межі повітряного впливу, але повітряний вплив, що створюється швидкістю повітря 300м/сек., може бути даний як приклад. Верхньою межею, переважно, є вплив, що створюється швидкістю повітря 250м/сек., більш переважно, вплив, що створюється швидкістю повітря 200м/сек., ще більш переважний, вплив, що створюється швидкістю повітря 150м/сек.

Не існує конкретного обмеження на повітряний вплив, оскільки воно створюється повітрям з швидкістю, довільно вибраною з діапазону від нижньої межі до верхньої межі. Конкретними прикладами є впливи, що створюються швидкістю повітря в діапазоні від 1 до 300м/сек., від 1 до 250м/сек., від 2 до 250м/сек., від 5 до 250м/сек., від 5 до 200м/сек., від 10 до 200м/сек, або від 10 до 150м/сек.

Тут, швидкість повітря, що використовується на ліофілізовану композицію, може бути виміряна, як викладена нижче. Тобто, для порошкового інгалятора струминного типу, описаного нижче як перший варіант здійснення, передбачений пристрій, в якому повітря, що знаходиться в сильфонному корпусі 10, примусово подається на ліофілізовану композицію (ліофілізована композиція у вигляді кеку: надалі також що згадується як "ліофілізований кек"), заповнений в місткість з каналу 3 струминної подачі повітря, таким чином, застосовуючи повітряний вплив і випускаючи отримані тонкодисперсні частинки з випускного каналу 4. В цьому випадку витрата повітря, що проходить через канал 3 струминної подачі повітря, може бути розрахований за допомогою розподілу кількості повітря, що знаходиться в сильфонному корпусі 10, на час, протягом якого, повітря подається в місткість. Потім, за допомогою розподілу отриманої витрати повітря на площу поперечного перерізу каналу, через яке повітря подається в місткість, такого, як канал 3 струминної подачі повітря, можна розрахувати швидкість повітря, при якій використовується вплив на ліофілізовану композицію (ліофілізований кек).

Швидкість повітря (см/сек.)=витрата повітря (мл=см³/сікти)+площа поперечного перерізу каналу подачі повітря (см²).

Особливо, у випадку, наприклад, з порошковим інгалятором струминного типу, сформованим таким чином, що діаметр каналу струминної подачі повітря становить 1,2мм, діаметр випускного каналу становить 1,8мм і кількість повітря, того, що знаходиться в сильфонному корпусі 10 становить приблизно 20мл, у випадку, коли кількість повітря близько 20мл, що знаходиться в сильфонному корпусі 10, примусово подається на ліофілізовану композицію в місткості з каналу 3 струминної подачі повітря протягом близько 0,5сек., витрата повітря становить приблизно 40мл/сек. Розділивши це значення на площу поперечного перерізу каналу подачі повітря (канал струминної подачі повітря) (0,06х0,06х3,14=0,0113см), отримують 3,540см/сек. Швидкість повітря, таким чином, складає близько 35м/сек.

Крім того, для порошкових інгаляторів типу мимовільного вдихання, описаних далі як другий, третій і четвертий варіанти здійснення, прийнятий пристрій, в якому повітря, що поступає з каналу 17 подачі повітря, надає вплив на ліофілізований кек, і потім, отримані тонкодисперсні частинки випускаються з всмоктуючого каналу 16; діаметри каналу 17 подачі повітря і всмоктуючого каналу 16, таким чином, визначають витрату повітря, що проходить через ці канали. Швидкість повітря, що впливає на ліофілізовану композицію в місткості може, таким чином, бути розрахована за допомогою вимірювання витрати повітря, що проходить через канал 17 подачі повітря, і ділення отриманого значення витрати повітря на площу.

Швидкість повітря (см/сек.)=витрата повітря (мл=см³/сек.)+площа поперечного перерізу каналу 17 подачі повітря (см³).

Зокрема, витрата повітря, що проходить через канал 17 подачі повітря, може бути розрахована за допомогою установки порошкового інгалятора, що містить місткість, в щільний отвір пристрою А (двохступеневий імкінжер: виготовлений фірмою Coiey, США), як згадувалося в Європейській фармакопеї [Third Edition Supplement 2002,

р.113-115] і з допомогою витратоміра (KOFLOC DPM-3).

Наприклад, для порошкового інгалятора типу мимовільного вдихання сформованого таким чином, що діаметр каналу 17 подачі повітря становить 1,99мм і діаметр всмоктуючого каналу становить 1,99мм, у випадку, коли витрата повітря, що проходить через канал 17 подачі повітря, виміряний з допомогою витратоміра (KOFLOC DPM-3) становив 17,7л/хв., тобто 295мл/сек., швидкість повітря можна отримати шляхом ділення цього значення на площу поперечного перерізу каналу 17 подачі повітря ($0,0995 \times 0,0995 \times 3,14 = 0,0311 \text{ см}^2$) (9,486см/сек., тобто 95мл/сек.).

Крім того, принаймні, 17мл/сек. може бути дано як приклад витрати повітря, що застосовується на ліофілізовану композицію, заповнену в місткість. Переважно, витрата повітря становить, принаймні, 20мл/сек., більш переважно, принаймні, 25мл/сек. Тут не існує обмеження по верхній межі витрати повітря, але як приклад може бути дано 900л/хв. Ця верхня межа, переважно, становить 15л/сек., більш переважно, 10л/сек., ще більш переважно, 5л/сек., ще більш переважно, 4л/сек., особливо переважно, 3л/сек. Зокрема, витрата повітря повинна знаходитися в діапазоні від нижньої межі до верхньої межі, вибраний з потреби з вказаних значень без конкретного обмеження; проте, 17мл/сек.-15л/сек., 20мл/сек.-10л/сек., 20мл/сек.-5л/сек., 20мл/сек.-4л/сек., 20мл/сек.-3л/сек. і 25мл/сек.-3л/сек. можуть бути дані як приклади діапазону.

Крім того, як елемент для підвищення тиску впливу повітря, що подається зовні, порошковий інгалятор, що використовується в даному винаході, може містити елемент для випуску повітря з випускного отвору, як пояснено детально нижче, переважно, з невеликим діаметром каналу, що мався в своєму розпорядженні поруч з ліофілізованою композицією, вміщену на дно місткості, наприклад, голчасту частину, що має канал подачі повітря або каналом струминної подачі повітря, як описано далі у варіантах здійснення. Що стосується діаметра випускного отвору каналу, переважний діапазон змінюється відповідно до розміру місткості і т.д. без конкретного обмеження; проте, діаметр може знаходитися в діапазоні від 0,3 до 10мм, переважно, від 0,5 до 5мм, більш переважно, від 0,8 до 5мм, набагато більш переважно, від 1 до 4мм.

Ліофілізована композиція, вміщена в непорошкоподібній формі в місткість, може бути перетворена в тонкодисперсні частинки за допомогою подачі повітря в місткість. Тут, міра перетворення в тонкодисперсні частинки повинна бути такою, щоб діаметр частинок відповідав черезлегеновому введенню; діаметр частинок 10мкм або менше, переважно, 5мкм або менше можуть бути запропоновані як приклад.

Порошковий інгалятор розкривається в конкретних варіантах здійснення згідно з даним винаходом, визначених в наступних пунктах:

300. Порошковий інгалятор для через легенового введення, що використовується для перетворення ліофілізованої композиції в непорошкоподібній формі вміщеній в місткість, в тонкодисперсні частинки за допомогою повітряного впливу і введення отриманих тонкодисперсних частинок користувачеві за допомогою вдихання.

301. Порошковий інгалятор для черезлегенового введення за п.300, що є пристроєм, що використовується для перетворення ліофілізованої композиції в непорошкоподібній формі, вміщеної в місткість, в тонкодисперсні частинки за допомогою повітряного впливу і введення отриманих тонкодисперсних частинок користувачеві за допомогою вдихання,

що містить голчасту частину, що має канал струминної подачі повітря, голчасту частину, що містить випускний канал, елемент подачі стисненого повітря, подаюче повітря в канал струминної подачі повітря вказаної голчастої частини і інгаляційний отвір, що сполучається з випускним каналом вказаної голчастої частини,

який відрізняється тим, що стопор, що герметизує вказану місткість, проколюється вказаними голчастими частинами, з'єднуючи, таким чином, канал струминної подачі повітря і випускний канал з внутрішньою частиною вказаної місткості, і повітря подається у вказану місткість через вказаний канал струминної подачі повітря за допомогою вказаного елемента подачі стисненого повітря, перетворюючи, таким чином, вказану ліофілізовану композицію в тонкодисперсні частинки за допомогою впливу повітря, що подається, і випускаючи тонкодисперсні частинки, отримані з інгаляційного отвору через вказаний випускний канал.

302. Порошковий інгалятор для черезлегенового введення за п.300, що є пристроєм, що використовується для перетворення ліофілізованої композиції, вміщеної в непорошкоподібній формі в місткість, в тонкодисперсні частинки і введення отриманих тонкодисперсних частинок користувачеві за допомогою вдихання,

що містить голчасту частину, що має всмоктуючий канал, голчасту частину, що має канал подачі повітря і інгаляційний отвір, що сполучається з вказаним всмоктуючим каналом,

який відрізняється тим, що в положенні, в якому стопор, що герметизує вказану місткість, проколюється вказаними голчастими частинами, внаслідок тиску, виникаючого при вдиханні користувачем, повітря у вказаній місткості вдихається з інгаляційного отвору, і одночасно у вказану місткість поступає зовнішнє повітря при негативному тиску через вказаний канал подачі повітря, і в результаті вказана ліофілізована композиція перетворюється в тонкодисперсні частинки за допомогою поступаючого повітря, і отримані тонкодисперсні частинки випускаються з інгаляційного отвору через вказаний всмоктуючий канал.

303. Порошковий інгалятор для черезлегенового введення за п.301, який відрізняється тим, що вказана ліофілізована композиція перетворюється в тонкодисперсні частинки і випускається з вказаного інгаляційного отвору за допомогою струминної подачі повітря у вказану місткість одночасно.

304. Порошковий інгалятор для черезлегенового введення за п.301, який відрізняється тим, що вказана ліофілізована композиція перетворюється в тонкодисперсні частинки таким чином, що середній діаметр частинок становить 10 мікрон або менше, або фракцію тонкодисперсних частинок в кількості 10% або більше, і випускається з вказаного інгаляційного отвору за допомогою струминної подачі повітря у вказану місткість.

305. Порошковий інгалятор для черезлегенового введення за п.301, в якому вказаний канал струминної

подачі повітря і вказаний випускний канал сформовані в одній голчатій частині.

306. Порошковий інгалятор для черезлегеневого введення за п.302, який відрізняється тим, що вказана ліофілізована композиція перетворюється в тонкодисперсні частинки і випускається з вказаного інгаляційного отвору за одне вдихання користувачем.

307. Порошковий інгалятор для черезлегеневого введення за п.302, який відрізняється тим, що вказана ліофілізована композиція перетворюється в тонкодисперсні частинки таким чином, що середній діаметр частинок становить 10 мікрон або менше, або фракцію тонкодисперсних частинок в кількості 10% або більше, і випускається з вказаного інгаляційного отвору за допомогою вдихання користувачем.

308. Порошковий інгалятор для черезлегеневого введення за п.302, в якому вказаний всмоктуючий канал і вказаний канал подачі повітря сформовані в одній голчатій частині.

309. Порошковий інгалятор для черезлегеневого введення за п. 308, що містить:

затискну частину для фіксації місткості, яка герметизується стопором і вміщає ліофілізовану композицію в непорошкоподібній формі у вигляді кеку, який буде перетворений в тонкодисперсні частинки при отриманні повітряного впливу,

елемент для введення повітряного впливу на вказану ліофілізовану композицію у вказаній місткості і всмоктування вказаної ліофілізованої композиції в порошкоподібній формі, яка була перетворена в тонкодисперсні частинки за допомогою повітряного впливу, з вказаної місткості,

голчата частина, що має всмоктуючий канал для всмоктування вказаної ліофілізованої композиції з вказаної місткості і каналом подачі повітря для подачі зовнішнього повітря у вказану місткість,

всмоктуючий отвір, який сполучається з вказаним всмоктуючим каналом вказаної голчатої частини,

направляюча частина для напрямку вказаної затискної частини в осьовому напрямі вказаної голчатої частини,

виконавча затискна частина, яка включає пристрій для переміщення місткості, коли вказана місткість зафіксована вказаною затискною частиною, у напрямі до кінця голки вказаної голчатої частини для протикання стопора, і переміщення місткості назад від вказаного кінця голки для відділення стопора вказаної місткості від вказаного кінця голки, і оператор, який управляє пристроєм, і сформований таким чином, що вказаний виконавчий елемент може бути приведений в дію меншою силою, ніж сила, необхідна для пристрою, щоб проколоти стопор місткості вказаною голчатою частиною,

і корпус, який містить вказану голchatу частину і в якому передбачені вказаний всмоктуючий отвір, вказана направляюча частина і вказана виконавча затискна частина,

і сформований таким чином, що в положенні, в якому вказаний стопор, проколюється вказаною голчатою частиною для з'єднання всмоктуючого каналу і каналу подачі повітря вказаної голчатої частини з внутрішньою частиною вказаною ємності і розташування кінця каналу подачі повітря поруч з вказаною ліофілізованою композицією за допомогою тиску, що утворюється при вдиханні користувача, повітря з вказаної місткості вдихається з вказаний всмоктуючий отвір, і повітря надходить у вказану місткість через канал подачі повітря, таким чином, використовуючи повітряний вплив на ліофілізовану композицію у вказаній місткості.

310. Порошковий інгалятор для черезлегеневого введення за п.309, який відрізняється тим, що вказаний корпус виконаний в формі труби, вказаний всмоктуючий отвір сформований на кінці корпусу, камера корпусу для вміщення вказаної місткості за допомогою вказаного затиску, сформована у вказаному корпусі, вказана голчата частина розташована у вказаному корпусі таким чином, що вказаний кінець голки голчатої частини направлений до вказаної камери корпусу і впускний отвір для подачі зовнішнього повітря, що сполучається з каналом подачі повітря вказаної голчатої частини, передбачено в стінці вказаного корпусу,

і порошковий інгалятор сформований таким чином, що вказана затискна частина переміщається уперед і назад в осьовому напрямі вказаного корпусу у вказаній камері корпусу за допомогою вказаної виконавчої затискної частини.

311. Порошковий інгалятор для черезлегеневого введення за п.310, який відрізняється тим, що вказаний корпус сформований з основного корпусу з отвором для зняття/вставки вказаної місткості, сформованому в ньому в положенні, в якому вказана затискна частина переміщена назад, і кришкою вказаного отвору для зняття/вставки, яка сполучається з вказаним основним корпусом за допомогою шарніра,

і порошковий інгалятор сформований таким чином, що вказана виконавча затискна частина має вказаний пристрій, який переміщує вказану затискну частину у напрямі до кінця голки голчатої частини, коли на вказану кришку натискають, щоб закрити вказаний отвір для зняття/вставки, і переміщує назад вказану затискну частину від вказаного кінця голки, коли вказану кришку підіймають, щоб відкрити вказаний отвір для зняття/вставки, і вказана кришка використовується як виконавчий елемент вказаного пристрою.

(4) Порошкова інгаляційна система для черезлегеневого введення

Порошкова інгаляційна система для черезлегеневого введення згідно з даним винаходом являє собою систему, яка поєднує ліофілізовану композицію, що включає композицію таку, що при введенні повітряного впливу на ліофілізовану композицію, яка знаходиться в непорошкоподібній формі, яка була ліофілізованою в місткості і не зазнавала такої обробки, як подрібнення в порошок, ліофілізована композиція може бути перетворена в тонкодисперсні частинки зі середнім діаметром 10 мікрон або менше або фракцію тонкодисперсних частинок в кількості 10% або більше в ємності, і інгаляційний пристрій, що містить заданий елемент. Відповідно до цієї порошкової інгаляційної системи для черезлегеневого введення, користувач сам/сам може приготувати ліофілізовану композицію, яка передбачена в непорошкоподібній формі, в порошкоподібний препарат, що містить тонкодисперсні частинки зі середнім діаметром 10 мікрон або менше, або фракцію тонкодисперсних частинок в кількості 10% або більше, який є препаратом, придатним для черезлегеневого введення під час використання (час інгаляції) і введення (вдихання) порошкоподібного препарату.

Для отримання ефектів порошкової інгаляційної системи для черезлегенового введення, важливо вибрати відповідним образом композиція ліофілізованої композиції, інгаляційний пристрій, місткість і так далі.

Переважно, використати ліофілізовану композицію, яку готують шляхом ліофілізації рідкої композиції, що містить інгредієнти в нерозчиненій формі, яка має наступні властивості (i)-(iii):

(i) має непорошкоподібну форму у вигляді кеку,

(ii) має індекс дезінтеграції 0,05 або вище, і

(iii) перетворюється в тонкодисперсні частинки зі середнім діаметром 10 мікрон або менше, або фракцію тонкодисперсних частинок в кількості 10% або більше при отриманні повітряного впливу з швидкістю повітря, принаймні, 1 м/сек. і витратою повітря, принаймні, 17мл/сек.

Докладний опис складу і способу приготування ліофілізованої композиції згідно з даним винаходом введеному вище розділі (1), залишається в силі для цього розділу.

Ліофілізована композиція зазнає процесу ліофілізації в місткості, в яку він вміщений. Кількістю ліофілізованої композиції, вміщеною в місткість, переважно, є кількість, що містить одиничну дозу (однократну дозу) або велику кількість доз, конкретно від 2 до 3 доз активних інгредієнтів. Більш переважно, ця кількість, що містить одиничну дозу (однократну дозу) активного інгредієнта. Крім того, конкретна кількість ліофілізованої композиції, яка буде вміщена в місткість, буде мінятися відповідно до типу і частинки активного інгредієнта, що міститься в ліофілізованій композиції, і вибирається відповідно до кількостей, які можуть вдихатися без особливого обмеження; проте, кількість, як правило, становить 30мл або менше, переважно, 20мг або менше, більш переважно, 10мг або менше, особливо переважно, 5мг або менше.

Як порошкового інгалятор, переважно, вибрати пристрій, що містить (1) елемент для введення повітряного впливу (або елемент для подачі повітря) і

(2) елемент для випуску тонкодисперсних частинок (або елемент для використання за допомогою інгаляції), в якому за допомогою елемента для подачі повітря (елемент (1)) повітря подається (поступає) в місткість, в якій міститься Ліофілізована композиція в непорошкоподібній формі, і Ліофілізована композиція перетворюється в тонкодисперсні частинки за допомогою впливу (тиску струменя) повітря, яке було поданий в (поступив) місткість, і потім, за допомогою елемента (2) для випуску тонкодисперсних частинок, збезводнена порошкова композиція, перетворена в тонкодисперсні частинки за допомогою елемента (1), випускається з місткості. Потім, тонкодисперсні частинки безпосередньо застосовуються користувачем.

Прикладом такого пристрою є порошковий інгалятор згідно з даним винаходом, описаний в розділі (3).

Порошкова інгаляційна система, придатна для черезлегенового введення відповідно до справжнього винаходу включає місткість, що вміщає ліофілізовану композицію згідно з даним винаходом і порошковому інгалятор згідно з даним винаходом, інгаляції, що використовуються в поєднанні у час. Іншими словами, порошкова інгаляційна система згідно з даним винаходом, принаймні, при використанні для інгаляції, містить місткість, що вміщає ліофілізовану композицію згідно з даним винаходом і порошковому інгалятор згідно з даним винаходом.

Відповідно до системи згідно з даним винаходом за допомогою подачі повітря в місткість, утримуючій ліофілізовану композицію згідно з даним винаходом, з використанням порошкового інгалятора для введення повітряного впливу з швидкістю повітря, принаймні, 1м/сек, і витратою повітря, принаймні, 17мл/сек. на ліофілізовану композицію в місткості. Таким чином, може бути отриманий порошкоподібний препарат з розміром частинок, придатних для черезлегенового введення за допомогою інгаляції або фракцією тонкодисперсних частинок, що використовується ефективно для черезлегенового введення за допомогою інгаляції.

Приклади діаметра частинок, придатного для черезлегенового введення за допомогою інгаляції, включають середній діаметр частинок, більш конкретно, середній аеродинамічний діаметр частинок (середній масовий аеродинамічний діаметр, MMAD), який становить 10 мікрон або менше, переважно, 5 мікрон або менше. Ефективна пропорція частинок (фракція тонкодисперсних частинок) ефективно що використовується для черезлегенового введення за допомогою інгаляції становить, принаймні, 10%, переважно, принаймні, 20%, більш переважно, 25%, ще більш переважно, принаймні, 30% і, особливо переважно, принаймні, 35%.

Крім того, дана система забезпечує черезлегенове введення отриманого порошкоподібного препарату користувачем безпосереднє за допомогою інгаляції. Отже, порошкова інгаляційна система згідно з даним винаходом є системою для отримання порошкоподібного препарату, придатного для черезлегенового введення, і в той же самий час системою для черезлегенового введення порошкоподібного препарату користувачем.

Порошкова інгаляційна система для черезлегенового введення розкривається в конкретних варіантах здійснення згідно з даним винаходом, визначених в наступних пунктах:

401. Порошкова інгаляційна система для черезлегенового введення, що використовує поєднання з:

(1) місткості, що вміщає ліофілізовану композицію, яка виходить за допомогою ліофілізації рідкої композиції, що містить інгредієнти в нерозчиненій формі, і має наступні властивості:

(i) непорошкоподібна форма у вигляді кеку,

(ii) індекс дезінтеграції 0,05 або вище, і

(iii) властивість перетворюватися в тонкодисперсні частинки зі середнім діаметром 10 мікрон або менше, або фракцію тонкодисперсних частинок в кількості 10% або більше при отриманні повітряного впливу з швидкістю повітря, принаймні, 1м/сек, і витратою повітря, принаймні, 17мл/сек.; і

(2) пристрою, що містить елемент, що здійснює вказаний повітряний вплив на ліофілізовану композицію у вказаній місткості, і елемент для випуску порошкоподібної ліофілізованої композиції, перетвореній в тонкодисперсні частинки.

402. Порошкова інгаляційна система для черезлегенового введення за п.401, в якій місткість, що вміщає

ліофілізовану композицію, містить активні інгредієнти однократної дози.

