

PATENTOVÝ SPIS

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

- (21) Číslo přihlášky: **1998-3599**
(22) Přihlášeno: **07.05.1997**
(30) Právo přednosti: **08.05.1996 US 1996/644681**
(40) Zveřejněno: **17.03.1999**
(**Věstník č. 3/1999**)
(47) Uděleno: **20.07.2005**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **14.09.2005**
(**Věstník č. 9/2005**)
(86) PCT číslo: **PCT/US1997/007779**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 1997/041833**

(11) Číslo dokumentu:

295 644

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl. 7

A 61 K 9/12
A 61 K 9/14
A 61 K 9/48
A 61 K 38/00
A 61 K 38/28

- (73) Majitel patentu:
NEKTAR THERAPEUTICS, San Carlos, CA, US
(72) Původce:
Platz Robert M., Half Moon Bay, CA, US
Brewer Thomas K., Walnut Creek, CA, US
Boardman Terence D., Palo Alto, CA, US
(74) Zástupce:
PATENTSERVIS PRAHA a.s., Jivenská 1, Praha 4,
14000

- (54) Název vynálezu:
Způsob výroby dispergovatelných suchých
prášků biologických makromolekul a
farmaceutický prostředek s jejich obsahem

- (57) Anotace:
Způsob výroby dispergovatelných suchých prášků biologických makromolekul spočívající v tom, že se připraví odpařitelné kapalné médium, které obsahuje předem stanovenou koncentraci makromolekuly a excipientů, atomizuje kapalné médium za předem stanovených podmínek atomizování pro vytvoření kapiček, vysušují kapičky v proudě ohřátého plynu za podmínek sušení vybraných pro vytvoření dispergovatelných částic kompozitního materiálu obsahujícího biologické makromolekuly, přičemž uvedené podmínky atomizování v kombinaci s podmínkami sušení jsou účinné k výrobě částic, majících vrščitost alespoň 2,0, měřeno propustností vzduchu, obsah vlhkosti pod 10 % hmotn. a velikost částic nižší než 10 µm a částice zachycují, a farmaceutický prostředek obsahující dispergovatelný suchý prášek biologických makromolekul.

CZ 295644 B6

Způsob výroby dispergovatelných suchých prášků biologických makromolekul a farmaceutický prostředek s jejich obsahem

Oblast techniky

5

Předložený vynález se týká způsobu výroby dispergovatelných suchých prášků biologických makromolekul, izolace těchto makromolekul ve vysokých výtěžcích, a farmaceutického prostředku obsahujícího dispergovatelný suchý prášek biologických makromolekul.

10

Dosavadní stav techniky

15

Léta jsou některé léčivé prostředky prodávány v prostředcích, které jsou vhodné pro výrobu disperzí léčivých látek pro orální inhalaci (pulmonální podávání) pro léčení různých stavů lidí. Takové prostředky pro pulmonální podávání léčivých látek jsou určeny pro podávání disperze léčivé látky inhalací pacientem tak, aby účinná léčivá látka v disperzi mohla dosáhnout plic. Bylo zjištěno, že některé léčivé látky podávané do plic se snadno absorbují v alveolární oblasti přímo do krevního oběhu. Pulmonální podávání je zvláště slibné pro podávání makromolekul (proteinů, polypeptidů, polysacharidů s vysokou molekulovou hmotností a nukleových kyselin), které se obtížně podávají jinými cestami podávání. Toto pulmonální podávání může být účinné jako pro

20

systémové podávání, tak prolokalizované podávání pro léčení onemocnění v plicích.

25

Pulmonálního podávání léčivé látky může být dosaženo různými způsoby, včetně kapalných zmlžovačů, dávkovacích inhalátorů na bázi měření aerosolu (MDI) a zařízení pro dispergování suchého prášku. MDI na bázi aerosolů ztrácejí svoji výhodu, protože se spoléhají na použití chlorfluoruhlovodíků (CFC), které jsou zakazovány kvůli jejich nepříznivému účinku na ozonovou vrstvu. Zařízení dispergující suché prášky, které se nespolehají na CFC aerosolovou techniku, jsou slibné pro podávání léčivých látek, které mohou být snadno formulovány jako suché prášky. Mnohé další labilní makromolekuly mohou být stabilně skladovány jako lyofilizované prášky nebo jako prášky vysušené rozprašováním samy nebo v kombinaci s vhodnými nosiči prášků.

30

35

Schopnost podávat farmaceutické prostředky jako suché prášky je však v některých směrech problematická. Dávkování mnoha farmaceutických prostředků je často rozhodující, takže je žádoucí, aby systémy pro podávání suchých prášků byly schopny přesně, precizně a spolehlivě podávat zamýšlené množství léčivé látky. Navíc jsou mnohé farmaceutické prostředky značně drahé. Rozhodující je tedy schopnost efektivně formulovat, zpracovávat, zabalit a podávat suché prášky s minimální ztrátou léčivé látky. I když permeabilita přírodních makromolekul do plic je dobře známa, kombinovaná neúčinnost způsobů výroby makromolekul a podávání makromolekul vede k omezenému komerčnímu použití suchých makromolekulárních prášků pro pulmonální podávání.