403. Порошкова інгаляційна система для черезлегеневого введення за п.401, в якій місткість і пристрій використовуються в поєднанні за допомогою інгаляції.

404. Порошкова інгаляційна система для черезлегеневого введення за п.401, в якій індекс дезінтеграції ліофілізованої композиції знаходиться в діапазоні від 0,05 до 1,5.

405. Порошкова інгаляційна система для черезлегеневого введення за п.401, в якій повітряний вплив (iii) створюється повітрям з швидкістю, принаймні, 2м/сек, і витратою, принаймні, 17мл/сек.

406. Порошкова інгаляційна система для черезлегеневого введення за п.401, в якій повітряний вплив (iii) створюється повітрям з швидкістю в діапазоні від 1 до 300м/сек, і витратою, принаймні, 17мл/сек.

407. Порошкова інгаляційна система для черезлегеневого введення за п.401, в якій повітряний вплив (iii) створюється повітрям з швидкістю, принаймні, 1м/сек, і витратою, принаймні, 20мл/сек.

408. Порошкова інгаляційна система для черезлегеневого введення за п.401, в якій повітряний вплив (iii) створюється повітрям з швидкістю, принаймні, 1м/сек, і витратою в діапазоні від 17мл/сек. до 15л/сек.

409. Порошкова інгаляційна система для черезлегеневого введення за п.401, в якій ліофілізована композиція володіє властивістю ставати тонкодисперсними частками зі середнім діаметром 5 мікрон або менше, або фракцією тонкодисперсних частинок 20% або більше при отриманні повітряного впливу.

410. Порошкова інгаляційна система для черезлегеневого введення за п.401, в якій ліофілізована композиція містить як активний інгредієнт лікарський засіб з низькою молекулярною масою.

411. Порошкова інгаляційна система для черезлегеневого введення за п.401, в якій ліофілізована композиція містить як активний інгредієнт таке лікарське засіб з високою молекулярною масою, як білки, нуклеїнову кислоту або ним подібний.

412. Порошкова інгаляційна система для черезлегеневого введення за п.401, в якій ліофілізована композиція, що зберігається в місткості, містить як активний інгредієнт нуклеїнову кислоту.

413. Порошкова інгаляційна система для черезлегеневого введення за п.310, в якій ліофілізована композиція містить як активний інгредієнт лікарський засіб з низькою молекулярною масою і, принаймні, одна речовина як носій, вибрана з групи, що містить амінокислоти, дипептиди, трипептиди і сахариди.

414. Порошкова інгаляційна система для черезлегеневого введення за п.411, в якій ліофілізована композиція містить як активний інгредієнт такий лікарський засіб з високою молекулярною масою, як білки, нуклеїнова кислота або ним подібний і, принаймні, одна речовина як носій, вибрана з групи, що містить амінокислоти, дипептиди, трипептиди і сахариди.

415. Порошкова інгаляційна система для черезлегеневого введення за п.413, в якій ліофілізована композиція містить якості активного інгредієнта лікарський засіб з низькою молекулярною масою і, принаймні, одна речовина як носій, вибрана з групи, що містить гідрофобні амінокислоти, гідрофобні дипептиди і гідрофобні трипептиди.

416. Порошкова інгаляційна система для черезлегеневого введення за п.414, в якій ліофілізована композиція містить як активний інгредієнт такий лікарський засіб з високою молекулярною масою, як білки, нуклеїнова кислота або ним подібний, і, принаймні, одна речовина як носій, вибрана з групи, що містить гідрофобні амінокислоти, гідрофобні дипептиди і гідрофобні трипептиди.

417. Порошкова інгаляційна система для черезлегеневого введення за п.401, в якій ліофілізована композиція є водорозчинною.

418. Порошкова інгаляційна система для черезлегеневого введення за п.301, в якій пристрій являє собою:

1) порошковий інгалятор для черезлегеневого введення, що є пристроєм, що використовується для перетворення ліофілізованої композиції, яка була вміщена в непорошкоподібній формі в місткість, в тонкодисперсні частинки, і введення отриманих тонкодисперсних частинок користувачеві за допомогою вдихання,

що містить голчасту частину, яка має канал струминної подачі повітря, голчасту частину, яка має випускний канал, елемент подачі стисненого повітря, подає повітря в канал струминної подачі повітря вказаної голчастої частини і інгаляційний отвір, що сполучається з випускним каналом вказаної голчастої частини,

який відрізняється тим, що стопор, що герметизує вказану місткість, проколюється вказаними голчастими частинами, з'єднуючи, таким чином, канал струминної подачі повітря і випускний канал з внутрішньою частиною вказаної місткості, і повітря подається у вказану місткість через вказаний канал струминної подачі повітря за допомогою вказаного елемента подачі стисненого повітря, перетворюючи, таким чином, вказану ліофілізовану композицію в тонкодисперсні частинки за допомогою впливу повітря, що подається, і випускаючи тонкодисперсні частинки, отримані з інгаляційного отвору через вказаний випускний канал, або

ii) порошковий інгалятор для черезлегеневого введення, що є пристроєм, що використовується для перетворення ліофілізованої композиції, яка була вміщена в непорошкоподібній формі в місткість, в тонкодисперсні частинки, і введення отриманих тонкодисперсних частинок користувачеві за допомогою вдихання,

що містить голчасту частину, що має всмоктуючий канал, голчасту частину, що має канал подачі повітря і інгаляційний отвір, що сполучається з вказаним всмоктуючим каналом,

який відрізняється тим, що в положенні, в якому стопор, що герметизує вказану місткість, проколюється вказаними голчастими частинами, внаслідок тиску, виникаючого при вдиханні користувача, повітря у вказаній місткості вдихається з інгаляційного отвору, і одночасно у вказану місткість поступає зовнішнє повітря при негативному тиску через вказаний канал подачі повітря, і в результаті вказана ліофілізована композиція перетворюється в тонкодисперсні частинки за допомогою впливу поступаючого повітря, і отримані

тонкодисперсні частинки випускаються з інгалаційного отвору через вказаний всмоктуючий канал.

419. Порошкова інгалаційна система для черезлегеневого введення за п.418 як пристрій, що використовує порошковий інгальатор, що містить:

затискну частину для фіксації місткості, яка герметизується стопором і вміщає ліофілізовану композицію в непорошкоподібній формі у вигляді кеку, який буде перетворений в тонкодисперсні частинки при отриманні повітряного впливу,

елемент для введення повітряного впливу на вказану ліофілізовану композицію у вказаній місткості і всмоктування вказаної ліофілізованої композиції в порошкоподібній формі, яка була перетворена в тонкодисперсні частинки за допомогою повітряного впливу, з вказаної місткості,

голчата частина, що має всмоктуючий канал для всмоктування вказаної ліофілізованої композиції з вказаної місткості і каналом подачі повітря для подачі зовнішнього повітря у вказану місткість,

всмоктуючий отвір, що сполучається з вказаним всмоктуючим каналом вказаної голчатої частини,

направляюча частина для напрямку вказаної затискної частини в осьовому напрямі вказаної голчатої частини,

виконавча затискна частина, яка включає пристрій для переміщення місткості, коли вказана місткість зафіксована вказаною затискною частиною, до кінця голки вказаної голчатої частини для протикання стопора місткості вказаним кінцем голки, і переміщення місткості назад від вказаного кінця голки для відділення стопора місткості від вказаного кінця голки, і оператор, який управляє пристроєм і сформований таким чином, що вказаний виконавчий елемент може бути приведений в дію меншою силою, ніж сила, необхідна для

пристрою, щоб проколоти стопор місткості вказаною голчатою частиною,

і корпус, який містить вказану голчатую частину і в якому передбачені вказаний всмоктуючий отвір, вказана направляюча частина і вказана виконавча затискна частина,

і сформований таким чином, що в положенні, в якому вказаний стопор, проколюється вказаною голчатою частиною для з'єднання всмоктуючого каналу і каналу подачі повітря вказаної голчатої частини з внутрішньою частиною вказаної місткості і розміщення кінця каналу подачі повітря поруч з вказаною ліофілізованою композицією за допомогою тиску, що утворюється при вдиханні користувача, повітря з вказаної місткості вдихається через вказаний всмоктуючий отвір, і повітря надходить у вказану місткість через канал подачі повітря, таким чином, використовуючи повітряний вплив на ліофілізовану композицію у вказаній місткості.

420. Порошкова інгалаційна система для черезлегеневого введення за п.401, що використовує поєднання з:

(1) місткості, що вміщає ліофілізовану композицію, яка готується за допомогою ліофілізації рідкої композиції, що містить інгредієнти в нерозчиненій формі, і має наступні властивості:

(i) непорошкоподібна форма у вигляді кеку,

(ii) індекс дезінтеграції в діапазоні від 0,05 до 1,5 і

(iii) властивість перетворюватися в тонкодисперсні частинки зі середнім діаметром 10 мікрон або менше, або фракцію тонкодисперсних частинок в кількості 10% або більше при отриманні повітряного впливу з швидкістю повітря в діапазоні від 1 до 300м/сек, і витратою повітря в діапазоні від 17мл/сек. до 15л/сек.; і

(2) пристрою, що містить елемент, що здійснює вказаний повітряний вплив на ліофілізовану композицію у вказаній місткості, і елемент для випуску ліофілізованої порошкоподібної композиції, яка була перетворена в тонкодисперсні частинки.

421. Порошкова інгалаційна система для черезлегеневого введення за п.420, в якій місткість, що вміщає ліофілізовану композицію, що містить однократну дозу активного інгредієнта.

422. Порошкова інгалаційна система для черезлегеневого введення за п.420, в якій швидкість повітря складає від 1 до 250м/сек.

423. Порошкова інгалаційна система для черезлегеневого введення за п.420, в якій витрата повітря складає від 20мл/сек. до 10л/сек.

(5) Спосіб черезлегеневого введення

Крім того, даний винахід описує спосіб черезлегеневого введення, що включає перетворення ліофілізованої композиції в непорошкоподібній формі в тонкодисперсні частинки, придатні для черезлегеневого введення під час використання (введення) і забезпечення отриманим препаратом в порошкоподібній формі з тонкодисперсними частками за допомогою інгалації. Спосіб черезлегеневого введення може бути здійснений з використанням порошкової інгалаційної системи для черезлегеневого введення згідно з даним винаходом, описаною детально в розділі (4), і, переважно, з використанням порошкової інгалаційної системи для черезлегеневого введення, що містить місткість, яка вміщає ліофілізовану композицію згідно з даним винаходом, описану детально в розділі (1), яка готується за допомогою ліофілізації рідкої композиції, що містить інгредієнти в нерозчиненій формі, і порошковий інгальатор, описаний в розділі (3).

Спосіб черезлегеневого введення розкривається в конкретних варіантах здійснення згідно з даним винаходом, визначених в наступних пунктах:

501. Спосіб черезлегеневого введення, що включає:

перетворення ліофілізованої композиції в тонкодисперсні частинки зі середнім діаметром 10 мікрон або менше, або фракцію тонкодисперсних частинок в кількості 10% або більше при використанні повітряного впливу з швидкістю повітря, по крайній мірі, 1л/сек. і витратою повітря, принаймні, 17мл/сек. на ліофілізовану композицію під час використання, і

забезпечення отриманим тонкодисперсним порошком Користувача за допомогою інгалації;

ліофілізована композиція, приготована за допомогою ліофілізації рідкої композиції, що містить інгредієнти в нерозчиненій формі, має наступні властивості:

(i) має непорошкоподібну форму у вигляді кеку,

(ii) індекс дезінтеграції 0,05 або вище і
(iii) перетворюється в тонкодисперсні частинки зі середнім діаметром 10 мікрон або менше, або фракцію тонкодисперсних частинок в кількості 10% або більше при отриманні повітряного впливу.

502. Спосіб черезлегеневого введення за п.501, відповідно до якого ліофілізована композиція містить однократну дозу активних інгредієнтів.

503. Спосіб черезлегеневого введення за п.501, відповідно до якого ліофілізована композиція вміщена в місткість, і тонкодисперсний порошок виходить з використанням пристрою, що містить елемент, що використовує повітряний вплив на ліофілізовану композицію, що знаходиться в ємності, і елемент для випуску отриманої ліофілізованої тонкодисперсної порошкоподібної композиції з місткості.

504. Спосіб черезлегеневого введення за п.503, відповідно до якого індекс дезінтеграції ліофілізованої композиції знаходиться в діапазоні від 0,05 до 1,5.

505. Спосіб черезлегеневого введення за п.503, відповідно до якого повітряний вплив (iii) створюється повітрям з швидкістю, принаймні, 2м/сек. і витратою, принаймні, 1,7мл/сек.

506. Спосіб черезлегеневого введення за п.503, відповідно до якого повітряний вплив (iii) створюється повітрям з швидкістю в діапазоні від 1 до 300м/сек, і витратою, принаймні, 17мл/сек.

507. Спосіб черезлегеневого введення за п.503, в відповідності з яким повітряний вплив (iii) створюється повітрям з швидкістю, принаймні, 1л/сек. і витратою, принаймні, 20мл/сек.

508. Спосіб черезлегеневого введення за п.503, відповідно до якого повітряний вплив (iii) створюється повітрям з швидкістю, принаймні, 1м/сек, і витратою в діапазоні від 17мл/сек. до 15л/сек.

509. Спосіб черезлегеневого введення за п.503, відповідно до якого ліофілізована композиція містить якості активного інгредієнта лікарський засіб з низькою молекулярною масою.

510. Спосіб черезлегеневого введення за п.503, відповідно до якого ліофілізована композиція містить як активний інгредієнт такий лікарський засіб з високою молекулярною масою, як білок, нуклеїнова кислота або ним подібний.

511. Спосіб черезлегеневого введення за п.503, відповідно до якого ліофілізована композиція, що зберігається в місткості, містить як активний інгредієнт нуклеїнову кислоту.

512. Спосіб черезлегеневого введення за п.509, відповідно до якого ліофілізована композиція містить як активний інгредієнт лікарський засіб з низькою молекулярною масою і, принаймні, одна речовина як носій, вибрана з групи, що містить амінокислоти, дипептиди, трипептиди і сахариди.

513. Спосіб черезлегеневого введення за п.510, відповідно до якого ліофілізована композиція містить як активний інгредієнт такий лікарський засіб з високою молекулярною масою, як білки, нуклеїнова кислота або ним подібний і, принаймні, одна речовина як носій, вибрана з групи, що містить амінокислоти, дипептиди, трипептиди і сахариди.

514. Спосіб черезлегеневого введення за п.512, відповідно до якого ліофілізована композиція містить як активний інгредієнт лікарський засіб з низькою молекулярною масою і, принаймні, одна речовина як носій, вибрана з групи, що містить гідрофобні амінокислоти, гідрофобні дипептиди і гідрофобні трипептиди.

515. Спосіб черезлегеневого введення за п.513, відповідно до якого ліофілізована композиція містить як активний інгредієнт такий лікарський засіб з високою молекулярною масою, як білки, нуклеїнова кислота або йому подібний і, принаймні, одна речовина як носій, вибрана з групи, що містить гідрофобні амінокислоти, гідрофобні дипептиди і гідрофобні трипептиди.

516. Спосіб черезлегеневого введення за п.503, відповідно до якого ліофілізована композиція є водорозчинною.

517. Спосіб черезлегеневого введення за п.503 що є способом перетворення в тонкодисперсні частинки і забезпечення такими тонкодисперсними частками, у яких середній діаметр 5 мікрон або менше, або фракція тонкодисперсних частинок 20% або більше.

518. Спосіб черезлегеневого введення за п.503, відповідно до якого використовується порошковий інгалятор п. 301 або 302, описаний в розділі (1) Порошковий інгалятор як пристрій.

519. Спосіб черезлегеневого введення за п.518, відповідно до якого використовується порошковий інгалятор п.309, описаний в розділі (3) Порошковий інгалятор як пристрій.

520. Спосіб черезлегеневого введення за п.503, відповідно до якого ліофілізована композиція має наступні властивості:

(1) має непорошкоподібну форму у вигляді кеку,

(ii) має індекс дезінтеграції в діапазоні від 0,05 до 1,5 і

(iii) перетворюється в тонкодисперсні частинки зі середнім діаметром 10 мікрон або менше, або фракцію тонкодисперсних частинок в кількості 10% або більше при отриманні повітряного впливу з швидкістю повітря в діапазоні від 1 до 300л/сек.

і витратою повітря в діапазоні від 17мл/сек. до 15л/сек.,

і тонкодисперсні частинки виходять за допомогою порошкового інгалятора, що містить елемент, що здійснює вказаний повітряний вплив на ліофілізовану композицію в місткості, і елемент для випуску отриманої ліофілізованої тонкодисперсної порошкоподібної композиції з місткості.

521. Спосіб черезлегеневого введення за п.520, відповідно до якого швидкість повітря складає від 1 до 250м/сек.

522. Спосіб черезлегеневого введення за п.520, відповідно до якого витрата повітря складає від 20мл/сек. до 10л/сек.

(6) Застосування ліофілізованої композиції для черезлегеневого введення за допомогою інгаляції

Даний винахід також описує застосування ліофілізованої композиції в непорошкоподібній формі для черезлегеневого введення за допомогою інгаляції. Використання розкривається в конкретних варіантах здійснення, визначених в наступних пунктах:

601. Застосування ліофілізованої композиції для черезлегеневого введення за допомогою інгаляції, ліофілізована композиція, приготована за допомогою ліофілізації рідкої композиції, що містить інгредієнти в нерозчиненій формі і що має наступні властивості:

(i) має непорошкоподібну форму у вигляді кеку,

(ii) має індекс дезінтеграції 0,05 або більше, і

(iii) перетворюється в тонкодисперсні частинки зі середнім діаметром 10 мікрон або менше, або фракцію тонкодисперсних частинок в кількості 10% або більше при отриманні повітряного впливу з швидкістю повітря, принаймні, 1 м/сек. і витратою повітря, принаймні, 17мл/сек., і що використовується за допомогою перетворення в тонкодисперсні частинки з вказаним середнім діаметром частинок або вказану фракцію тонкодисперсних частинок.

602. Застосування ліофілізованої композиції для черезлегеневого введення за п.601, відповідно до якого ліофілізована композиція містить активний інгредієнт у вигляді однократної дози.

603. Застосування ліофілізованої композиції для черезлегеневого введення за п.601, відповідно до якого ліофілізована композиція вміщена в місткість, і тонкодисперсні частинки виходять за допомогою пристрою, що містить елемент, що здійснює повітряний вплив на ліофілізовану композицію, що знаходиться в ємності, і елемент для випуску отриманої ліофілізованої тонкодисперсної порошкоподібної композиції з місткості.

604. Застосування ліофілізованої композиції для черезлегеневого введення за п.603, відповідно до якого індекс дезінтеграції ліофілізованої композиції знаходиться в діапазоні від 0,05 до 1,5.

605. Застосування ліофілізованої композиції для черезлегеневого введення за п.603, відповідно до якого ліофілізована композиція перетворюється в тонкодисперсні частинки зі середнім діаметром 10 мікрон або менше, або фракцію тонкодисперсних частинок в кількості 10% або більше при отриманні повітряного впливу з швидкістю повітря, принаймні, 2м/сек, і витратою повітря, принаймні, 17мл/сек.

606. Застосування ліофілізованої композиції для черезлегеневого введення за п.603, відповідно до якого ліофілізована композиція перетворюється в тонкодисперсні частинки зі середнім діаметром 10 мікрон або менше, або фракцію тонкодисперсних частинок в кількості 10% або більше при отриманні повітряного впливу з швидкістю повітря в діапазоні від 1 до 300м/сек, і витратою повітря, принаймні, 17мл/сек.

607. Застосування ліофілізованої композиції для черезлегеневого введення за п.603, відповідно до якого ліофілізована композиція перетворюється в тонкодисперсні частинки зі середнім діаметром 10 мікрон або менше, або фракцію тонкодисперсних частинок в кількості 10% або більше при отриманні повітряного впливу з швидкістю повітря, по крайній мірі, 1м/сек, і витратою повітря, принаймні, 20мл/сек.

608. Застосування ліофілізованої композиції для черезлегеневого введення за п.603, відповідно до якого ліофілізована композиція перетворюється в тонкодисперсні частинки зі середнім діаметром 10 мікрон або менше, або фракцію тонкодисперсних частинок в кількості 10% або більше при отриманні повітряного впливу з швидкістю повітря, принаймні, 1м/сек, і витратою повітря в діапазоні від 17мл/сек. до 15л/сек.

609. Застосування ліофілізованої композиції для черезлегеневого введення за п.603, відповідно до якого ліофілізована композиція перетворюється в тонкодисперсні частинки зі середнім діаметром 5 мікрон або менше, або фракцію тонкодисперсних частинок 20% або більше при отриманні повітряного впливу.

610. Застосування ліофілізованої композиції для черезлегеневого введення за п.603, відповідно до якого ліофілізована композиція містить як активний інгредієнт лікарський засіб з низькою молекулярною масою.

611. Застосування ліофілізованої композиції для черезлегеневого введення за п.603, відповідно до якого ліофілізована композиція містить як активний інгредієнт такий лікарський засіб з високою молекулярною масою, як білки, нуклеїнова кислота або ним подібний.

612. Застосування ліофілізованої композиції для черезлегеневого введення за п.603, відповідно до якого ліофілізована композиція, що зберігається в місткості, містить як активний інгредієнт нуклеїнову кислоту.

613. Застосування ліофілізованої композиції для черезлегеневого введення за п.610, відповідно до якого ліофілізована композиція містить як активний інгредієнт лікарський засіб з низькою молекулярною масою і, принаймні, одна речовина як носій, вибрана з групи, що містить амінокислоти, дипептиди, трипептиди і сахариди.

614. Застосування ліофілізованої композиції для черезлегеневого введення за п.611, відповідно до якого ліофілізована композиція містить як активний інгредієнт такий лікарський засіб з високою молекулярною масою, як білок, нуклеїнова кислота або ним подібний і, принаймні, одна речовина як носій, вибрана з групи, що містить амінокислоти, дипептиди, трипептиди і сахариди.

615. Застосування ліофілізованої композиції для черезлегеневого введення за п.613, відповідно до якого ліофілізована композиція містить як активний інгредієнт лікарський засіб з низькою молекулярною масою як активний інгредієнт і, принаймні, один вибраний препарат як носій з групи, що містить гідрофобні амінокислоти, гідрофобні дипептиди і гідрофобні трипептиди.

616. Застосування ліофілізованої композиції для черезлегеневого введення за п.614, відповідно до якого ліофілізована композиція містить як активний інгредієнт такий лікарський засіб з високою молекулярною масою, як білки, нуклеїнова кислота або ним подібний і, принаймні, одна речовина як носій, вибрана з групи, що містить гідрофобні амінокислоти, гідрофобні дипептиди і гідрофобні трипептиди.

617. Застосування ліофілізованої композиції для черезлегеневого введення за п.603, відповідно до якого ліофілізована композиція є водорозчинною.

618. Застосування ліофілізованої композиції для черезлегеневого введення за п.603, за допомогою

порошкового інгалятора за п. 301 або 302, описаного в розділі (3) Порошковий інгалятор як пристрій.

619. Застосування ліофілізованої композиції для чрезлегеневого введення за п.618, за допомогою порошкового інгалятора за п.109, описаного в розділі (3) Порошковий інгалятор як пристрій.

620. Застосування ліофілізованої композиції для чрезлегеневого введення за п.603, відповідно до якого ліофілізована композиція, який готується за допомогою ліофілізації рідкої композиції, що містить інгредієнти в нерозчиненій формі, і має наступні властивості:

(i) має непорошкоподібну форму у вигляді кеку,

(ii) має індекс дезінтеграції в діапазоні від 0,05 до 1,5 і

(iii) перетворюється в тонкодисперсні частинки зі середнім діаметром 10 мікрон або менше, або фракцію тонкодисперсних частинок в кількості 10% або більше при отриманні повітряного впливу з швидкістю повітря в діапазоні від 1 до 300м/сек, і витратою повітря в діапазоні від 17мл/сек. до 15л/сек.,

і тонкодисперсні частинки виходять з використанням пристрою, що містить елемент, що використовує повітряний вплив на ліофілізовану композицію, що знаходиться в ємності, і елемент для випуску отриманої ліофілізованої тонкодисперсної порошкоподібної композиції з місткості.

621. Застосування ліофілізованої композиції при чрезлегочном введенні за п.620, відповідно до якого швидкість повітря складає від 1 до 250м/сек.

622. Застосування ліофілізованої композиції при чрезлегочном введенні за п.620, відповідно до якого витрата повітря складає від 20мл/сек. до 10л/сек.

(7) Застосування ліофілізованої композиції для виробництва порошкоподібного препарату для чрезлегеневого введення за допомогою інгаляції

Крім того, даний винахід описує застосування ліофілізованої композиції в непорошкоподібній формі для виробництва порошкоподібного препарату для чрезлегеневого введення за допомогою інгаляції. Використання розкривається в конкретних варіантах здійснення, визначених в наступних пунктах:

701. Застосування ліофілізованої композиції для виробництва порошкоподібного препарату для чрезлегеневого введення за допомогою інгаляції,

ліофілізована композиція, що має наступні властивості:

(i) приготовлена за допомогою ліофілізації рідкої композиції, що містить інгредієнти в нерозчиненій формі,

(ii) має непорошкоподібну форму у вигляді кеку,

(iii) має індекс дезінтеграції від 0,05 або більше, і

(iv) перетворюється в тонко дисперсні частинки зі середнім діаметром 10 мікрон або менше, або фракцію тонкодисперсних частинок в кількості 10% або більше при отриманні повітряного впливу з швидкістю повітря, принаймні, 1м/сек. і витратою повітря, принаймні, 17мл/сек., і що використовується за допомогою перетворення в тонкодисперсні частинки з вказаним середнім діаметром частинок або вказаною тонкодисперсною фракцією під час використання.

702. Застосування ліофілізованої композиції для виробництва порошкоподібного препарату для чрезлегеневого введення за п.701, відповідно до якого ліофілізована композиція містить активний інгредієнт у вигляді однократної дози.

703. Застосування ліофілізованої композиції для виробництва порошкоподібного препарату для чрезлегеневого введення за п.701, відповідно до якого індекс дезінтеграції ліофілізованої композиції знаходиться в діапазоні від 0,05 до 1,5.

704. Застосування ліофілізованої композиції для виробництва порошкоподібного препарату для чрезлегеневого введення за п.701, відповідно до якого ліофілізована композиція перетворюється в тонкодисперсні частинки зі середнім діаметром 10 мікрон або менше, або фракцію тонкодисперсних частинок в кількості 10% або більше при отриманні повітряного впливу з швидкістю повітря, принаймні, 2м/сек, і витратою повітря, принаймні, 17мл/сек.

705. Застосування ліофілізованої композиції для виробництва порошкоподібного препарату для чрезлегеневого введення за п.701, відповідно до якого ліофілізована композиція перетворюється в тонкодисперсні частинки зі середнім діаметром 10 мікрон або менше, або фракцію тонкодисперсних частинок в кількості 10% або більше при отриманні повітряного впливу з швидкістю повітря в діапазоні від 1 до 300м/сек, і витратою повітря, принаймні, 17мл/сек.

706. Застосування ліофілізованої композиції для виробництва порошкоподібного препарату для чрезлегеневого введення за п.701, відповідно до якого ліофілізована композиція перетворюється в тонкодисперсні частинки зі середнім діаметром 10 мікрон або менше, або фракцію тонкодисперсних частинок в кількості 10% або більше при отриманні повітряного впливу з швидкістю повітря, принаймні, 1м/сек, і витратою повітря, принаймні, 20мл/сек.

707. Застосування ліофілізованої композиції для виробництва порошкоподібного препарату для чрезлегеневого введення за п.701, відповідно до якого ліофілізована композиція перетворюється в тонкодисперсні частинки зі середнім діаметром 10 мікрон або менше, або фракцію тонкодисперсних частинок в кількості 10% або більше при отриманні повітряного впливу з швидкістю повітря, принаймні, 1м/сек, і витратою повітря в діапазоні від 17мл/сек. до 15л/сек.

708. Застосування ліофілізованої композиції для виробництва порошкоподібного препарату для чрезлегеневого введення за п.701, відповідно до якого ліофілізована композиція перетворюється в тонкодисперсні частинки зі середнім діаметром 5 мікрон або менше, або фракцію тонкодисперсних частинок 20% або більше при отриманні повітряного впливу.

709. Застосування ліофілізованої композиції для виробництва порошкоподібного препарату для

черезлегеневого введення за п.701, відповідно до якого ліофілізована композиція містить як активний інгредієнт лікарський засіб з низькою молекулярною масою.

710. Застосування ліофілізованої композиції для виробництва порошкоподібного препарату для черезлегеневого введення за п.701, відповідно до якого ліофілізована композиція містить як активний інгредієнт такий лікарський засіб з високою молекулярною масою, як білки, нуклеїнова кислота або ним подібний.

711. Застосування ліофілізованої композиції для виробництва порошкоподібного препарату для черезлегеневого введення за п.701, відповідно до якого ліофілізована композиція, що зберігається в місткості, містить як активний інгредієнт нуклеїнову кислоту.

712. Застосування ліофілізованої композиції для виробництва порошкоподібного препарату для черезлегеневого введення за п.701, відповідно до якого ліофілізована композиція містить як активний інгредієнт лікарський засіб з низькою молекулярною масою і, принаймні, одна речовина як носій, вибрана з групи, що містить амінокислоти, дипептиди, трипептиди і сахариди.

713. Застосування ліофілізованої композиції для виробництва порошкоподібного препарату для черезлегеневого введення за п.710, відповідно до якого ліофілізована композиція містить як активний інгредієнт такий лікарський засіб з високою молекулярною масою, як білки, нуклеїнова кислота або ним подібний і, принаймні, одна речовина як носій, вибрана з групи, що містить амінокислоти, дипептиди, трипептиди і сахариди.

714. Застосування ліофілізованої композиції для виробництва порошкоподібного препарату для черезлегеневого введення за п.712, відповідно до якого ліофілізована композиція містить як активний інгредієнт лікарський засіб з низькою молекулярною масою і, принаймні, одна речовина як носій, вибрана з групи, що містить гідрофобні амінокислоти, гідрофобні дипептиди і гідрофобні трипептиди.

715. Застосування ліофілізованої композиції для виробництва порошкоподібного препарату для черезлегеневого введення за п.713, відповідно до якого ліофілізована композиція містить як активний інгредієнт такий лікарський засіб з високою молекулярною масою, як білки, нуклеїнова кислота або ним подібний і, принаймні, одна речовина як носій, вибрана з групи, що містить гідрофобні амінокислоти, гідрофобні дипептиди і гідрофобні трипептиди.

716. Застосування ліофілізованої композиції для виробництва порошкоподібного препарату для черезлегеневого введення за п.701, відповідно до якого ліофілізована композиція є водорозчинною.

717. Застосування ліофілізованої композиції для виробництва порошкоподібного препарату для черезлегеневого введення за п.701, відповідно до якого середній діаметр тонкодисперсних частинок порошкоподібного препарату для черезлегеневого введення становить 5 мікрон або менше або фракція тонкодисперсних частинок становить 20% або більше.

718. Застосування ліофілізованої композиції для виробництва порошкоподібного препарату для черезлегеневого введення за п.701, відповідно до якого ліофілізована композиція вміщена в місткість, і тонкодисперсні частинки виходять за допомогою використання пристрою, що містить елемент, що використовує заданий повітряний вплив на ліофілізовану композицію, вміщений в місткість, і елемент для випуску отриманої ліофілізованої тонкодисперсної порошкоподібної композиції з місткості.

719. Застосування ліофілізованої композиції для виробництва порошкоподібного препарату для черезлегеневого введення за п.718 за допомогою порошкового інгалятора за п. 301 або 302, описаний в розділі (3) Порошковий інгалятор як пристрій.

720. Застосування ліофілізованої композиції для виробництва порошкоподібного препарату для черезлегеневого введення за п.719 за допомогою порошкового інгалятора за п.309, описаного в розділі (3) Порошковий інгалятор як пристрій.

721. Застосування ліофілізованої композиції для виробництва порошкоподібного препарату для черезлегеневого введення за п.701, використовуючи ліофілізовану композицію, що має наступні властивості:

(i) приготування за допомогою ліофілізації рідкої композиції, що містить інгредієнти в нерозчиненій формі, (ii) має непорошкоподібну форму у вигляді кеку, (iii) має індекс дезінтеграції в діапазоні від 0,05 до 1,5 і

(iv) перетворюється в тонкодисперсні частинки зі середнім діаметром 10 мікрон або менше, або фракцію тонко дисперсних частинок в кількості 10% або більше при отриманні повітряного впливу з швидкістю повітря в діапазоні від 1 до 300м/сек, і витратою повітря в діапазоні від 17мл/сек. до 15л/сек.

722. Застосування ліофілізованої композиції для виробництва порошкоподібного препарату для черезлегеневого введення за п.721, відповідно до якого швидкість повітря складає від 1 до 250м/сек.

723. Застосування ліофілізованої композиції для виробництва порошкоподібного препарату для черезлегеневого введення за п.721, відповідно до якого витрата повітря складає від 20мл/сек. до 10л/сек.

(8) Використання рідкої композиції, що містить інгредієнти в нерозчиненій формі, для виробництва ліофілізованої порошкоподібної композиції для приготування порошкоподібного препарату для черезлегеневого введення.

Крім того, даний винахід відноситься до використання рідкої композиції, що містить інгредієнти в нерозчиненій формі, для виробництва ліофілізованої порошкоподібної композиції для приготування порошкоподібного препарату для черезлегеневого введення.

Потрібно зазначити, що склад в нерозчиненій формі, утримуючий інгредієнти, для виробництва ліофілізованої композиції, спосіб його приготування, спосіб приготування ліофілізованої композиції, що використовує те ж саме, спосіб використання отриманого ліофілізованої композиції (спосіб приготування ліофілізованого препарату для черезлегеневого введення) є такими ж, як описано вище.

Приклади

Нижченаведене є докладним описом по даному винаходу з посиланнями на приклади; однак, даний винахід

не обмежується цими прикладами.

У нижченаведених прикладах індекс дезінтеграції непорошкоподібної ліофілізованої композиції (ліофілізованого кеку) згідно з даним винаходом і фракція (%) тонкодисперсних частинок, яка є показником оцінки забезпечення в легені виготовленого порошкоподібного препарату, були розраховані у відповідності з наступними способами.

<Розрахунок індексу дезінтеграції>

1,0мл н-гексану обережно закапують вздовж по стінці місткості в приготовану непорошкоподібну ліофілізовану композицію (ліофілізований кек), і перемішування виконується протягом приблизно 10 секунд при 3000об./хв. за допомогою автоматичного лабораторного перемішуючого пристрою NS-8 (виготовленого фірмою Pasolina). Отриману суміш вміщують в ультрафіолетову камеру (виготовлену фірмою Shimadzu GLC Center) з оптичною довжиною шляху 1мм і оптичною шириною шляху 10мм, і потім, відразу вимірюється каламутність при вимірювальній довжині хвилі 500nm за допомогою спектрофотометру (UV-240, виготовлений фірмою Shimadzu Corporation). Величина, отримана шляхом ділення отриманої каламутності на загальну кількість складу (загальну кількість (вага) активного інгредієнта і носія) використовується як індекс дезінтеграції.

<Розрахунок фракції тонкодисперсних частинок>

Місткість, заповнена приготованою непорошкоподібною ліофілізованою композицією, встановлюється в порошковий інгалятор, і за допомогою пристрою, використовується заданий повітряний вплив на композицію, і приготованим таким чином тонкодисперсний порошкоподібний препарат безпосередньо випускається в пристрій А (двохступеневий імпульс: виготовлений фірмою Coley, UK), як згадувалося в [Європейській фармакопеї (Third Edition Supplement 2001, p.113-115)]. Після цього на першому рівні і другому рівні, відповідно, збирають розчинники і активний інгредієнт, що міститься в кожному розчиннику на першому рівні або другий рівні, аналізують відповідним способом відповідно до типу активного інгредієнта в ліофілізованій композиції, наприклад, способом біопроби або HPLC [(see the report of Lucas et al.) (Pharm. Res., 15 (4), 562-569 (1998)) and the report of Iida et al. (Yakugaku Zasshi, 119 (10), 752-762 (1999))].

Фракцією, яка, як можна чекати, буде доставлена в легені, є фракція, що знаходиться на рівні 2 (аеродинамічний діаметр частинок, отриманих в цій фракції, становить 6,4мкм або менше); частина активного інгредієнта, яка попадає на другий рівень і витягується, звичайно називається фракцією тонкодисперсних частинок (кількість, яка, як чекають, досягне легенів), і використовується як критерій для оцінки придатності як ліків для інгаляції для черезлегеневого введення.

У прикладах і порівняльних прикладах, приведених нижче, активні інгредієнти, що містяться на першому рівні і другому рівні, були кількісно оцінені, і вагова кількість активних інгредієнтів на другому рівні була поділена на загальну вагову кількість виприєснених активних інгредієнтів (загальна вагова кількість активних інгредієнтів, що містяться на першому рівні і другому рівні: надалі також що згадується, як "Рівень 1+Рівень 2") для розрахунку тонкодисперсної фракції. Крім того, як правило, в Європейській фармакопеї при використанні двоохступеневого імпульсера (виготовленого фірмою Coley, США), обмовляється, що всмоктування здійснюється при витраті повітря, що всмоктується 60л/хв., тобто 1л/сек., і, отже, цим керувалися в прикладах і порівняльних прикладах, приведених нижче.

Перший варіант здійснення

Порошковий інгалятор (струминний тип 1)

Опис варіанту здійснення порошкового інгалятора струминного типу в даному винаході буде даний з посиланням на Фіг.1.

Порошковий інгалятор являє собою пристрій повітряного струминного типу для перетворення в тонкодисперсні частинки і забезпечення в легені одну або велика кількість доз непорошкоподібного ліофілізованої композиції 2, вміщеного на дно місткості 1, і містить голку 5, в якій знаходяться канал 3 для струминної подачі повітря і випускний канал 4, елемент 7 впускання повітря, яке має інгаляційний отвір 6, і приєднується до торцевої поверхні основи голчатої частини 5, а також містить місткість 1 і елемент 9 подачі стисненого повітря.

Елемент 9 подачі стисненого повітря приводиться в дію вручну і містить трубчастий сильфонний корпус 10. Впускний отвір 12, оснащений впускним апаратом 11, і випускний отвір 14, оснащений випускним апаратом 13, сформований на сильфонному корпусі 10. Випускний отвір 14 сполучений із з'єднувальною отвором 15, сформованим на торцевій поверхні основи каналу 3 для струминної подачі повітря голчатої частини 5, і сполучається з каналом 5 для струминної подачі повітря. Використовуючи стискаюче зусилля на сильфонний корпус 10, і, таким чином, стискаючи сильфонний корпус 10 в положення, в якому впускний клапан 11 закривається, випускний клапан 13 відкривається, і повітря з сильфонного корпусу 10 випускається в місткість 1 з випускного отвору 14 через канал 3 для струминної подачі повітря. При відсутності стискаючого зусилля, з іншого боку, сильфонний корпус 10 розціплюється завдяки пружній поновлюючій силі сильфонного корпусу 10, і в положенні, в якому випускний клапан 13 закривається, впускний клапан 11 відкривається, повітря надходить в сильфонний корпус 10.

При використанні порошкового інгалятора, як показано на Фіг.1, місткість 1 встановлена в трубчастий захисний ковпак 8, і стопор 1а місткості 1 проколюється голчатою частиною 5, з'єднуючи, таким чином, канал 3 для струминної подачі повітря і випускний канал 4 з внутрішньою частиною місткості 1. В цьому положенні, якщо сильфонний корпус 10 елемента 9 подачі стисненого повітря стислий, щоб випустити повітря з випускного отвору 14, тоді це повітря проходить через канал 3 для струминної подачі повітря і подається з кінця голчатої частини 5 у напрямі до ліофілізованої композиції 2, що знаходиться в місткості 1, і завдяки отриманому повітряному впливу ліофілізована композиція 2 стає тонкодисперсними частками, котрі потім проходять через

5 випускний канал 4 голчатої частини 5 і випускаються з інгальяційного отвору 6 елемента 7 для впускання повітря. Користувач (хворий) вдихає ці тонкодисперсні частинки з інгальяційного отвору 6 елемента для впускання повітря, після чого тонкодисперсні частинки ліофілізованої композиції 2 попадають в легені користувача (хворого). Не існує обмеження на матеріал стопора місткості для використання в даному винаході, і він може бути вибраний з матеріалів, що звичайно використовуються для стопора місткості для змісту лікарського засобу або складу, такого, як гума, пластмаса, алюміній або ним подібний.

10 Для даного порошкового інгальатора струминного типу кількість повітря, що подається встановлена близько 20мл, об'єм місткості близько 5мл, діаметр каналу 3 для струминної подачі повітря близько 1,2мм і діаметр випускного каналу 4 близько 1,8мм.

Потрібно звернути увагу, однак, що не існує обмеження на вказані параметри. Переважний діапазон діаметрів отворів каналу 3 для струминної подачі повітря і випускного каналу 4 змінюється відповідно до розміру місткості і т.д. Ці діаметри отворів можна вибирати на вимогу з діапазону від 0,3 до 10мм, переважно, від 0,3 до 7мм, більш переважно, від 0,5 до 5мм.

15 Крім того, що стосується елемента 9 подачі стисненого повітря, кількість тонкодисперсних частинок, що випускається, необхідна для введення за допомогою інгальції, може встановлюватися за допомогою регулювання швидкості стиснення сильфонного корпусу 10. Регулювання може також здійснюватися за допомогою такої струминної подачі повітря, при якій велика частина ліофілізованої композиції перетворюється в тонкодисперсні частинки.

20 Другий варіант здійснення

Порошковий інгальатор (тип 1 мимовільного вдихання)

25 Опис варіанту здійснення (перший варіант здійснення) порошкового інгальатора типів, призначених для мимовільного вдихання, що використовується в даному винаході, буде дано з посиланням на Фіг.2. Порошковий інгальатор, зображений на Фіг.2, містить голчату частину 5, в якій сформовані всмоктуючий канал 16 і канал 17 для подачі повітря, трубчастий захисний ковпак 8 і елемент 19 впускання повітря, який має інгальяційний отвір 18 і сполучається з всмоктуючим каналом 16. Елемент 19 впускання повітря сполучений з торцевою поверхнею основи всмоктуючого каналу 16 голчатої частини 5.

30 При використанні порошкового інгальатора, як показано на Фіг.2, місткість 1 встановлена в трубчастий захисний ковпак 8, і стопор 1а місткості 1 проколюється голчатою частиною 5, з'єднуючи, таким чином, всмоктуючий канал 16 і канал 17 для подачі повітря з внутрішньою частиною місткості 1. В цьому положенні за допомогою тиску, що утворюється при вдиханні користувачем (хворим), повітря в місткості 1 всмоктується з інгальяційного отвору 18 через всмоктуючий канал 16, і одночасно зовнішнє повітря надходить в місткість 1, в якій в даний момент утвориться негативний тиск, з каналу 17 для подачі повітря. У цей час ліофілізована композиція 2 перетворюється в тонкодисперсні частинки за допомогою повітряного впливу, що надається на ліофілізовану композицію 2, і отримані тонкодисперсні частинки поступають в легені користувача (хворого) з інгальяційного отвору 18 через всмоктуючий канал 16.

35 Крім того, для даного порошкового інгальатора установка здійснюється таким чином, що велика частина ліофілізованої композиції перетворюється в тонкодисперсні частинки і випускається з інгальяційного отвору 18 за допомогою одного вдихання користувачем (хворим). Вважається, що витрату повітря за одне вдихання користувачем (хворим) складають від 5 до 300л/хв., переважно, від 10 до 200л/хв., більш переважно, від 10 до 100л/хв., але конструкція порошкового інгальатора типу мимовільного вдихання згідно з даним винаходом модифікується при необхідності відповідно до дихальної здатності користувача (хворого), що використовує даний пристрій. Для порошкового інгальатора, зображеного на Фіг.2, відповідно до дихальної здатності користувача (хворого), про яке йде мова, об'єм місткості передбачений близько 10мл, і діаметри отворів каналу 17 для подачі повітря і всмоктуючого каналу 16 близько 1,5мм. У результаті, установками є такі, що ліофілізована композиція 2 перетворюється в тонкодисперсні частинки і випускається з інгальяційного отвору 18 практично без залишку за допомогою одного вдихання користувача (хворого).