40

45

50

Zvláště slibný přístup pro pulmonální podávání léčivých látek jako suchých prášků používá zařízení s ručním ovládáním ruční pumpičkou, které poskytuje zdroj stlačeného plynu. Stlačený plyn se přerušene uvolňuje zařízením pro dispergování prášku, jako je Venturiho tryska, a dispergovaný prášek je dostupný pro inhalaci pacientem. I když jsou tato ručně ovládaná zařízení v mnoha směrech výhodná, v četných jiných směrech jsou problematická. Částice, které se podávají, jsou obvykle menší než 5 μm , což způsobuje, že zacházení s nimi a jejich dispergování jsou obtížnější než je tomu u větších částic. Tyto problémy se zhoršují relativně malými objemy stlačeného plynu, který je dostupný u ručně ovládaných pumpiček. Zvláště Venturiho zařízení pro dispergování jsou nevhodná kvůli obtížnému dispergování prášků, jestliže jsou u ručních pumpiček dostupné jenom malé objemy stlačeného plynu. Jiným požadavkem na ručně ovládaná a další zařízení pro podávání prášků je účinnost. Zařízení s vysokou účinností podávání léčivé látky pacientovi s optimální velikostí distribuce pro pulmonální podávání je podstatné pro komerčně použitelný výrobek. Konvenční způsoby pro podávání léčivého prostředku nemají účinnost podávání vyžadovanou pro komerční využití. Schopnost dosáhnout jak adekvátní disperze, tak

malý objem disperze je významnou technickou výzvou, která vyžaduje, aby každá jednotková dávka práškovaného prostředku byla okamžitě a snadno dispergovatelná.

Způsob sušení rozprašováním je konvenční jednotková operace pro chemické zpracování používaná pro výrobu sypkých pevných látek z různých kapalných a kašovitých výchozích materiálů. Použití sušení rozprašováním pro výrobu farmaceutických prostředků ve formě suchých prášků je známo, ale obvykle je omezeno na malou molekulu a jiné stabilní léčivé látky, které jsou méně citlivé na tepelnou degradaci a další tvrdé reakční podmínky. Použití sušení rozprašováním pro výrobu prostředků biologických makromolekul, včetně proteinů, polypeptidů, polysacharidů s vysokou molekulovou hmotností a nukleových kyselin, může být problematické, protože takové makromolekuly jsou často labilní a podléhají degradaci, jestliže jsou vystaveny vysokým teplotám a dalším aspektům způsobu sušení rozprašováním. Nadměrná degradace makromolekul může vést k léčivým prostředkům, kterým chybí požadovaná čistota. Také může být obtížné regulovat velikost částic a distribuci velikosti částic v prostředcích vyráběných sušením rozprašováním. Pro pulmonální podávání je rozhodující, aby průměrná velikost částic byla udržována pod 5 μm , s výhodou v rozmezí od 0,4 μm do 5 μm , a aby bylo minimalizováno množství prostředku obsahujícího částice mimo cílový rozsah velikostí. S výhodou alespoň 90 % hmotn. prášku bude mít velikost částic v rozmezí od 0,1 μm do 7 μm . Výhodněji alespoň 95 % částic bude mít velikost v rozmezí od 0,4 μm do 5 μm . Navíc je někdy obtížné dosáhnout žádaný nízký obsah vlhkosti vyžadovaný kvůli fyzikální a chemické stabilitě jemného sypkého výrobku, zvláště pak ekonomickým způsobem. A konečně, a možná nejdůležitější je, že je obtížné vyrábět malé částice nutné pro účinný způsob pulmonálního podávání. Pro makromolekulární léčivé látky s vysokou cenou by měla být celková účinnost (tj. množství sypké léčivé látky izolované ze způsobu výroby v použitelné formě) nad 80 % hmotn., s výhodou nad 90 % hmotn. a žádoucí je, aby bylo nad 95 % hmotn. I když sušení rozprašováním bylo použito pro výrobu prášku makromolekul v zařízeních v laboratorním měřítku, jak je níže popsáno, komerční sušiče rozprašováním nejsou navrženy pro výrobu prášků s rozmezím velikostí pro pulmonální použití. Způsoby atomizace, sušení prášků a jeho izolace musí být upraveny tak, aby se ekonomicky vyráběl proteinový prášek s žádanými vlastnostmi výroby pro pulmonální podávání, v dostatečném výtěžku a v komerčně přijatelných rychlostech výroby (převyšujících 30 g/h).

Je tedy žádoucí získat zlepšené způsoby sušení makromolekul rozprašováním pro použití pro pulmonální a další podávání léčivých látek. Zvláště pak je žádoucí získat zlepšené způsoby výroby a práškový prostředek, který odstraňuje alespoň některé shora uvedené nevýhody.