40 Третій варіант здійснення

Порошковий інгальатор (тип 2 мимовільного вдихання)

50 Опис варіанту здійснення (другий варіант здійснення) порошкового інгальатора типів, призначених для мимовільного вдихання, що використовується в даному винаході, буде даний з посиланням на Фіг.3. Порошковий інгальатор, зображений на Фіг.3, є таким же, як порошковий інгальатор струминного типу, зображений на Фіг.1, з сильфонним корпусом 10, що використовується для подачі стисненого повітря із з'єднувального отвору 15. Випускний канал 4 порошкового інгальатора струминного типу на Фіг.1 відповідає всмоктуючому каналу 16, канал 3 для струминної подачі повітря каналу 17 для подачі повітря і елемент 7 впускання повітря зі сформованому в ньому інгальяційним отвором 6 елементу 19 для впускання повітря зі сформованому в ньому інгальяційним отвором 18.

60 При використанні порошкового інгальатора мимовільного вдихання, про яке йде мова, основний принцип роботи той же самий, як і для порошкового інгальатора, зображеного на Фіг.2. За допомогою тиску, що утворюється при вдиханні користувачем (хворим), повітря в місткості 1 всмоктується з інгальяційного отвору 18 через всмоктуючий канал 16, і одночасно зовнішнє повітря надходить в місткість 1, в якій в даний момент утвориться негативний тиск, з каналу 17 для подачі повітря. Ліофілізована композиція 2 перетворюється в тонкодисперсні частинки за допомогою отриманого повітряного впливу, що надається повітрям, що подається. Потім, отримані тонкодисперсні частинки поступають в легені користувача (хворого) з інгальяційного отвору 18. Як перед цим згадувалося, витрата повітря за одне вдихання користувачем (хворим), звичайно, знаходиться в діапазоні від 5 до 300л/хв.; однак, для порошкового інгальатора, зображеного на Фіг.3, відповідно до дихальної

здатності користувача (хворого), про яке йде мова, об'єм місткості передбачений близько 5мл, а діаметр отвору каналу 17 для подачі повітря близько 1,2мм і діаметр отвору всмоктуючого каналу 16 близько 1,8мм. У результаті, установками є такі, що велика частина ліофілізованої композиції 2 перетворюється в тонкодисперсні частинки і випускається з інгаляційного отвору 18 за допомогою одного вдихання користувачем (хворим).

Якщо порошковий інгалятор типу мимовільного вдихання сформований таким чином, тоді за допомогою установки з можливістю зняття елемента 9 для подачі стисненого повітря такого, як сильфонний корпус 10, в з'єднувальний отвір 15, порошковий інгалятор типу мимовільного вдихання можна переробити в струминний тип. Таким чином, за бажанням один і той же порошковий інгалятор може бути використаний або як тип мимовільного вдихання або як струминного тип.

Кожний з вказаних порошкових інгаляторів згідно з даним винаходом, незалежно від того, чи є він типом мимовільного вдихання або струминним типом, може бути виконаний таким чином, що можливо вибрати і встановити величину повітряного впливу, при якому ліофілізована композиція перетворюється в тонко дисперсні частинки зі середнім діаметром 10мкм або менше, переважно, 5 мкм або менше, і випускатися практично без залишку.

Четвертий варіант здійснення

Порошковий інгалятор (тип 3 мимовільного вдихання)

Опис варіанту здійснення (третій варіант здійснення) порошкового інгалятора типу мимовільного вдихання, що використовується в даному винаході, буде даний з посиланням на Фіг.4-10. Фіг.4 зображає перспективний вигляд порошкового інгалятора, і Фіг.5 зображає поперечний перетин порошкового інгалятора. Крім того, Фіг.6(a) зображає частковий поперечний перетин голчатої частини 5 і всмоктуючого отвору 31 порошкового інгалятора і Фіг.6(b) зображає вигляд збоку голчатої частини 5. Крім того, Фіг.7-10 зображають види в розрізі для пояснення роботи порошкового інгалятора.

Порошковий інгалятор містить голчасту частину, в якій сформовані всмоктуючий канал 16 і канал 17 для подачі повітря, затискну частину 22 для фіксації місткості 1, камеру 20 корпусу для вміщення місткості 1 за допомогою затискної частини 22, що направляє частину 23, передбачену в камері 20 корпусу для пряму затискної частини 22 в осьовому напрямі голчатої частини 5 і виконавчу затискну частину 24 для подачі уперед і назад затискної частини 22 вздовж направляючої частини 23; всі вони розташовані в трубчастому корпусі 21. Крім того, мундштук 32, який має всмоктуючий отвір 31 і сполучається з всмоктуючим каналом 16 голчатої частини 5, передбачений на кінці корпусу 21.

Як показано на Фіг.7, детально корпус 21 сформований з основного корпусу 26, в якому сформований отвір 25 для зняття/вставки в положенні, в якому затискна частина 22 перемішена назад, і кришка 27, яка відкриває і закриває отвір 25 для зняття/вставки. Кришка 27 сполучається з основним корпусом 26 за допомогою підшипника 21А, і вікно 28 для перевірки чи завантажена місткість 1, передбачено в кришці 27.

Впускний отвір 29 для подачі зовнішнього повітря передбачений в стінці корпусу 21, і контрольний клапан 30 встановлений на впускному отворі 29. Крім того, мундштук 32 передбачений на кінці корпусу 21. Всмоктуючий отвір 31 мундштука 32 закривається колпачком 32а, коли порошковий інгалятор не використовується.

Розділова частина 33 в формі фланця сформована на торцевій поверхні основи голчатої частини 5, і один кінець каналу 17 для подачі повітря проходить через розділову частину 33 і відкривається в зовнішньому периферійному напрямі розділової частини 33. Крім того, периферійна частина 34 стінки проходить від зовнішньої частини кромки розділової частини 33 до всмоктувального отвору 31 мундштука 32. Голчата частина 5 встановлюється в корпусі 21 за допомогою посадки розділової частини 33 в кінцеву частину корпусу 21. За допомогою такої установки осьового напрямку корпусу 21 і осьовий напрям голчатої частини 5 поєднуються один з одним.

Знімач 35 для підняття місткості 1 з основи затискної частини 22 і видалення місткості 1, приєднаний до затискної частини 22, і важіль 36 для підняття місткості 1 сформований на знімачі 35.

Виконавча затискна частина 24 містить пристрій 37 для переміщення затискної частини 22 назад і уперед вздовж осьового напрямку корпусу 21, і пусковий важіль для приведення в дію пристрою 37. Пристрій 37 містить з'єднувач 39. Один кінець з'єднувача 39 сполучений із затискною частиною 22 за допомогою шарніра 40, і інший кінець з'єднувача 39 сполучений з кришкою 27 за допомогою шарніра 41. Кришка 27 також використовується як вказаний пусковий важіль. За допомогою відкривання і закриття кришки 27, затискна частина 22 подається уперед і назад вздовж направляючої частини 23.

Точка прикладення сили для натискання на кришку 27 показана стрілкою С на Фіг.7. Тобто, відстань від шарніра 21А до точки прикладення сили передбачена довше, ніж відстань від шарніра 21А до шарніра 41. У результаті, на основі принципу дії важеля кришку (пусковий важіль) 27 можна привести в дію меншою силою, ніж сила, необхідна для протикання стопора 1а місткості 1 голчатою частиною 5.

Крім того, як показано на Фіг.6, допоміжні впускні канали 42 для додаткової подачі повітря сформовані в порошковому інгаляторі. При всмоктуванні ліофілізованої композиції, який був перетворений в порошок, з мундштука 32, зовнішнє повітря проходить через ці допоміжні впускні канали 42 і надходить на всмоктуючий отвір 31 мундштука 32. У результаті, порошковий інгалятор може бути використаний без додатку додаткових зусиль навіть користувачем (хворим) із зменшеним об'ємом легенів або хворою дитиною. Зверніть увагу, що допоміжні впускні канали 42 можна виключити.

Впускні прорізи 42а передбачені в розділовій частині 33 голчатої частини 5 і впускні прорізи 42b передбачені в периферійній частині 34 стінки. За допомогою посадки мундштука 32 в периферійну частину 34 стінки голчатої частини 5 допоміжні впускні канали 42, таким чином, сформовані від мундштука 32 і прорізів 42а і 42b.

Невеликий зазор 43 сформований між мундштуком 32 і корпусом 21, і один кінець 44 допоміжних каналів 42 введення відкривається назовні через зазор 43, в той час як інший кінець 45 допоміжних каналів 42 введення відкривається у всмоктуючий отвір 31 мундштука 32.

Крім того, як показано на Фіг.6, стінка 47 з отворами 46 для випуску повітря передбачена у всмоктуючому отворі 31. Отже, навіть у випадку, коли повітряний вплив, що використовується на ліофілізовану композицію 2, невеликий через відсутність всмоктуючої сили або щось подібного, і частина ліофілізованої композиції 2 не перетворена в порошок, непорошкоподібна частина може бути перетворена в порошок при проходженні через отвори 46 для випуску повітря стінки 47.

Крім того, як показано на Фіг.6(а), отвір 17а на кінці каналу 17 подачі повітря голчатої частини 5 виконаний ближче до ліофілізованої композиції 2, чим отвір 16 (а) всмоктуючого каналу 16. У результаті, наскільки це можливо падіння швидкості повітря, яке поступає в місткість 1 з отвору 17а на кінці каналу 17 подачі повітря, може бути усунено і, отже, може бути використане ефективний повітряний вплив на ліофілізовану композицію 2. Крім того, оскільки отвір 16(а) всмоктуючого каналу 16 голчатої частини 5 знаходиться далі від ліофілізованої композиції 2, чим отвір 17а на кінці каналу 17 подачі повітря, то ліофілізована композиція 2 може бути перетворена в тонкодисперсний порошок в місткості 1, наскільки це можливе перед всмоктуванням в канал 16 подачі повітря голчатої частини 5.

Порошковий інгалятор використовується таким чином. По-перше, кришку 27 підіймають, щоб відкрити отвір 25 для зняття/вставки корпусу 21, як показано на Фіг.1, за допомогою чого затискна частина 22 переміщається назад, щоб досягнути отвору 25 для зняття/вставки корпусу 21. Потім, місткість 1 встановлюють в затискну частину 22 зі стопором 1а, направленим уперед. Потім, на кришку 27 натискають, щоб закрити отвір 25 для зняття/вставки корпусу 21, як показано на Фіг.8, відповідно до чого, затискна частина 22 переміщається за допомогою з'єднувача 39 у напрямі до голчатої частини 5, і стопор 1а місткості 1 проколюється кінцем голчатої частини 5, з'єднуючи, таким чином, всмоктуючий канал 16 і канал 17 подачі повітря голчатої частини 5 з внутрішньою частиною місткості 1. Потім, повітря, що знаходиться в місткості 1, всмоктується з всмоктуючого отвору 31 мундштука 32 через всмоктуючий канал 16 голчатої частини 5 за допомогою тиску, що створюється при вдиханні користувачем (хворим). У цей час, всередині місткості 1 створюється негативний тиск, і відкривається контрольний клапан 30, і зовнішнє повітря надходить в місткість 1 через канал 17 подачі повітря голчатої частини 5. В результаті, в місткості 1 створюється повітряний вплив, і ліофілізована композиція 2 перетворюється в тонкодисперсні частинки, і отримані тонкодисперсні частинки поступають в легені користувача (хворого) з всмоктуючого отвору 31 через всмоктуючий канал 16. Після використання кришку 27 підіймають, щоб перемістити затискну частину 22 назад до отвору 25 для зняття/вставки корпусу 21, і потім, знімач 35 підіймається за допомогою важеля 36, і місткість 1 видаляється із затискної частини 22.

Навіть якщо повітря зворотно вдується в місткість 1 з всмоктуючого отвору 31 мундштука 32, випуск назовні ліофілізованої композиції 2, перетвореного в тонкодисперсні частинки, запобігається контрольним апаратом 30.

Як згадувалося спочатку, витрата повітря за одне вдихання користувачем (хворим) звичайно знаходиться в діапазоні від 5 до 300л/хв., але для порошкового інгалятора, зображеного на Фіг.4-10, відповідно до дихальної здатності користувача (хворого) об'єм місткості 1 був встановлений близько 5мл, діаметр каналу 17 подачі повітря близько 2,5мм і діаметр всмоктуючого каналу 16 близько 2,5мм. У результаті, установками є такі установки, при яких велика частина ліофілізованої композиції 2 перетворюється в тонкодисперсні частинки і випускається з всмоктуючого отвору 31 за допомогою одного вдихання користувачем (хворим).

Інші варіанти здійснення порошкового інгалятора (тип мимовільного вдихання) показані на Фіг.11-13.

Для порошкового інгалятора (тип 4 мимовільного вдихання), зображеного на Фіг.11, передбачений виконавчий елемент 48, з можливістю вільно обертатися в напрямі вздовж кола корпусу 21, як показано стрілкою. Пристрій виконавчої затискної частини, яка не показана на кресленні, містить гвинтовий паз і стежачий елемент, який входить в зачеплення з вказаним гвинтовим пазом; коли виконавчий елемент 48 обертається, то це обертання перетворюється в прямолінійне рушення затискної частини 22 в осьовому напрямі голчатої частини 5. Зверніть увагу, що кут обертання оператора 48 складає близько 180°.

Для порошкового інгалятора (тип 5 мимовільного вдихання), зображеного на Фіг.12 і Фіг.13, встановлюється виконавчий кільцевий елемент 49 з можливістю вільно обертатися в корпусі 21. Пристрій виконавчої затискної частини, яка не показана на кресленні, містить ходовий гвинт; коли виконавчий елемент 49 обертається, то це обертання перетворюється в прямолінійне рушення затискної частини 22 в осьовому напрямі голчатої частини 5. Затискну частину 22 можна витягувати із задньої частини корпусу 21.

Приклад 1

72мкг ліпофектаміну ("LipofectAMINE 2000"), який являє собою ліпосому перенесення катіоноактивного гена (зроблений фірмою Invitrogen Corporation) і 24мкг рEGFP-C2, яка є плазмідною ДНК (зроблена фірмою Clontech) були змішані з 1200мкл оптимального мінімального підтримуючого середовища з низьким вмістом сироватки (OPTI-MEM I Reduced Serum Medium) (зробленою фірмою Invitrogen Corporation, модифіковане мінімальне поживне середовище Ігла) і отримане було перемішене і суспендоване для утворення комплексу в даному поживному середовищі. Середній геометричний діаметр частинок сформованого комплексу був виміряний гранулометричним аналізатором динамічного розсіювання світла (електрофоретичний спектрофотометр розсіювання світла, ELS-8000, виготовленим фірмою Otsuka Electronics Co., Ltd). Згодом 100мкл суспензії, що містить отриманий комплекс, були додані і змішані з 400мкл водного розчину L-лейцина (5мг/мл), в якому L-лейцин був заздалегідь розчинений у воді, цей водний розчин містився в місткості (діаметр корпусу 18мм), і таким способом було приготовано 10 зразків. Після цього виконувалася ліофілізація з використанням ступінчастої ліофільної сушарки (Lyovac GT-4, виготовленої фірмою Leybold). Був розрахований індекс

дезінтеграції непорошкоподібної (у вигляді кеку) ліофілізованої композиції (ліофілізований кек). Потім, місткість, що містить отриману непорошкоподібну ліофілізовану композицію (ліофілізований кек), вміщували в порошковий інгалятор струминного типу (з сильфонним корпусом 10, що забезпечує подачу повітря в кількості близько 20мл; перший варіант здійснення, Фіг.1), сформований таким чином, що діаметр каналу 3 струминної подачі повітря становив 1,2мм і діаметр випускного каналу 4 становив 1,8мм.

Було перевірено, що за допомогою подачі повітря в кількості близько 20мл з порошкового інгалятора в місткість (задаючи повітряний вплив з швидкістю повітря близько 35м/сек, і витратою повітря близько 40мл/сек.), непорошкоподібний ліофілізований кек в місткості був перетворений в тонкодисперсні частинки, і ці тонкодисперсні частинки виприскувались з ємності через випускний канал 4. Тонкодисперсні частинки були зібрані з використанням гранулометричного вимірника (аерокласифікатор, виготовлений фірмою Amherst Process Instrument, Inc., USA; R.W.Niven: Pharmaceutical Technology, 72-78 (1993)), оснащеним повітряним дихальним апаратом (виготовленим фірмою Amherst Process Instrument, Inc., USA; R.W. Niven: Pharmaceutical Technology, 72-78 (1993)), який являє собою штучну модель легенів, що безпосередньо вимірюють гранулометричний склад частинок, виприскуваних з місткості (параметри вимірювання: витрата вдихуваного повітря: 60л/хв., об'єм вдихуваного повітря: 1л, акселерація: 19); таким чином, був виміряний гранулометричний склад отриманих тонкодисперсних частинок, і середній масовий аеродинамічний діаметр (мкм $\pm$ SD) був розрахований на основі розподілу розміру частинок. Середній геометричний розмір частинок, що містяться в суспензії у зваженому стані, індекс дезінтеграції і середній масовий аеродинамічний діаметр (мкм $\pm$ SD) тонкодисперсних частинок, виприскуваних з інгалятора, представлені в таблиці 1 для кожного з ліофілізованих композицій.

Таблиця 1			
Ліофілізований склад	Середній геометричний діаметр частинок (мкм)	Індекс дезінтеграції	Середній масовий аеродинамічний діаметр (мкм $\pm$ SD, MMAD)
ліпоектамін + рEGFP - C2 + лейцин	0,827	0,186	1,762 $\pm$ 1,491

Як показано в таблиці 1, непорошкоподібний Ліофілізований кек з індексом дезінтеграції 0,186 був розділений за допомогою повітряного впливу з швидкістю повітря близько 35м/сек, і витратою повітря близько 40мл/сек., стаючи тонкодисперсним порошкоподібним препаратом зі середнім масовим аеродинамічним діаметром 5мкм або менше, відповідним для черезлегеневого введення. У результаті, було перевірено, що зразок перед ліофілізацією навіть в нерозчинній формі (тут в формі суспензії) може бути застосований як ліофілізована композиція, який може бути перетворений в тонкодисперсний порошок, придатний для черезлегеневого введення, за допомогою конкретного повітряного впливу, визначеного в даному винаході. Більш конкретно, зразок перед ліофілізацією навіть в нерозчинній формі може бути використаний в порошковому інгаляторі для черезлегеневого введення згідно з даним винаходом, і, таким чином, можна ефективно здійснювати через легеневе введення. Зверніть увагу, що гени або античутливі молекули, здатні надавати лікувальний вплив за допомогою черезлегеневого введення, можуть вводитися в організм за допомогою використання гена р53, що відповідає за придушення ракових клітин, або чрезмембранного регулювальника муковісцидозу (CFTR) замість плазмидної ДНК (рEGFP-C2), що використовується в даному прикладі. Таким чином, необхідно брати до уваги, що порошкова інгаляційна система згідно з даним винаходом може ефективно використовуватися в генній терапії.

Приклад 2, порівняльний приклад 1

72мкг ліпоектаміну ("LipofectAMINE 2000"), який являє собою ліпосому перенесення катіоноактивного гена (зроблений фірмою Invitrogen Corporation) і 10мкг Оліго-PHK (зробленою фірмою Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.) були змішані і суспендовані при наявності оптимального мінімального підтримуючого середовища з низьким вмістом сироватки (OPTI-MEM I Reduced Serum Medium) (зробленою фірмою Invitrogen Corporation, модифіковане мінімальне поживне середовище Ігла) для утворення комплексу. Середній геометричний діаметр частинок утвореного комплексу був виміряний гранулометричним аналізатором динамічного розсіювання світла (спектрофотометр електрофоретического розсіювання світла, ELS-8000, виготовлений фірмою Otsuka Electronics Co., Ltd).

Згодом, 100мкл суспензії, що містить утворений комплекс, були додані до 400мкл водного розчину L-лейцину (5мг/мл), приготованого за допомогою попереднього розчинення L-лейцину у воді, цей водний розчин містився в місткості (діаметр корпусу 18мм), і таким способом було отримано 10 зразків для приготування зразків для ліофілізації (приклад 2). Як порівняльний приклад, 400мкл водного розчину (5мг/мл) декстрану 40 замість водного розчину L-лейцину, що використовується у вказаному прикладі, було використано для приготування зразків для ліофілізації (10 зразків) тим же способом, що і у вказаному прикладі (порівняльний приклад 1).

Після цього здійснювалася ліофілізація з використанням ступінчастої ліофільної сушарки (Lyovac GT-4, виготовленої фірмою Leybold). Був розрахований індекс дезінтеграції непорошкоподібної (у вигляді кеку) ліофілізованої композиції (ліофілізованого кеку). Потім, місткість, що містить отриману непорошкоподібну ліофілізовану композицію (ліофілізований кек), вміщували в порошковий інгалятор струминного типу (з сильфонним корпусом 10, що забезпечує подачу повітря в кількості близько 20мл; перший варіант здійснення, Фіг.1), сформований таким чином, що діаметр каналу 3 струминної подачі повітря становив 1,2мм і діаметр випускного каналу 4 становив 1,8мм.

Було перевірено, за допомогою подачі повітря в кількості близько 20мл з порошкового інгалятора в

місткість (задаючи повітряний вплив з швидкістю повітря близько 35м/сек, і витратою повітря близько 40мл/сек.), непорошкоподібний ліофілізований кек в місткості був перетворений в тонкодисперсні частинки, і ці тонкодисперсні частинки були вприснені з місткості через випускний канал 4. Тонкодисперсні частинки були зібрані за допомогою гранулометричного вимірника (аерокласифікатор, виготовлений фірмою Amherst Process Instrument, Inc., USA), оснащеного повітряним дихальним апаратом (виготовленим фірмою Amherst Process Instrument, Inc., USA) (параметри вимірювання: витрата вдихуваного повітря: 60л/хв., об'єм вдихуваного повітря: 1л, акселерація: 19), і таким чином, був виміряний гранулометричний склад отриманих тонкодисперсних частинок, і середній масовий аеродинамічний діаметр ($\text{мкм} \pm \text{SD}$) був розрахований на основі розподілу розміру частинок.

Ліофілізована композиція в порівняльному прикладі 1 не була диспергована за допомогою повітряного впливу з швидкістю повітря близько 35м/сек, і витратою повітря близько 40мл/сек., і, отже, середній масовий аеродинамічний діаметр не міг бути розрахований.

Середній геометричний розмір частинок, що містяться в суспензії у зваженому стані, індекс дезінтеграції і середній масовий аеродинамічний діаметр ($\text{мкм} \pm \text{SD}$) тонкодисперсних частинок, що впорскуються з інгалятора, представлені в таблиці 2 для кожної з ліофілізованих композицій (приклад 2, порівняльний приклад 1).

Таблиця 2			
Ліофілізований склад	Середній геометричний діаметр частинок (мкм)	Індекс дезінтеграції	Середній масовий аеродинамічний діаметр ($\text{мкм} \pm \text{SD}$, MMAD)
Приклад 2) ліпофетамін + оліго-РНК + лейцин	1,19	0,165	1,633+1,496
Порівняльний приклад 1) ліпофетамін + оліго-РНК + декстран 40	1,19	0,002	недиспергований і, таким чином, невимірюваний

Як показано в таблиці 2, непорошкоподібний ліофілізований кек з індексом дезінтеграції 0,165 був роздрібнений за допомогою повітряного впливу з швидкістю повітря близько 35м/сек, і витратою повітря близько 40мл/сек., стаючи тонкодисперсним порошкоподібним препаратом зі середнім масовим аеродинамічним діаметром 5мкм або менше, придатним для черезлегенового введення, навіть якщо зразок перед ліофілізацією знаходився в нерозчиненій формі (тут в формі суспензії) як в прикладі 1.

У протилежність цьому, непорошкоподібний ліофілізований кек з індексом дезінтеграції 0,002 не був ні диспергований, ні перетворений в тонко дисперсні частинки за допомогою повітряного впливу, і, отже, не був придатний для приготування порошкоподібного препарату для черезлегенового введення.

Приклади 3-5, порівняльний приклад 2

360мкг суперфекта ("Superfect"), який являє собою активовану молекулу дендримеру (катионоактивний полімер) для перенесення гена (зроблений фірмою Qiagen), і 5мкг оліго-РНК (зробленою фірмою Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.) (приклад 3, порівняльний приклад 2) або 24мкг pEGFP-C2 (зробленою фірмою Clontech), який є плазмідною ДНК (приклади 4 і 5), були змішані і суспендовані при наявності 1200мкг оптимального мінімального підтримуючого середовища з низьким вмістом сироватки (OPTI-MEM I Reduced Serum Medium) (зробленою фірмою Invitrogen Corporation, модифіковане мінімальне поживне середовище Ігла) для утворення комплексу. Середній геометричний діаметр частинок утвореного комплексу був виміряний гранулометричним аналізатором динамічного розсіювання світла (спектрофотометр електрофоретичного розсіювання світла, ELS-8000, фірма Otsuka Electronics Co., Ltd.) або гранулометричним аналізатором дифракції лазерних променів/розсіювання (гранулометричний аналізатор дифракції лазерних променів, SALD-3000J, фірма Shimadzu Corporation). Згодом 100мкл суспензії, що містить утворений комплекс, були додані до 400мкл водного розчину з розчинним L-лейцином (5мг/мл), приготованого заздалегідь, цей водний розчин був вміщений в місткість (діаметр корпусу 18мм) (приклади 3 і 4) або додані до 400мкл водних розчини з розчиною лактозою (5мг/мл), приготованого заздалегідь, цей водний розчин був вміщений в місткість (діаметр корпусу 18мм) (приклад 5), і таким чином, було отримано 10 зразків для кожного прикладу тим же способом, щоб приготувати зразки для ліофілізації. Як порівняльний приклад, 400мкл водного розчину (5мг/мл) з розчинним декстраном 40 замість водного розчину з розчинним L-лейцином, що використовується в прикладі 3, було використано для приготування зразків для ліофілізації (10 зразків) тим же способом (порівняльний приклад 2).

Після цього здійснювалася ліофілізація за допомогою ступінчастої ліофільної сушарки (Lyovac GT-4, виготовлена фірмою Leybold). Був розрахований індекс дезінтеграції отриманого непорошкоподібного (у вигляді кеку) ліофілізованої композиції (ліофілізований кек). Потім, місткість, що містить отриману непорошкоподібну ліофілізовану композицію (ліофілізований кек), вмішували в порошковий інгалятор струминного типу (з сильфонним корпусом 10, що забезпечує подачу повітря в кількості близько 20мл; перший варіант здійснення, Фіг.1), сформований таким чином, що діаметр каналу 3 струминної подачі повітря становив 1,2мм і діаметр випускного каналу 4 становив 1,8мм.

Що стосується отриманого ліофілізованої композиції відповідно до прикладу 3, 4 і 5, було перевірено, що за допомогою подачі повітря в кількості близько 20мл з порошкового інгалятора в місткість (задаючи повітряний вплив з швидкістю повітря близько 35м/сек, і витратою повітря близько 40мл/сек.), непорошкоподібний ліофілізований кек в місткості був перетворений в тонкодисперсні частинки, і ці тонкодисперсні частинки негайно виприскувалися з місткості через випускний канал 4. Тонкодисперсні частинки були зібрані з використанням гранулометричного вимірника (аерокласифікатор, виготовлений фірмою Amherst Process Instrument, Inc., USA), оснащеним повітряним дихальним апаратом (виготовленим фірмою Amherst Process Instrument, Inc., USA) (параметри вимірювання: витрата вдихуваного повітря: 60л/хв., об'єм вдихуваного

повітря: 1л, акселерація: 19); таким чином, був виміряний гранулометричний склад отриманих тонкодисперсних частинок, і середній масовий аеродинамічний діаметр (мкм±SD) був розрахований на основі розподілу розміру частинок тим же способом, як в прикладі 1.

У протилежність цьому, непорошкоподібний ліофілізований кек порівняльного прикладу 2 не був диспергований за допомогою повітряного впливу з швидкістю повітря близько 35м/сек, і витратою повітря близько 40мл/сек. і, отже, не був отриманий середній масовий аеродинамічний діаметр.

Середній геометричний розмір частинок, що містяться в суспензії у зваженому стані, індекс дезінтеграції і середній аеродинамічний діаметр (мкм±3D) тонкодисперсних частинок, що впорскуються з інгалятора, представлені в таблиці 3 для кожної з ліофілізованих композицій (прикладі 3-5, порівняльний приклад 2).

Таблиця 3			
Ліофілізований склад	Середній геометричний діаметр частинок (мкм)	Індекс дезінтеграції	Середній масовий аеродинамічний діаметр (мкм±SD, MMAD)
Приклад 3) суперфект + оліго-РНК + лейцин	11,12	0,225	1,578±1,403
4) суперфект + рEGFP-C2 + лейцин	3,74	0,189	1,646и±1,420
5) суперфект + рEGFP-02 + лактоза	3,74	0,080	2,848±1,873
Порівняльний приклад 2) суперфект + оліго-РНК + декстран 40	11,12	0,003	недиспергований і, таким чином, невимірний

Як показано в таблиці 3, непорошкоподібних ліофілізовані кеки з індексом дезінтеграції від 0,080 до 0,225, тобто, 0,05 або більше, були дезінтегровані за допомогою повітряного впливу з швидкістю повітря близько 35м/сек, і витратою повітря близько 40 мл/сек., стаючи тонко дисперсними порошкоподібними препаратами зі середнім масовим аеродинамічним діаметром 5мкм або менше, придатними для черезлегеневого введення, навіть якщо зразок перед ліофілізацією знаходився в нерозчиненій формі (тут в формі суспензії), як в прикладі 1, і частинки, що містяться в них, мали середній геометричний діаметр частинок 11мкм і, таким чином, були схильні агрегації.

У протилежність цьому, непорошкоподібний ліофілізований кек з індексом дезінтеграції 0,003 не був ні диспергований, ні перетворений в тонкодисперсні частинки за допомогою повітряного впливу, отже, не був придатний для приготування порошкоподібного препарату для черезлегеневого введення.

Згодом, було перевірено, що зразки перед ліофілізацією, навіть в нерозчиненій формі (тут в формі суспензії), можуть бути застосовані як ліофілізовані композиції, які можуть бути перетворені в тонкодисперсні порошки, придатні для черезлегеневого введення, за допомогою певного повітряного впливу, визначеного в даному винаході. Більш конкретно, зразки перед ліофілізацією навіть в нерозчиненій формі можуть бути використані в порошковому інгаляторі для черезлегеневого введення згідно з даним винаходом, і, таким чином, можна ефективно здійснювати черезлегеневе введення. Зверніть увагу, що гени або античутливі молекули, що надають лікувальні ефекти внаслідок черезлегеневого введення, можуть бути введені в організм за допомогою використання гена р53, що відповідає за придушення ракових клітин, або черезмембранного регулювальника муковісцидозу (GFTR) замість плазмідної ДНК (рEGFP-C2), що використовується в даному прикладі. Крім того, оскільки оліго-РНК є видом РНК (інтерферуюча РНК) і є дуплексною спіраллю РНК, що застосовується в технології РНК, таким чином, коротка подвійна спіраль РНК може бути введена подібно гену-мішені, за допомогою чого можна конкретно контролювати (придушувати) функцію інформаційної РНК гена-мішені і, отже, використати для лікування раку легень.

Таким чином, необхідно брати до уваги, що порошкова інгаляційна система згідно з даним винаходом може бути ефективно використана для генної терапії.

Приклад 6

360мкг суперфекта ("Superfect"), який являє собою активовану молекулу дендримера для перенесення гена (зроблений фірмою Qiagen), і 5мкг оліго-РНК (зробленою фірмою Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.) були змішані і суспендовані при наявності 1200мкг оптимального мінімального підтримуючого середовища з низьким змістом сироватки (OPTI-MEM I Reduced Serum Medium) (зробленою фірмою Invitrogen Corporation, модифіковане мінімальне поживне середовище Ігла) для утворення комплексу. Середній геометричний діаметр частинок утвореного комплексу був виміряний гранулометричним аналізатором дифракції лазерних променів/розсіювання (гранулометричний аналізатор дифракції лазерних променів, SALD-3000J, фірма Shimadzu Corporation).

Згодом 100мкл суспензії, що містить утворений комплекс, були додані до 400мкл водного розчину з розчинним L-валіном (2,5мг/мл), приготованого заздалегідь, цей водний розчин був вміщений в місткість (діаметр корпусу 18мм), і тим же способом було отримано 10 зразків для кожного прикладу, щоб приготувати зразки для ліофілізації. Після цього здійснювалася ліофілізація за допомогою ступінчастої ліофільної сушарки (Lyovac GT-4, виготовлена фірмою Leybold). Був розрахований індекс дезінтеграції отриманого непорошкоподібного (у вигляді кеку) ліофілізованої композиції (ліофілізованого кеку).

Потім, місткість, що містить отриману непорошкоподібну ліофілізовану композицію (ліофілізований кек), вміщували в порошковий інгалятор струминного типу (з сильфонним корпусом 10, що забезпечує подачу повітря в кількості близько 20мл; перший варіант здійснення, Fig.1), сформований таким чином, що діаметр каналу 3 для подачі повітря під тиском становив 1,2мм і діаметр випускного каналу 4 становив 1,8мм.

Було перевірено, що внаслідок подачі кількості повітря близько 20 мл з порошкового інгалятора в місткість (задаючи повітряний вплив з швидкістю повітря близько 35м/сек, і витратою повітря близько 40мл/сек.), ліофілізована композиція прикладу 6 була перетворена в тонкодисперсні частинки, і ці тонкодисперсні частинки

негайно впорскувалися з місткості через випускний канал 4. Тонкодисперсні частинки були зібрані з використанням гранулометричного вимірника (аерокласифікатор, виготовлений фірмою Amherst Process Instrument, Inc., USA), оснащеним повітряним дихальним апаратом (виготовленим фірмою Amherst Process Instrument, Inc., USA) (параметри вимірювання: витрата вдихуваного повітря: 60л/хв., об'єм вдихуваного повітря: 1л, акселерація: 19); був виміряний гранулометричний склад отриманих тонкодисперсних частинок, і середній масовий аеродинамічний діаметр ($\text{мкм} \pm \text{SD}$) був розрахований на основі розподілу розміру частинок тим же способом, як в прикладі 1.

Середній геометричний розмір частинок, що містяться в суспензії у зваженому стані, індекс дезінтеграції і середній масовий аеродинамічний діаметр ($\text{мкм} \pm \text{SD}$) тонкодисперсних частинок, що впорскуються з інгалятора, представлені в таблиці 4 для кожного з ліофілізованих композицій.

Таблиця 4			
Ліофілізований склад	Середній геометричний діаметр частинок (мкм)	Індекс дезінтеграції	Середній масовий аеродинамічний діаметр ($\text{мкм} \pm \text{SD}$, MMAD)
б) суперфект + оліго-РНК + валін	13,9	0,275	1,589 $\pm$ 1,553

Як показано в таблиці 4, непорошкоподібний ліофілізований кек з індексом дезінтеграції 0,275 був роздрібнений за допомогою повітряного впливу з швидкістю повітря близько 35м/сек, і витратою повітря близько 40мл/сек., стаючи тонкодисперсним порошкоподібним препаратом зі середнім масовим аеродинамічним діаметром 5мкм або менше, придатним для черезлегеневого введення, навіть якщо зразок перед ліофілізацією знаходився в нерозчиненій формі (тут, в формі суспензії), як в прикладі 1, і частинки, що містяться в ньому, мали середній геометричний діаметр частинок близько 14мкм і, таким чином, були схильні агломерації.

Як показано за допомогою результатів, отриманих в прикладах 2-6, було перевірено, що зразки перед ліофілізацією, навіть в нерозчиненій формі (тут в формі суспензії), можуть бути використані як ліофілізованої композиції, який може бути перетворений в тонкодисперсний порошок, придатний для черезлегеневого введення, за допомогою певного повітряного впливу, визначеного в даному винаході. Більш конкретно, ліофілізована композиція, що містить інгредієнти, може бути використаний в порошковому інгаляторі для черезлегеневого введення згідно з даним винаходом, навіть коли інгредієнти не розчиняються або труднорастворимі в розчиннику, і, таким чином, можна ефективно здійснювати черезлегеневе введення.

Приклади 7 і 8

Розчин, отриманий шляхом розчинення інсуліну (0,2мг в прикладі 7 і 1мг в прикладі 8) (кристал рекомбінантного людського інсуліну, виготовлений фірмою "Biobras", Бразилія; відносна активність: 26,4мк/мг) в розчині соляної кислоти, і розчин, отриманий шляхом розчинення різних носіїв, як показано в таблиці 5 в очищеній воді, готувався окремо, і ці розчини були змішані в пропорції, вказаній в таблиці 5, для утворення різних суспензій в суспендованій формі. Середній геометричний діаметр частинок, що містяться в суспензіях, був виміряний гранулометричним аналізатором дифракції лазерних променів/розсіювання (гранулометричний аналізатор дифракції лазерних променів, SALD-3000J, фірма Shimadzu Corporation).

Згодом, різні суспензії заповнювалися в місткості (діаметр корпусу 18мм), і здійснювалася ліофілізація з використанням ступінчастої ліофільної сушарки (Lyovac GT-4, виготовлена фірмою "Leybold"). Був розрахований індекс дезінтеграції отриманих непорошкоподібних ліофілізованих композицій (ліофілізованих кеков). Потім, місткість (діаметр корпусу 18 мм), заповнену кожної отриманої непорошкоподібної ліофілізованої композицією, вміщували в порошковий інгалятор типу мимовільного вдихання, сформованого таким чином, що діаметр каналу 17 для подачі повітря становив 1,99мм і діаметр всмоктуючого каналу 16 становив 1,99мм (третій варіант здійснення, Фіг.3). Використовуючи це, була розрахована фракція (%) тонкодисперсних частинок за допомогою двохступеневого імпіжера (виготовленого фірмою "Copley", UK) (застосовуючи повітряний вплив з швидкістю повітря близько 95м/сек, і витратою повітря близько 295мл/сек., на ліофілізований кек). Середній геометричний розмір частинок, що містяться в суспензії у зваженому стані, індекс дезінтеграції і фракція (%) представлені для кожної з ліофілізованих композицій в таблиці 5.

Таблиця 5			
Ліофілізований склад	Середній геометричний діаметр частинок (мкм)	Індекс дезінтеграції	Фракція (%) тонкодисперсних частинок
Приклад 7) 0,2мг інсуліну + 0,1мг лейцину + 0,042мг аргініну (pH 6,5)	0,52	0,292	95,3%
8) 1мг інсуліну + 0,6мг фенілаланіну + 0,11мг аргініну (pH 6,4)	0,63	0,238	57,9%

Як видно з таблиці 5, непорошкоподібні ліофілізовані композиції (ліофілізовані кеки), які показали індекс дезінтеграції, принаймні, 0,238, були легко перетворені в тонкодисперсні частинки в місткості за допомогою вказаного повітряного впливу, хоча зразок перед ліофілізацією знаходився в формі, що містить активний інгредієнт (інсулін) в нерозчиненій формі, і було можливо отримати порошкоподібний препарат, придатний для черезлегеневого введення.

Приклади 9-11

Розчин, отриманий шляхом розчинення 1мг інсуліну (кристал рекомбінантного людського інсуліну, виготовлений фірмою "Biobras", Бразилія; відносна активність: 26,4мк/мг) в розчині соляної кислоти, і розчин,

отриманий шляхом розчинення 0,5мг фенілаланіну в очищеній воді, готувався окремо. Ці розчини були змішані, потім, pH регулювали за допомогою гідроксиду натрію для утворення різних суспензій в суспендованій формі. Середній геометричний діаметр частинок, що містяться в суспензіях, був виміряний гранулометричним аналізатором дифракції лазерних променів/розсіювання (гранулометричний аналізатор дифракції лазерних променів, SALD-3000J, зроблений фірма Shimadzu Corporation).

Згодом, різні суспензії заповнювалися в місткості (діаметр корпусу 18мм), і здійснювалася ліофілізація з використанням ступінчастої ліофільної сушарки (Lyovac GT-4, виготовлена фірмою "Leuybold). Був розрахований індекс дезінтеграції отриманих непорошкоподібних ліофілізованих композицій (ліофілізованого кеку). Потім, місткість (діаметр корпусу 18мм), заповнену кожною отриманою непорошкоподібною ліофілізованою композицією, вміщували в порошковий інгалятор струминного типу (з сифонним корпусом, що забезпечує подачу повітря в кількості близько 20мл), сформованим таким чином, що діаметр каналу для подачі повітря становив 1,2мм і діаметр всмоктуючого каналу становив 1,8мм. Використовуючи це, була розрахована фракція (%) тонкодисперсних частинок з допомогою двохступеневого імпіжера (виготовленого фірмою Corpley, UK) (застосовуючи повітряний вплив з швидкістю повітря близько 35м/сек, і витратою повітря близько 40мл/сек., на ліофілізований кек). Середній геометричний розмір частинок, що містяться в суспензії у зваженому стані, індекс дезінтеграції і фракція (%) тонкодисперсних частинок представлені для кожної з ліофілізованих композицій в таблиці 6.

Таблиця 6			
Ліофілізований склад	Середній геометричний діаметр частинок (мкм)	Індекс дезінтеграції	Тонкодисперсна фракція (%)
Приклад 9) 1мг інсуліну + 0,5мг фенілаланіну (pH 6,0)	3,10	0,39	69,3%
10) 1мг інсуліну + 0,5мг фенілаланіну (pH 6,4)	0,55	0,39	75,1%
11) 1мг інсуліну + 0,5мг фенілаланіну (pH 6,6)	0,61	0,36	72,0%

Як видно з таблиці 6, непорошкоподібні ліофілізовані композиції (ліофілізовані кеки), які показали індекс дезінтеграції, принаймні, 0,36, були легко перетворені в тонкодисперсні частинки в місткості за допомогою вказаного повітряного впливу, хоч зразок перед ліофілізацією знаходився в формі, що містить активний інгредієнт (інсулін) в нерозчиненій формі, і було можливо отримати порошкоподібний препарат, придатний для черезлегеневого введення.

Приклади 12 і 13

Розчин, отриманий шляхом розчинення 0,1мг інсуліну (кристал рекомбінантного людського інсуліну, виготовлений фірмою "Biobras", Бразилія; відносна активність: 26,4мк/мг) в розчині соляної кислоти, і розчин, отриманий шляхом розчинення різних носіїв, як показано в таблиці 7 в очищеній воді, готувалися окремо. Ці розчини були змішані, і потім, pH регулювали за допомогою гідроксиду натрію для утворення різних суспензій в суспендованій формі. Середній геометричний діаметр частинок, що містяться в суспензіях, був виміряний гранулометричним аналізатором дифракції лазерних променів/розсіювання (гранулометричний аналізатор дифракції лазерних променів, SALD-3000J, фірма Shimadzu Corporation).

Згодом, різні суспензії заповнювалися в місткості (діаметр корпусу 18мм), і здійснювалася ліофілізація з використанням ступінчастої ліофільної сушарки (Lyovac GT-4, виготовлена фірмою "Leuybold). Був розрахований індекс дезінтеграції отриманих непорошкоподібних ліофілізованих композицій (ліофілізованого кеку). Потім, місткість (діаметр корпусу 18мм), заповнену кожною отриманою непорошкоподібною ліофілізованою композицією, вміщували в порошковий інгалятор типу мимовільного вдихання, сформований таким чином, що діаметр каналу 17 для подачі повітря становив 1,99мм і діаметр всмоктуючого каналу 16 становив 1,99мм (третій варіант здійснення, Фіг.3). Використовуючи це, була розрахована фракція (%) тонкодисперсних частинок з допомогою двохступеневого імпіжера (виготовленого фірмою Corpley, UK) (застосовуючи повітряний вплив з швидкістю повітря близько 95м/сек, і витратою повітря близько 295мл/сек., на ліофілізований кек). Середній геометричний розмір частинок, що містяться в суспензії у зваженому стані, індекс дезінтеграції і фракція (%) тонкодисперсних частинок представлені для кожної з ліофілізованих композицій в таблиці 7.

Таблиця 7			
Ліофілізований склад	Середній геометричний діаметр частинок (мкм)	Індекс дезінтеграції	Тонкодисперсна фракція (%)
Приклад 12) 0,1мг інсуліну + 0,5мг лейцилу-валіну (pH 6,4)	0,54	0,115	68,7%
13) 0,1мг інсуліну + 1,5мг лейцилу-валіну (pH 6,5)	0,67	0,051	58,9%

Як видно з таблиці 7, непорошкоподібні ліофілізовані склади (ліофілізовані кеки), які показали індекс дезінтеграції, принаймні, 0,051, були легко перетворені в тонкодисперсні частинки в місткості за допомогою вказаного повітряного впливу, хоч зразок перед ліофілізацією знаходився в формі, що містить активний інгредієнт (інсулін) в нерозчиненій формі, і було можливо отримати порошкоподібний препарат, придатний для черезлегеневого введення.

Приклад 14

Розчин, отриманий шляхом розчинення 0,1мг інсуліну (кристал рекомбінантного людського інсуліну, виготовлений фірмою "Biobras", Бразилія; відносна активність: 26,4мк/мг) в розчині соляної кислоти, і розчин,

отриманий шляхом розчинення валіну в очищеній воді, готувався окремо. Ці розчини були змішані, і потім, pH регулювали до pH 6,5 за допомогою гідроксиду натрію для утворення різних суспензій в суспендованій формі. Середній геометричний діаметр частинок, що містяться в суспензіях, був виміряний гранулометричним аналізатором дифракції лазерних променів/розсіювання (гранулометричний аналізатор дифракції лазерних променів, SALD-3000J, фірма Shimadzu Corporation).

Згодом, різні суспензії заповнювалися в місткості (діаметр корпусу 18мм), і здійснювалася ліофілізація з використанням ступінчастої ліофільної сушарки (Lyovac GT-4, виготовлена фірмою "Leybold). Був розрахований індекс дезінтеграції отриманих непорошкоподібних ліофілізованих композицій (ліофілізованого кеку). Потім, місткість (діаметр корпусу 18мм), заповнену кожною отриманою непорошкоподібною ліофілізованою композицією, вміщували в порошковий інгалятор типу мимовільного вдихання, сформований таким чином, що діаметр каналу 17 для подачі повітря становив 1,99мм і діаметр всмоктуючого каналу 16 становив 1,99мм (третій варіант здійснення, Фіг.) (3).

Використовуючи це, застосовується повітряний вплив з швидкістю повітря близько 1м/сек, і витратою повітря близько 17мл/сек., на непорошкоподібну ліофілізовану композицію (ліофілізований кек), що міститься в місткості, і отримані тонкодисперсні частинки безпосередньо виприскувалися з інгалятора в аерокласифікатор (виготовлений фірмою Amherst Process Instrument, Inc., США), оснащений повітряним дихальним апаратом (виготовленим фірмою Amherst Process Instrument, Inc., USA: параметри вимірювання: витрата вдихуваного повітря: 1л/хв., об'єм вдихуваного повітря: 0,1л), який являв собою модель штучних легенів, що безпосередньо вимірює гранулометричний склад, частинок, що впорскуються; таким чином, вимірювався гранулометричний склад тонкодисперсних частинок. На основі даних результатів розраховувався середній масовий аеродинамічний діаметр ($m\mu\pm 3D$) тонкодисперсних частинок, що впорскуються. Середній геометричний розмір частинок, що містяться в суспензії не у зваженому стані, індекс дезінтеграції для кожної з ліофілізованих композицій і середній масовий аеродинамічний діаметр тонкодисперсних частинок, що впорскуються з інгалятора, представлені в таблиці 8.

Таблиця 8			
Ліофілізований склад	Середній геометричний діаметр частинок (мкм)	Індекс дезінтеграції	Середній масовий аеродинамічний діаметр (мкм) ($m\mu\pm SD$, MMAD)
14) 0,1мг інсуліну + 0,5мг валіну	0,57	0,221	1,875 $\pm$ 1,384

Як видно з таблиці 8, непорошкоподібні ліофілізовані композиції (ліофілізовані кеки), які показали індекс дезінтеграції 0,221, були легко перетворені в тонкодисперсні частинки в місткості за допомогою вказаного повітряного впливу, хоч зразок перед ліофілізацією знаходився в формі, що містить активний інгредієнт (інсулін) в нерозчиненій формі, і було можливо отримати порошкоподібний препарат, придатний для черезлегеневого введення.

Посилальні приклади 1-5

Інсулін (кристал рекомбінантного людського інсуліну, виготовлений фірмою "Biobras", Бразилія; відносна активність: 26,4мк/мг) (1мг, 2мг) або інсулін і будь-який з різних носіїв, як показано в таблиці 6, були приготовані шляхом розчинення в 0,2мл дистильованої води для ін'єкції, що містить соляну кислоту, отримані розчини були заповнені в місткості (діаметр корпусу 18мм), і здійснювалася ліофілізація з використанням ступінчастої ліофільної сушарки (Lyovac GT-4, виготовлена фірмою "Leybold). Був розрахований індекс дезінтеграції отриманої непорошкоподібною ліофілізованою композиції (ліофілізованого кеку). Потім, місткість (діаметр корпусу 18мм), заповнену отриманою непорошкоподібною ліофілізованою композицією, вміщували в порошковий інгалятор типу мимовільного вдихання (третій варіант здійснення, Фіг.3), сформований таким чином, що діаметр каналу 17 для подачі повітря становив 1,99мм і діаметр всмоктуючого каналу 16 становив 1,99мм (третій варіант здійснення, Фіг.3). Використовуючи це, була розрахована фракція (%) тонкодисперсних частинок з допомогою двохступеневого ім'єнжера (виготовленого фірмою Copley, UK) (застосовуючи повітряний вплив з швидкістю повітря близько 95м/сек, і витратою повітря близько 295мл/сек. на ліофілізований кек). Індекс дезінтеграції і фракція (%) тонкодисперсних частинок представлені для кожної з ліофілізованих композицій в таблиці 9.

Таблиця 9		
Ліофілізований склад	Індекс дезінтеграції	Тонкодисперсна фракція (%)
Посил. 1) 1мг інсуліну	0,159	75,0
Посил. 2) 1мг інсуліну + 1,4мг лейцину	0,145	80,7
Посил. 3) 1мг інсуліну + 1,0мг валіну	0,110	79,4
Посил. 4) 2мг інсуліну	0,177	42,4
Посил. 5) 2мг інсуліну + 1,4мг лейцину	0,137	65,1

Як видно з таблиці 9, непорошкоподібні ліофілізовані композиції (ліофілізовані кеки), які показали індекс дезінтеграції 0,110 або більше, були легко перетворені в тонкодисперсні частинки в місткості за допомогою вказаного повітряного впливу з можливістю отримання порошкового препарату, придатного для черезлегеневого введення.

Посилальні приклади 6-10

1мг інсуліну (кристал рекомбінантного людського інсуліну, виготовлений фірмою "Biobras", Бразилія;

відносна активність: 26,4мк/мг) і будь-який з різних носіїв (1,5мг), як показано в таблиці 7, були приготовані шляхом розчинення в 0,5мл дистильованої води для ін'єкції, що містить соляну кислоту, отримані розчини були заповнені в місткості (діаметр корпусу 18мм) і здійснювалася ліофілізація з використанням ступінчастої ліофільної сушарки (Lyovac GT-4, виготовлена фірмою "Leybold). Був розрахований індекс дезінтеграції отриманої непорошкоподібної ліофілізованої композиції (ліофілізованого кеку). Потім, місткість (діаметр корпусу 18мм), заповнену отриманою непорошкоподібною ліофілізованою композицією, вміщували в порошковий інгалятор струминного типу (з сифонним корпусом, що забезпечує подачу повітря в кількості близько 20мл, перший варіант здійснення, Фіг.1), сформованим таким чином, що діаметр каналу струминної подачі повітря становив 1,2мм і діаметр випускного каналу становив 1,8мм. Використовуючи це, застосовується повітряний вплив з швидкістю повітря близько 35м/сек, і витратою повітря близько 40мл/сек., на непорошкоподібний ліофілізований склад (ліофілізований кек), що міститься в місткості, і отримані тонкодисперсні частинки безпосередньо виприскувались з інгалятора в аерокласифікатор (виготовлений фірмою "Amherst Process Instrument, Inc., USA), оснащений повітряним дихальним апаратом (виготовленим фірмою Amherst Process Instrument, Inc., USA: параметри вимірювання: витрата вдихуваного повітря: 60л/хв., об'єм вдихуваного повітря: 1л), який являв собою модель штучних легенів, безпосередньо вимірюючий гранулометричний склад, частинок, що впорскуються; таким чином, вимірювався гранулометричний склад тонкодисперсних частинок. На основі даних результатів розраховувався середній масовий аеродинамічний діаметр (мкм±SD) тонкодисперсних частинок, що впорскуються.

Крім того, місткість (діаметр корпусу 18мм, заповнену отриманим непорошкоподібним ліофілізованим складом, вміщували в порошковий інгалятор типу мимовільного вдихання (третій варіант здійснення, Фіг.3), сформований таким чином, що діаметр каналу для подачі повітря становив 1,99мм, і діаметр всмоктуючого каналу становив 1,99мм (третій варіант здійснення, Фіг.3). Використовуючи це, була розрахована фракція (%) тонкодисперсних частинок з допомогою двохступеневого імпульсера (виготовленого фірмою Copley, UK) (застосовуючи повітряний вплив з швидкістю повітря близько 95м/сек, і витратою повітря близько 295мл/сек, на ліофілізований кек).

Індекс дезінтеграції, середній масовий аеродинамічний діаметр (мкм±SD) тонкодисперсних частинок, що впорскуються з інгалятора струминного типу, і фракція (%) тонкодисперсних частинок, отриманих за допомогою порошкового інгалятора типу мимовільного вдихання представлені для кожної з ліофілізованих композицій в таблиці 10.

Таблиця 10			
Ліофілізований склад	Індекс дезінтеграції	Середній масовий аеродинамічний діаметр (мкм) (мкм±SD, MMAD)	Фракція (%) тонкодисперсних частинок
Посилальні приклади 6) інсулін + ізолейцин	0,124	1,759±1,425	71,1
7) інсулін + лейцин	0,250	1,954±1,454	74,1
8) інсулін + валін	0,124	2,007±1,438	72,1
9) інсулін + фенілаланін	0,204	1,872±1,477	62,0
10) інсулін+ D-маніт	0,160	2,239±1,435	61,2

Як видно з таблиці 10, непорошкоподібні ліофілізовані композиції (ліофілізовані кеки), які показали індекс дезінтеграції 0,124 або більше, були легко перетворені в тонкодисперсні частинки в місткості за допомогою повітряного впливу з швидкістю повітря близько 35м/сек, і витратою повітря близько 40мл/сек. або повітряного впливу з швидкістю повітря близько 95м/сек, і витратою повітря близько 295мл/сек. Крім того, середній діаметр тонкодисперсних частинок, отриманих за допомогою повітряного впливу з швидкістю повітря близько 95м/сек, і витратою повітря близько 295мл/сек., становив 5мкм або менше, і, отже, було можливо отримати порошкоподібний препарат, придатний для черезлегеневого введення.

Відповідно до порошкової інгаляційної системи для черезлегеневого введення згідно з даним винаходом ліофілізована композиція може бути перетворена в тонкодисперсні частинки з розміром, необхідним для забезпечення в легені, і, крім того, можливо введення тонкодисперсних частинок в легені за допомогою вдихання. Тобто, відповідно до порошкової інгаляційної системи для черезлегеневого введення згідно з даним винаходом ліофілізована композиція, яка була приготувана в непорошкоподібній формі, може бути перетворена в тонкодисперсні частинки під час використання (час прийому), і використана за допомогою вдихання одночасно, і, отже, операція перетворення препарату в тонкодисперсні частинки стає необов'язковою. Отже, відповідно до порошкової інгаляційної системи (спосіб приготування) для черезлегеневого введення згідно з даним винаходом немає ризику втрат під час виробничого процесу (деактивація лікарського засобу або втрати збору внаслідок операції заповнення) або втрат під час зберігання (наприклад, дезактивація лікарського засобу внаслідок зберігання у вигляді тонкодисперсних частинок), або забруднення домішками під час виробничого процесу; таким чином, необхідна встановлена кількість може забезпечувати стабільність. Це є зручним, особливо, для препаратів, що містять як активний інгредієнт, звичайно дорогий фармакологічно активна речовина така, як білок або пептид.

Пропорція ефективних частинок (тонкодисперсна фракція), та, що отримується за допомогою порошкової інгаляційної системи для черезлегеневого введення винаходу становить, принаймні, 10% і може бути збільшена, принаймні, до 20%, принаймні, до 25%, принаймні, до 30% або, принаймні, до 35%. [Патент США №6153234] свідчить, що для багатьох інгаляторів відомого рівня техніки, пропорція активного інгредієнта (частинок), які

проникають в нижні частини легенів, складає тільки близько 10% від вдихуваної кількості активного інгредієнта. Крім того, в [нерозглянутій патентній публікації Японії №2001-151673] вказується, що кількість порошкового препарату при вдиханні, що досягає легенів (пропорція, що досягає легенів) звичайно становить 10% від лікарського засобу, що вміщений в препараті. Отже, цінність порошкової інгаляційної системи полягає в тому, що за допомогою неї можна досягнути більш високу пропорцію ефективних частинок (тонкодисперсну фракцію), в порівнянні з порошковими інгаляційними пристроями відомого рівня техніки.

Відповідно до ліофілізованої композиції і порошкового інгалятора струминного типу згідно з даним винаходом, ліофілізована композиція може бути перетворена в тонкодисперсні частинки тільки за допомогою уприскування повітря в місткість з каналу для повітря за допомогою пристрою для подачі стисненого повітря, і, таким чином, застосовуючи незначний повітряний вплив на ліофілізовану композицію. Таким чином, перетворення в тонкодисперсні частинки може здійснюватися під час використання порошкового інгалятора, що має просту конструкцію і, крім того, він простий в звертанні. Крім того, оскільки порошковий інгалятор має просту конструкцію, його можна виготовляти з низькою собівартістю, і, отже, можливе широке поширення.

Крім того, відповідно до порошкового інгалятора струминного типу шляхом регулювання швидкості стиснення пристрою подачі повітря під тиском такого, як сильфонний корпус, всмоктувана кількість аерозолі (порошкового препарату) можна регулювати відповідно до дихальної здатності користувача. Крім того, використовуючи єдину голчасту частину, операція по проколюванню стопора місткості голчастою частиною стає простішою.

Крім того, відповідно до порошкового інгалятора типу мимовільного вдихання, ліофілізована композиція може бути перетворена в аерозоль (перетворена в тонкодисперсні частинки) за допомогою повітряного впливу, що створюється тиском, який утворюється при вдиханні користувачем, і, отже, перетворення в тонкодисперсні частинки і подача ліофілізованої композиції в легені можуть здійснюватися одночасно з вдиханням користувача, і, таким чином, можна чекати, що лікарський засіб буде прийматися в стабільній кількості без втрат. Крім того, не потрібна окрема спеціальна операція по перетворенню в аерозоль (перетворення в тонкодисперсні частинки), і, звідси, зручність в користуванні. Крім того, що стосується струминного типу, внаслідок використання єдиної голчастої частини, операція по проколюванню пружного стопора місткості голчастою частиною для отримання отвору стає простішою.

Відповідно до порошкового інгалятора згідно з даним винаходом, за допомогою проколювання стопора місткості кінцем голчастої частини, що включає всмоктуючий канал і канал подачі повітря, і, потім, всмоктування повітря в місткість з всмоктуючого отвору внаслідок тиску, виникаючого при вдиханні користувача (хворого), повітря надходить в місткість з каналу подачі повітря голчастої частини, таким чином, використовуючи повітряний вплив на ліофілізовану композицію, і ліофілізована композиція, яка перетворена в порошок, може висмоктуватися з місткості.

Крім того, відносно порошкового інгалятора згідно з даним винаходом, розкритого, зокрема, як четвертий варіант здійснення, показані нижченаведені результати.

При спробі використати ефективний повітряний вплив на ліофілізовану композицію і всмоктати порошок ліофілізовану композицію з місткості, яка була перетворена в тонкодисперсні частинки, площі поперечних перерізів всмоктуючого каналу і каналу подачі повітря повинні бути великими, і, отже, діаметр голчастої частини повинен бути великим.

Однак, відносно протикання голчастої частини, що має великий діаметр, через стопор, стає необхідним міцно втримувати місткість і в такому положенні переміщувати місткість у напрямі до кінця голки без відхилення від осі голчастої частини, і притискувати стопор до голчастої частини з великим зусиллям.

Як описувалося вище, порошковий інгалятор згідно з даним винаходом, таким чином, має затискну частину, яка закріплює місткість, що направляє частину затискної частини і виконавчу затискну частину, що включає пристрій і виконавчий елемент, який приводить в дію пристрій. Отже, за допомогою закріплення місткості за допомогою затискної частини, переміщення місткості вздовж осі голчастої частини по направляючій частині до кінця голки і приведення в дію виконавчого елемента, стає, таким чином, можливим проткнути голчасту частину через стопор місткості, за допомогою відносно невеликого зусилля.

Таким чином, відповідно до порошкового інгалятора згідно з даним винаходом стопор місткості можна проколоти голчастою частиною легко і надійно.

Крім того, якщо прийнята будова, в якій корпус сформований в трубчастій формі, всмоктуючий отвір сформований на кінці корпусу, камера для місткості сформована в корпусі, голчата частина розташована в корпусі таким чином, що кінець голки направлений до камери корпусу, впускний отвір для подачі зовнішнього повітря, що сполучається з каналом подачі повітря голчастої частини, передбачений в стінці корпусу, і затискна частина переміщається уперед і назад в осьовому напрямі камери корпусу за допомогою виконавчої затискної частини, тоді порошковий інгалятор може бути виконаний в формі олівця, який легко використати і зручно носити.

Крім того, якщо будова виконана таким чином, що корпус сформований з основного корпусу, що включає отвір для зняття/вставки місткості в положенні, в якому затискна частина переміщена назад, і кришку для отвору зняття/вставки, яка сполучена з основним корпусом за допомогою шарніра, виконавча затискна частина включає пристрій, який переміщує затискну частину уперед, коли на кришку натискають і закривають отвір для зняття/вставки, і переміщує затискну частину назад, коли кришку підіймають і відкривають отвір для зняття/вставки, і кришка використовується як виконавчий елемент пристрою, тоді собівартість пристрою виконавчої затискної частини може бути знижена. Крім того, отвір для зняття/вставки для місткості може закриватися одночасно з проколюванням стопора місткості кінцем голчастої частини, і, отже, експлуатація спрощується.

Формула винаходу

1. Ліофілізована композиція для черезлегенового введення, яку приготували за допомогою ліофілізації рідкої композиції, що містить інгредієнти в нерозчиненій формі, яка має наступні властивості (i)-(iii):

(i) непорошкоподібна форма у вигляді кеку,

(ii) індекс дезінтеграції 0,05 або вище, і

(iii) перетворюється в тонкодисперсні частинки зі середнім діаметром 10 мкм або менше, або фракцію тонкодисперсних частинок в кількості 10 % або більше при отриманні повітряного впливу з швидкістю повітря принаймні 1 м/сек. і витратою повітря принаймні 17 мл/сек.

2. Ліофілізована композиція за п. 1, яка містить як активний інгредієнт лікарський засіб з високою молекулярною масою.

3. Спосіб виробництва порошкоподібного препарату для черезлегенового введення, що включає:

подачу повітря в місткість для здійснення повітряного впливу на ліофілізовану композицію з швидкістю повітря принаймні 1 м/сек. і витратою повітря принаймні 17 мл/сек., з використанням пристрою, що здійснює вказаний повітряний вплив на ліофілізовану композицію, яка знаходиться в місткості,

перетворюючи, таким чином, вказану ліофілізовану композицію в тонкодисперсні частинки зі середнім діаметром (середній масовий аеродинамічний діаметр) 10 мкм або менше, або фракцію тонкодисперсних частинок в кількості 10 % або більше;

причому ліофілізована композиція, зготована за допомогою ліофілізації рідкої композиції, що містить інгредієнти в нерозчиненій формі, має наступні властивості:

(i) непорошкоподібна форма у вигляді кеку,

(ii) індекс дезінтеграції 0,05 або більше і

(iii) при отриманні повітряного впливу перетворюється в тонкодисперсні частинки зі середнім діаметром 10 мкм або менше, або фракцію тонкодисперсних частинок в кількості 10 % або більше.

4. Спосіб виробництва порошкоподібного препарату для черезлегенового введення за п. 3, відповідно до якого ліофілізована композиція містить як активний інгредієнт лікарський засіб з високою молекулярною масою.

5. Спосіб виробництва порошкоподібного препарату для черезлегенового введення за п. 3, що включає перетворення ліофілізованої композиції в тонкодисперсні частинки з використанням як пристрою порошкового інгалятора, охарактеризованого в (А) або (В):

(А) порошковий інгалятор для черезлегенового введення, що являє собою пристрій, який використовується для перетворення ліофілізованої композиції в непорошкоподібній формі, вміщений в місткість, в тонкодисперсні частинки, і введення отриманих тонкодисперсних частинок користувачеві за допомогою інгаляції,

що містить голчасту частину, яка має канал струминної подачі повітря, голчасту частину, яка містить випускний канал, елемент подачі стисненого повітря, що подає повітря в канал струминної подачі повітря вказаної голчастої частини, і інгаляційний отвір, який сполучається з випускним каналом вказаної голчастої частини,

який відрізняється тим, що стопор, який герметизує вказану місткість, проколюється вказаними голчатими частинами, з'єднуючи, таким чином, канал струминної подачі повітря і випускний канал з внутрішньою частиною вказаної місткості, і повітря подається у вказану місткість через вказаний канал струминної подачі повітря за допомогою вказаного елемента подачі стисненого повітря, перетворюючи, таким чином, вказану ліофілізовану композицію в тонкодисперсні частинки за допомогою впливу повітря, що подається, і випускаючи отримані тонкодисперсні частинки з інгаляційного отвору через вказаний випускний канал, або

(В) порошковий інгалятор для черезлегенового введення, який являє собою пристрій, що використовується для перетворення ліофілізованої композиції, вміщеної в непорошкоподібній формі в місткість, в тонкодисперсні частинки, і введення отриманих тонкодисперсних частинок користувачеві за допомогою інгаляції,

що містить голчасту частину, яка має всмоктуючий канал, голчасту частину, яка має канал подачі повітря, і інгаляційний отвір, який сполучається з вказаним всмоктуючим каналом, який відрізняється тим, що в положенні, в якому стопор, ізолюючий вказану місткість, проколюється вказаними голчатими частинами за допомогою тиску,

виникаючого при вдиханні користувачем, повітря у вказаній місткості вдихається з вказаного інгаляційного отвору, і одночасно зовнішнє повітря надходить у вказану місткість при негативному тиску через вказаний канал подачі повітря, і в результаті вказана ліофілізована композиція перетворюється в тонкодисперсні частинки за допомогою впливу повітря, що надходить, і отримані тонкодисперсні частинки випускаються з інгаляційного отвору через вказаний всмоктуючий канал.

6. Порошкова інгаляційна система для черезлегенового введення, в якій використовується поєднання:

(1) місткості, що містить ліофілізовану композицію, зготовану за допомогою ліофілізації рідкої композиції, що містить інгредієнти в нерозчиненій формі, і що має:

(i) непорошкоподібну форму у вигляді кеку,

(ii) індекс дезінтеграції 0,05 або вище, і

(iii) що має властивість перетворюватися в тонкодисперсні частинки зі середнім діаметром (середній масовий аеродинамічний діаметр) 10 мкм або менше, або фракцію тонкодисперсних частинок в кількості 10 % або більше при отриманні повітряного впливу з швидкістю повітря принаймні 1 м/сек. і витратою повітря принаймні 17 мл/сек.; і

(2) пристрою, що містить елемент, який здійснює вказаний повітряний вплив на ліофілізовану композицію у вказаній місткості, і елемент для випуску порошкоподібної ліофілізованої композиції, перетвореній в тонкодисперсні частинки.

7. Порошкова інгаляційна система для черезлегеневого введення за п. 6, в якій місткість і пристрій використовуються в поєднанні під час інгаляції.

8. Порошкова інгаляційна система для черезлегеневого введення за п. 6, в якій ліофілізована композиція містить як активний інгредієнт лікарський засіб з високою молекулярною масою.

9. Порошкова інгаляційна система для черезлегеневого введення за п. 6, в якій пристрій являє собою:

А) порошковий інгалятор для черезлегеневого введення, який являє собою пристрій, що використовується для перетворення ліофілізованої композиції, вміщеної в непорошкоподібній формі в місткість, в тонкодисперсні частинки, і введення отриманих тонкодисперсних частинок користувачеві за допомогою інгаляції, що містить голчасту частину, яка має канал струминної подачі повітря, голчасту частину, яка має випускний канал, елемент подачі стисненого повітря, що подає повітря в канал струминної подачі повітря вказаної голчатої частини і інгаляційний отвір, який сполучається з випускним каналом вказаної голчатої частини, який відрізняється тим, що стопор, який герметизує вказану місткість, проколюється вказаними голчатими частинами, з'єднуючи, таким чином, канал струминної подачі повітря і випускний канал з внутрішньою частиною вказаної місткості, і повітря подається у вказану місткість через вказаний канал струминної подачі повітря за допомогою вказаного елемента подачі стисненого повітря, перетворюючи, таким чином, вказану ліофілізовану композицію в тонкодисперсні частинки за допомогою впливу повітря, що подається, і випускаючи отримані тонкодисперсні частинки з інгаляційного отвору через вказаний випускний канал, або

В) порошковий інгалятор для черезлегеневого введення, який являє собою пристрій, що використовується для перетворення ліофілізованої композиції, вміщеної в місткість в непорошкоподібній формі, в тонкодисперсні частинки, і введення отриманих тонкодисперсних частинок користувачеві за допомогою інгаляції, що містить голчасту частину, яка має всмоктуючий канал, голчасту частину, яка має канал подачі повітря і інгаляційний отвір, який сполучається з вказаним всмоктуючим каналом,

який відрізняється тим, що в положенні, в якому стопор, ізолюючий вказану місткість, проколюється вказаними голчатими частинами за допомогою тиску, виникаючого при вдиханні користувачем, повітря у вказаній місткості вдихається з вказаного інгаляційного отвору, і одночасно зовнішнє повітря надходить у вказану місткість при негативному тиску через вказаний канал подачі повітря, і в результаті вказана ліофілізована композиція перетворюється в тонкодисперсні частинки за допомогою впливу повітря, що надходить, і отримані тонкодисперсні частинки випускаються з інгаляційного отвору через вказаний всмоктуючий канал.

10. Спосіб черезлегеневого введення, що включає:

перетворення ліофілізованої композиції в тонкодисперсні частинки зі середнім діаметром 10мкм або менше, або фракцію тонкодисперсних частинок в кількості 10 % або більше за допомогою здійснення повітряного впливу

з швидкістю повітря принаймні 1 м/сек. і витратою повітря принаймні 17 мл/сек. на ліофілізовану композицію під час використання, і

введення отриманого тонкодисперсного порошку користувачеві за допомогою інгаляції;

при цьому ліофілізована композиція, приготована за допомогою ліофілізації рідкої композиції, що містить інгредієнти в нерозчиненій формі, має наступні властивості:

(i) непорошкоподібна форма у вигляді кеку,

(ii) індекс дезінтеграції 0,05 або більше і

(iii) перетворюється в тонкодисперсні частинки зі середнім діаметром 10 мкм або менше, або фракцією тонкодисперсних частинок в кількості 10 % або більше при отриманні повітряного впливу.

11. Спосіб черезлегеневого введення за п. 10, відповідно до якого ліофілізовану композицію вміщують в місткість і тонкодисперсний порошок отримують за допомогою пристрою, який містить елемент, що здійснює повітряний вплив на ліофілізовану композицію, вміщену в місткість, і елемент для випуску отриманої порошкоподібної тонкодисперсної ліофілізованої композиції з місткості.

12. Спосіб черезлегеневого введення за п. 10, відповідно до якого ліофілізована композиція містить як активний інгредієнт лікарський засіб з високою молекулярною масою.

13. Спосіб черезлегеневого введення за п. 11, в якому як пристрій використовується порошковий інгалятор, описаний в (А) або (В):

(А) порошковий інгалятор для черезлегеневого введення, який являє собою пристрій, що використовується для перетворення ліофілізованої композиції, вміщеної в місткість в непорошкоподібній формі, в тонкодисперсні частинки, і введення отриманих тонкодисперсних частинок користувачеві за допомогою інгаляції, що містить голчасту частину, яка має канал струминної подачі повітря, голчасту частину, яка має випускний канал, елемент подачі стисненого повітря, що подає повітря в канал струминної подачі повітря вказаної голчатої частини і інгаляційний отвір, який сполучається з випускним каналом вказаної голчатої частини, який відрізняється тим, що стопор, що герметизує вказану місткість, проколюється вказаними голчатими частинами, з'єднуючи, таким чином, канал струминної подачі повітря і випускний канал з внутрішньою частиною вказаної місткості, і повітря подається у вказану місткість через вказаний канал струминної подачі повітря за допомогою вказаного елемента подачі стисненого повітря, перетворюючи, таким чином, вказану ліофілізовану композицію в тонкодисперсні частинки за допомогою впливу повітря, що подається, і випускаючи отримані тонкодисперсні частинки з інгаляційного отвору через вказаний випускний канал, або

(В) порошковий інгалятор для черезлегеневого введення, який являє собою пристрій, що використовується

для перетворення ліофілізованої композиції, вміщеної в непорошкоподібній формі в місткість, в тонкодисперсні частинки, і введення отриманих тонкодисперсних частинок користувачеві за допомогою інгаляції, що містить голчасту частину, яка має всмоктуючий канал, голчасту частину, яка має канал подачі повітря і інгаляційний отвір, що сполучається з вказаним всмоктуючим каналом, який відрізняється тим, що в положенні, в якому стопор, ізолюючий вказану місткість, проколюється вказаними голчастими частинами за допомогою тиску, виникаючого при вдиханні користувачем, повітря у вказаній місткості вдихається з вказаного інгаляційного отвору, і одночасно зовнішнє повітря надходить у вказану місткість при негативному тиску через вказаний канал подачі повітря, і в результаті вказана ліофілізована композиція перетворюється в тонкодисперсні частинки за допомогою впливу повітря, що надходить, і отримані тонкодисперсні частинки випускаються з інгаляційного отвору через вказаний всмоктуючий канал.

14. Застосування ліофілізованої композиції для черезлегеневого введення за допомогою інгаляції, вказана ліофілізована композиція приготована за допомогою ліофілізації рідкої композиції, що містить інгредієнти в нерозчиненій формі, і має наступні властивості:

(i) непорошкоподібна форма у вигляді кеку, (ii) індекс дезінтеграції 0,05 або вище, і (iii) перетворюється в тонкодисперсні частинки зі середнім діаметром 10 мкм або менше, або фракцію тонкодисперсних частинок в кількості 10 % або більше при отриманні повітряного впливу з швидкістю повітря принаймні 1 м/сек. і витратою повітря принаймні 17 мл/сек., і використовується за допомогою перетворення в тонкодисперсні частинки з вказаним середнім діаметром частинок або вказану фракцію тонкодисперсних частинок.

15. Застосування ліофілізованої композиції для черезлегеневого введення за п. 14, відповідно до якого ліофілізовану композицію вміщують в місткість, і тонкодисперсні частинки отримують за допомогою пристрою, який містить елемент, що здійснює повітряний вплив на ліофілізовану композицію в місткості, і елемент для випуску отриманої порошкоподібної тонкодисперсної ліофілізованої композиції з місткості.

16. Застосування ліофілізованої композиції для черезлегеневого введення за п. 14, відповідно до якого ліофілізована композиція містить як активний інгредієнт лікарський засіб з високою молекулярною масою.

17. Застосування ліофілізованої композиції для виробництва порошкоподібного препарату для черезлегеневого введення за допомогою інгаляції,

при цьому ліофілізована композиція має наступні властивості:

(i) зготована за допомогою ліофілізації рідкої композиції, що містить інгредієнти в нерозчиненій формі, (ii) непорошкоподібна форма у вигляді кеку, (iii) індекс дезінтеграції 0,05 або вище і

(iv) перетворюється в тонкодисперсні частинки зі середнім діаметром 10 мкм або менше, або фракцію тонкодисперсних частинок в кількості 10 % або більше при отриманні повітряного впливу з швидкістю повітря принаймні 1 м/сек. і витратою повітря принаймні 17 мл/сек.,

і використовується за допомогою перетворення в тонкодисперсні частинки з вказаним середнім діаметром частинок або вказану фракцію тонкодисперсних частинок під час використання.

18. Застосування ліофілізованої композиції для виробництва порошкоподібного препарату для черезлегеневого введення за допомогою інгаляції за п.17, відповідно до якого ліофілізована композиція містить як активний інгредієнт лікарський засіб з високою молекулярною масою.

19. Застосування ліофілізованої композиції для виробництва порошкового препарату для черезлегеневого введення за п. 17, відповідно до якого ліофілізовану композицію вміщують в місткість і тонкодисперсні частинки отримують за допомогою пристрою, який містить елемент, що здійснює заданий повітряний вплив на ліофілізовану композицію, вміщену в місткість, і елемент для випуску отриманої порошкоподібної тонкодисперсної ліофілізованої композиції з місткості.

20. Застосування рідкої композиції, що містить інгредієнти в нерозчиненій формі, для виробництва ліофілізованої композиції, яка використовується для виробництва порошкоподібного препарату для черезлегеневого введення і має наступні властивості:

(i) непорошкоподібна форма у вигляді кеку, (ii) індекс дезінтеграції 0,05 або вище і

(iii) перетворюється в тонкодисперсні частинки зі середнім діаметром 10 мкм або менше, або фракцію тонкодисперсних частинок в кількості 10 % або більше при отриманні повітряного впливу з швидкістю повітря принаймні 1 м/сек. і витратою повітря принаймні 17 мл/сек., і використовується за допомогою перетворення в тонкодисперсні частинки з вказаним середнім діаметром частинок або вказану фракцію тонкодисперсних частинок під час використання.

21. Застосування рідкої композиції, що містить інгредієнти в нерозчиненій формі за п. 20, відповідно до якого ліофілізована композиція містить як активний інгредієнт лікарський засіб з високою молекулярною масою.

22. Застосування рідкої композиції, що містить інгредієнти в нерозчиненій формі за п. 20, відповідно до якого ліофілізована композиція вміщена в місткість і тонкодисперсні частинки отримують за допомогою пристрою, який містить елемент для здійснення заданого повітряного впливу на ліофілізовану композицію, вміщену в місткість, і елемент для випуску отриманої порошкоподібної тонкодисперсної ліофілізованої композиції з місткості.

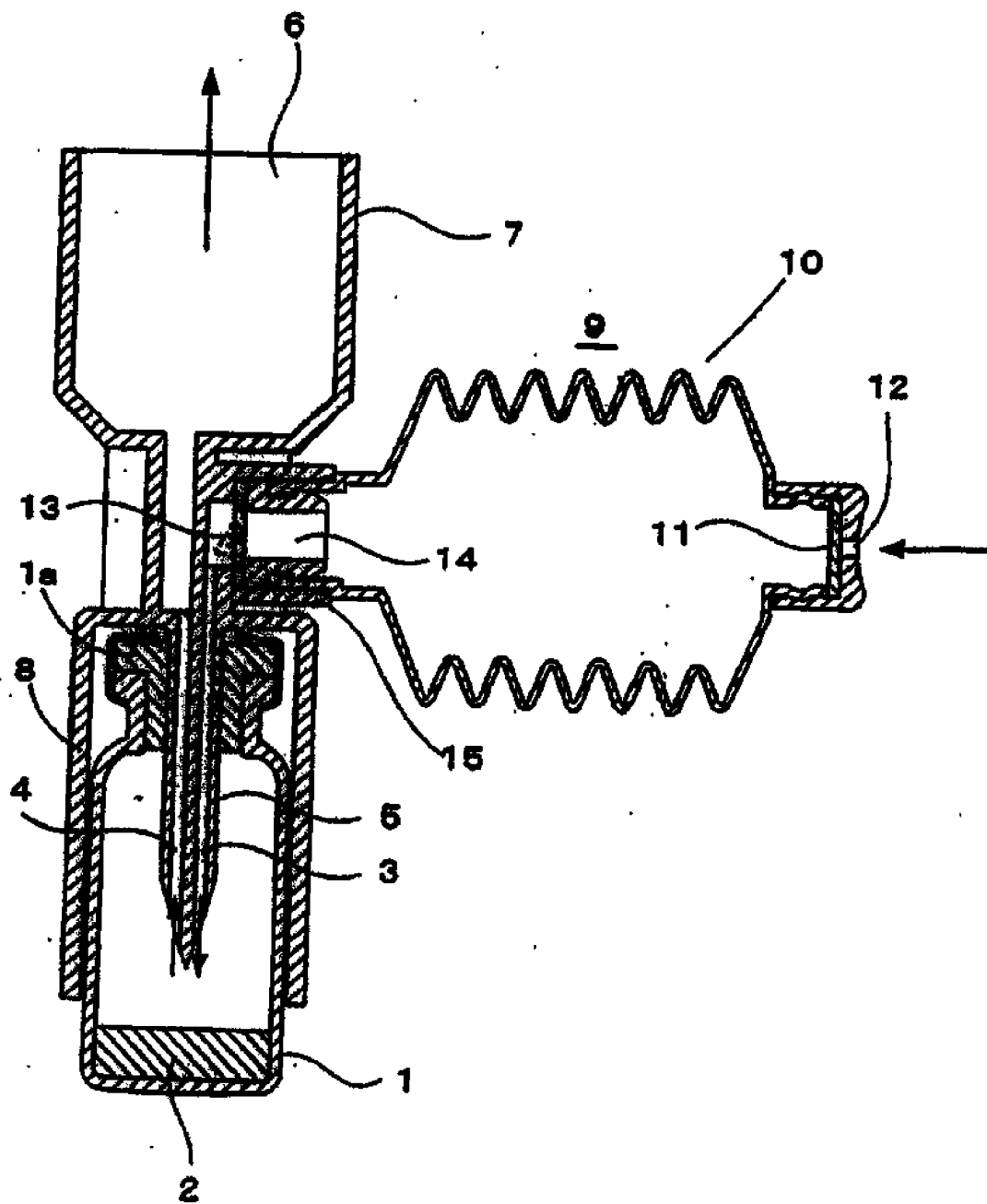


Fig. 1

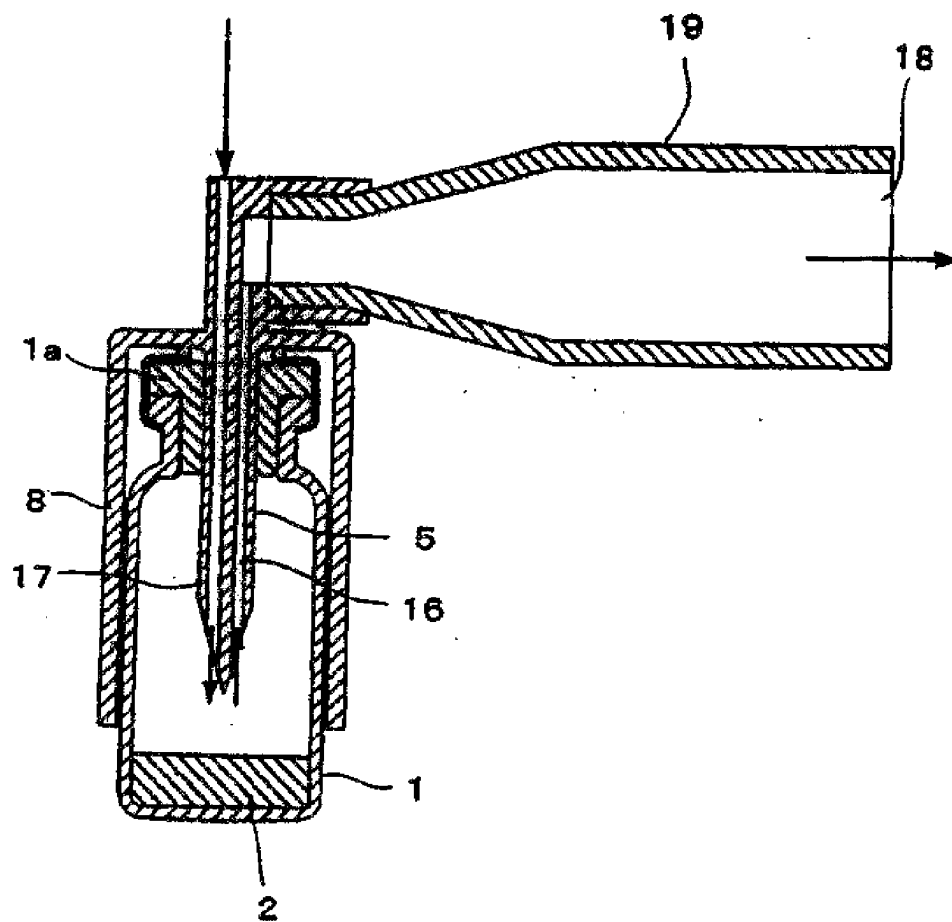


Fig. 2

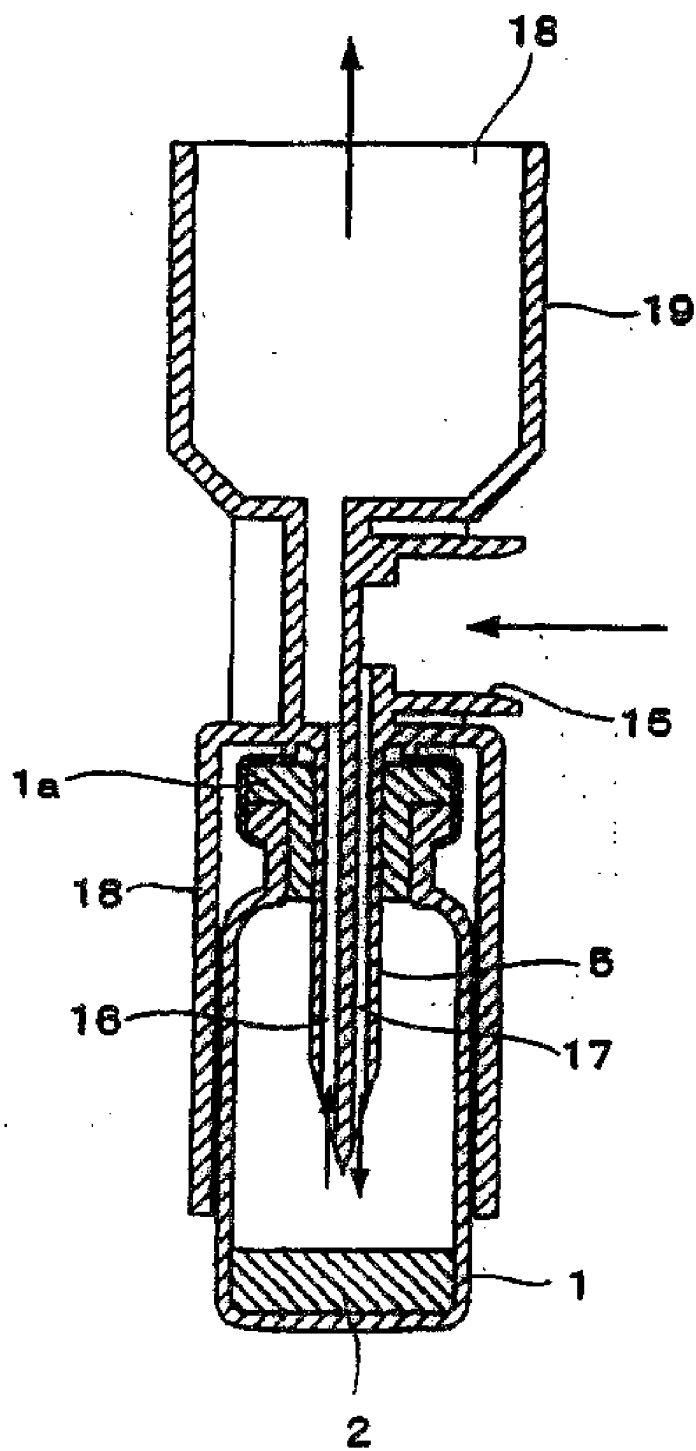


Fig. 3

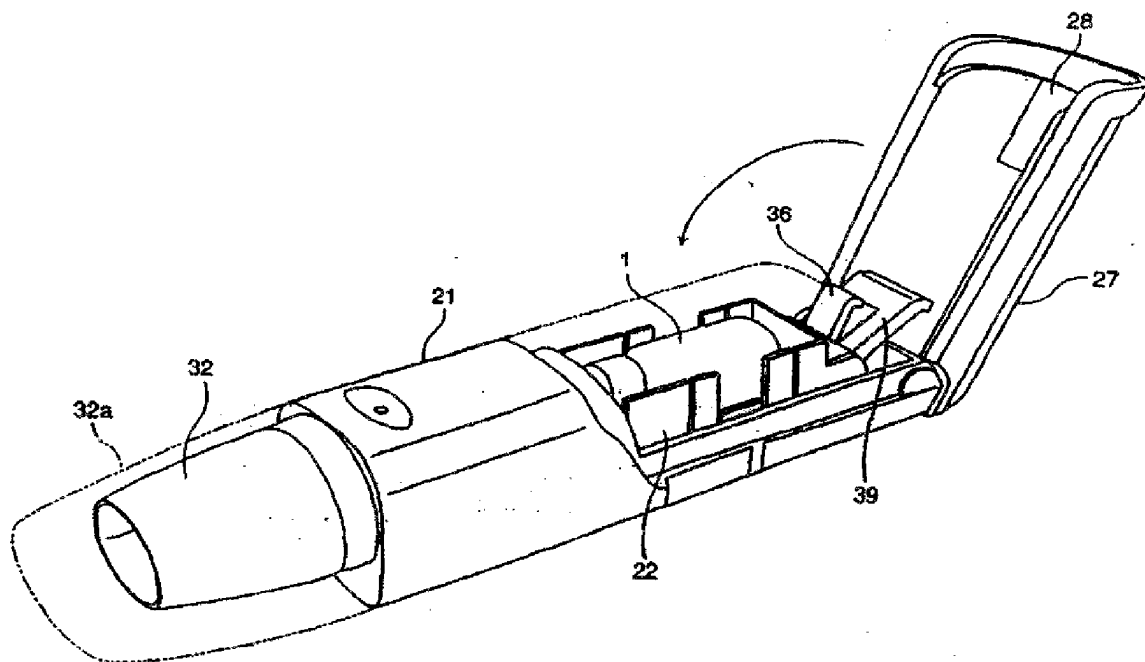


Fig. 4

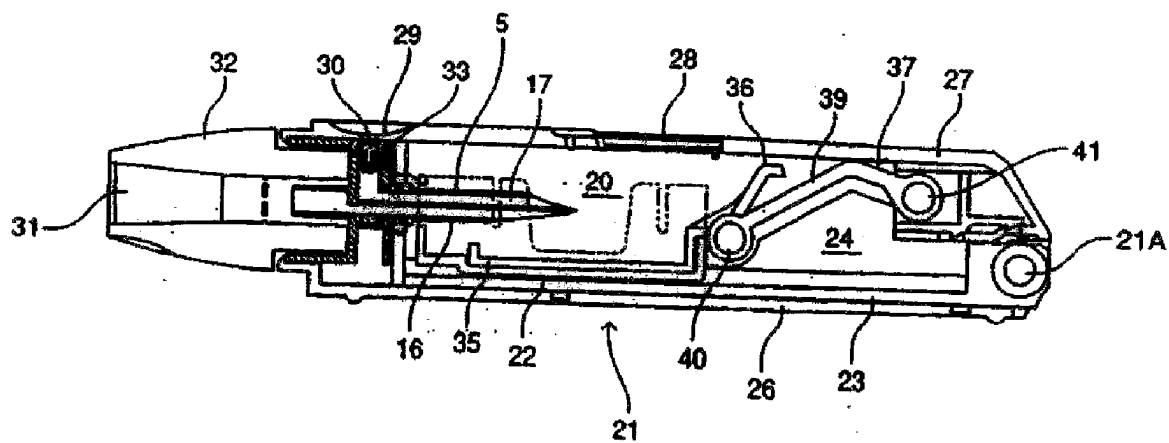


Fig. 5

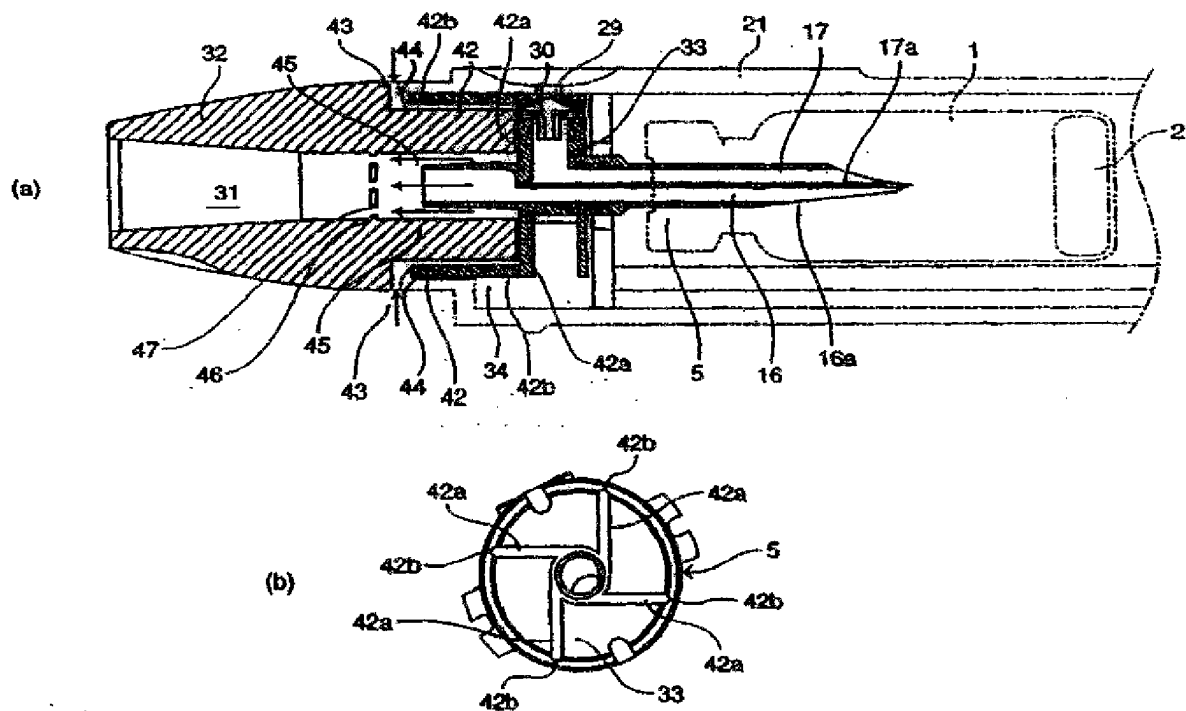


Fig. 6

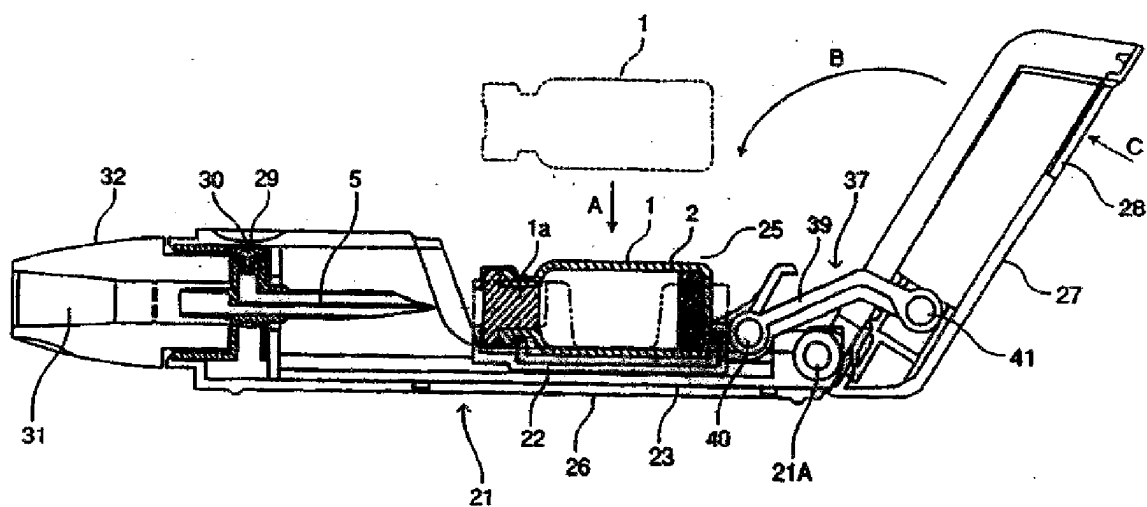


Fig. 7

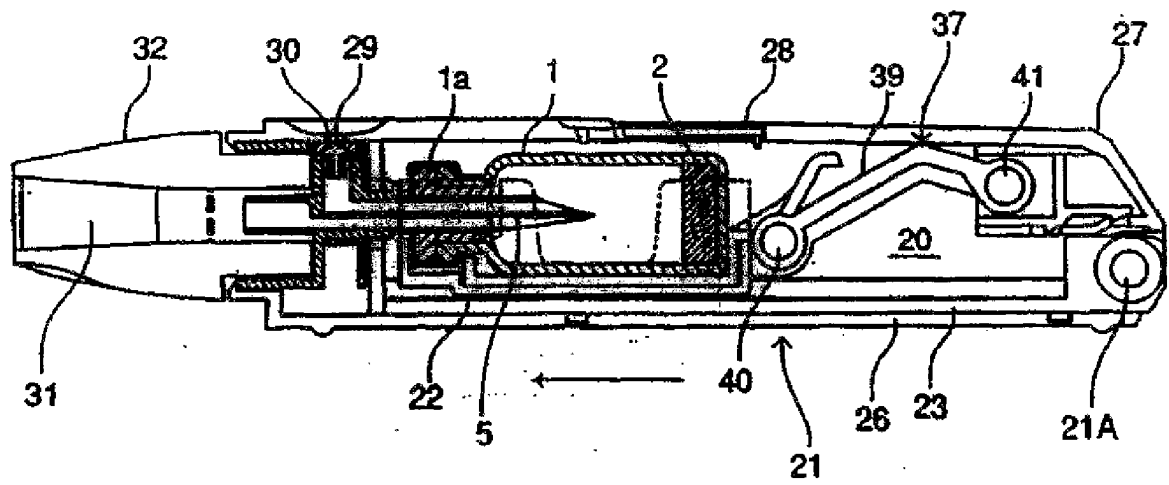


Fig. 8

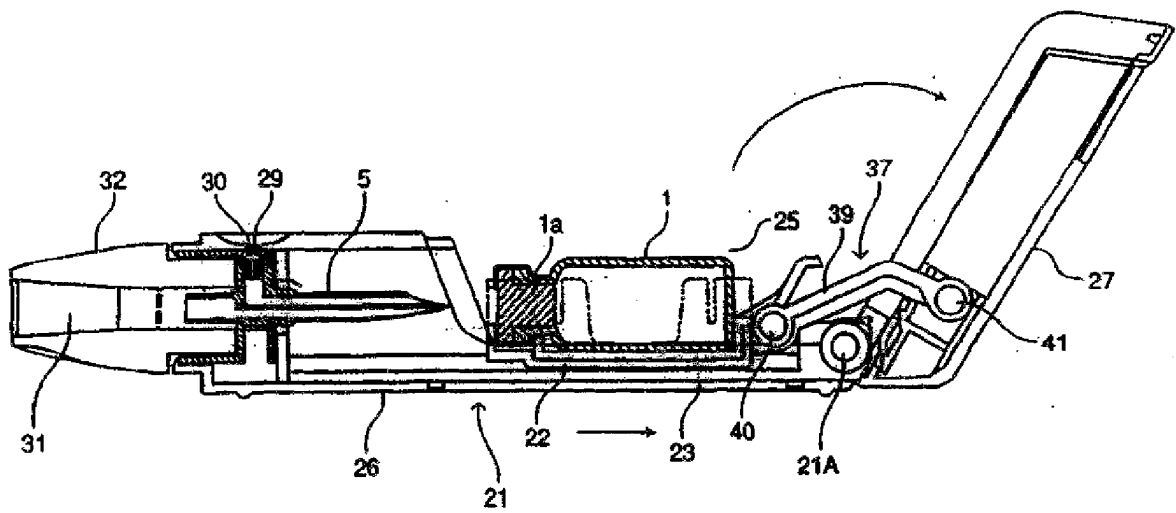


Fig. 9

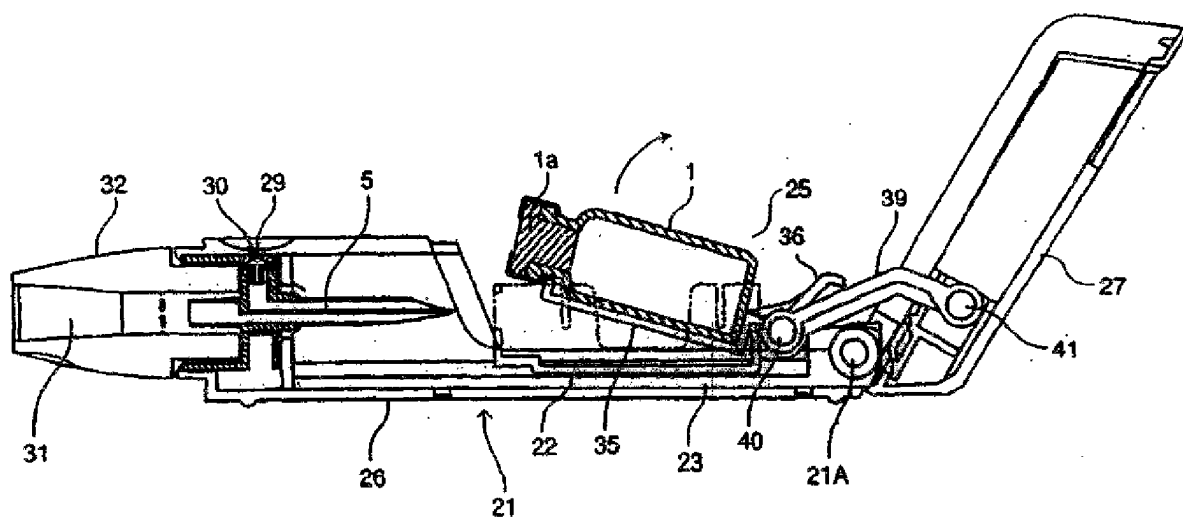


Fig. 10

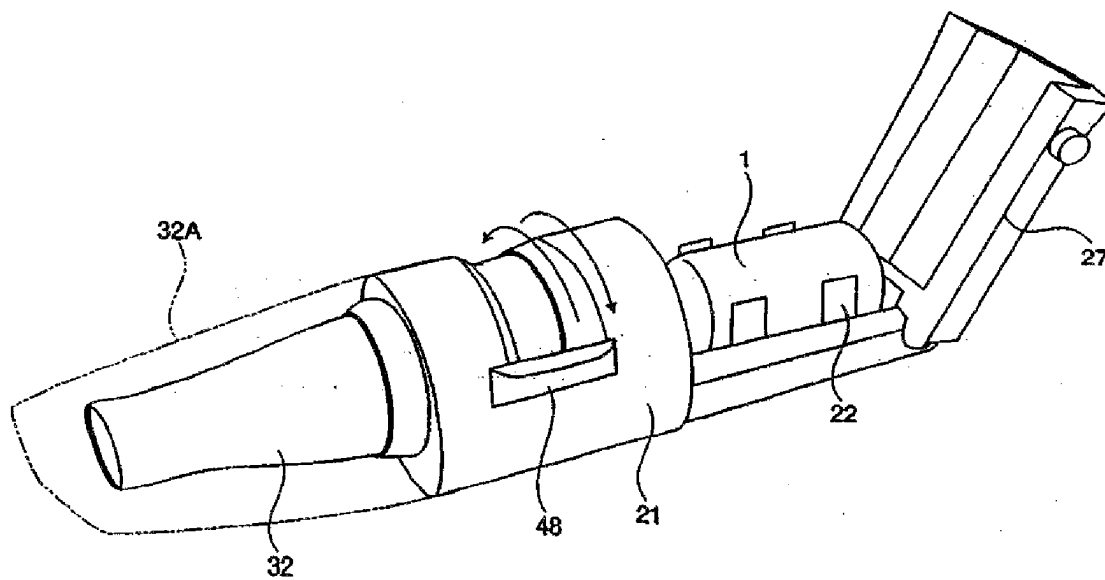


Fig. 11

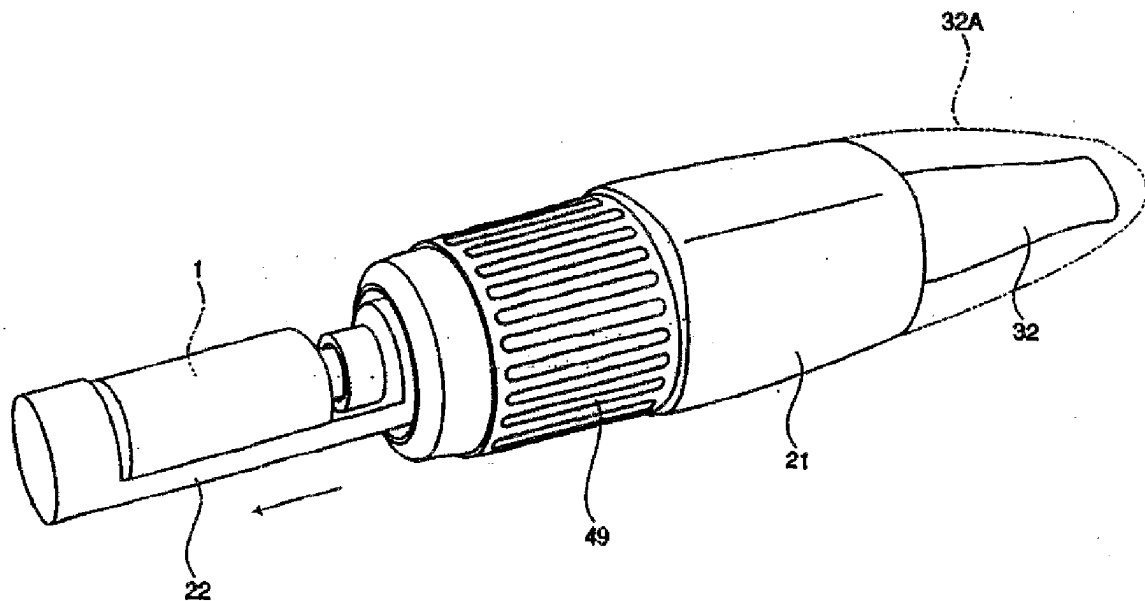


Fig. 12

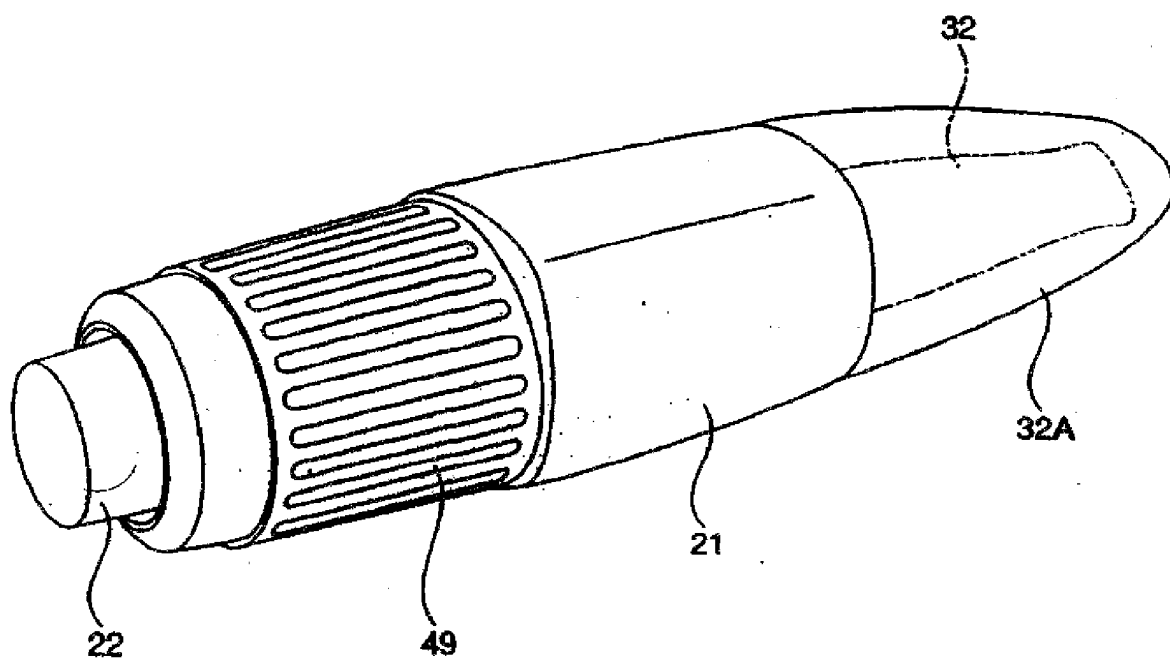


Fig. 13

Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2008, N 21, 25.12.2008. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.