US 5 260 306 a 4 590 206, GB 2 105 189 a EP 072 046 popisují způsob sušení nedokromilu sodného rozprašováním tak, že se vyrobí malé částice s výhodou v rozmezí od 2 do 15 μm pro pulmonální podávání. US 5 376 386 popisuje výrobu sypkých polysacharidových nosičů pro pulmonální podávání léčivé látky, kdy nosiče obsahují částice o velikosti od 5 do 1000 μm (s 1994, 11, 12). popisuje rekombinantní lidský růstový hormon a rekombinantní plasminogenový aktivátor tkáňového typu. Tyto studie ukazují, že proteiny mohou být během sušení rozprašováním degradovány a nezachovávají si tedy dostatečnou aktivitu pro terapeutické použití. WO 95/23613 popisuje výrobu prášku DNAzy pro inhalaci sušením rozprašováním na zařízení v laboratorním měřítku. WO 91/16882 popisuje způsob sušení rozprašováním proteinů a dalších léčivých látek v liposomovém nosiči.

US 6 582 728, US 5 994 314 a US 5 607 915 popisují, že sušení rozprašováním může být použito pro výrobu suchých prášků biologických makromolekul.

50 Podstata vynálezu

Způsob výroby dispergovatelných suchých prášků biologických makromolekul podle vynálezu spočívá v tom, že

se připraví odpařitelné kapalné médium, které obsahuje předem stanovenou koncentraci makromolekuly a excipientů,

kapalné médium se atomizuje za předem stanovených podmínek atomizování pro vytvoření kapiček,

5 kapičky se vysušují v proudu ohřátého plynu za podmínek sušení vybraných pro vytvoření dispergovatelných částic kompozitního materiálu obsahujícího biologické makromolekuly, přičemž uvedené podmínky atomizování v kombinaci s podmínkami sušení jsou účinné k výrobě částic, majících vrásčitost alespoň 2,0, měřeno propustností vzduchu, obsah vlhkosti pod 10 % hmotn. a velikost částic nižší než 10 μm a

částice se zachycují.

10

Dalším předmětem vynálezu je farmaceutický prostředek, který obsahuje dispergovatelný suchý prášek biologických makromolekul připravených způsobem podle vynálezu.

15

Podle předloženého vynálezu způsobu sušení biologických makromolekul rozprašováním poskytují farmaceutické prostředky se zlepšenými vlastnostmi, které překonávají alespoň některé shora uvedené nedostatky, pokud jde o předcházející způsoby sušení rozprašováním. Způsoby podle předloženého vynálezu zahrnují získání předem stanovené koncentrace makromolekul a popřípadě dalších excipient jako roztok, kaše, suspenze nebo podobné v kapalném médiu, obvykle ve vodě, jako vodný roztok. Makromolekula se popřípadě připraví v roztoku se slučitelnými excipients, jako jsou cukry, pufr, soli a další proteiny, jak je to potřebné pro získání terapeuticky účinné dávky, pro inhibici degradace během sušení, pro podporu dispergovatelnosti prášku a pro dosažení přijatelné fyzikální a chemické stability prášku za teploty místnosti. Kapalné médium se atomizuje za podmínek vybraných tak, aby se tvořily kapičky s průměrnou velikostí částic na nebo pod předem stanovenou hodnotou, a tyto kapičky se pak vysuší za podmínek, které jsou vybrány tak, aby se vytvořily částice prostředku, který má obsah vlhkosti pod předem stanovenou prahovou hodnotou. Vysušené částice se pak izolují a zabalí ve formě vhodné pro použití, typicky v nádobce s jednotkovou dávkou. Podmínky atomizace a sušení budou s výhodou vybrány tak, aby částice mohly být vysušeny pod cílový obsah vlhkosti v jediném stupni sušení a aby tyto částice byly vyrobeny v žádaném rozmezí velikostí bez toho, aby se částice před zabalením dále dělily (např. podle velikosti).

30

V prvním výhodném aspektu způsobu podle předloženého vynálezu bude celkový obsah pevných látek v kapalném médiu (včetně makromolekuly a excipientu(ů)) pod 10 % hmotn., vztaženo na kapalné médium, obvykle bude v rozmezí mezi 0,5 a 10 % hmotn. Koncentrace bude s výhodou v rozmezí od 1 do 5 % hmotn. a kapalné médium bude obsahovat vodný roztok. Bylo zjištěno, že regulace koncentrace celkového obsahu pevných látek pod 5 % hmotn. významně zvyšuje schopnost získat vysušené částice v žádaném rozmezí velikostí, tj. pod 5 μm , a s výhodou v rozmezí od 0,4 μm do 5 μm .

35

40 V druhém výhodném aspektu způsobu podle předloženého vynálezu se roztok atomizuje za vzniku kapiček, které mají střední velikosti kapiček 10 nebo méně μm . Optimalizace návrhu atomizéru a pracovních podmínek umožňuje, aby obsah pevných látek byl zvýšen na shora popsaná množství proto, aby výroba ve velkém objemu byla praktická a ekonomická. Stupeň atomizace se s výhodou provádí protékáním roztoku a atomizujícího proudu plynu tryskou pro dvě kapaliny při předem stanoveném poměru toku hmotností plyn:kapalina, s výhodou kolem 5. Tlak plynu ve vzduchovém otvoru je udržován nad 175 kPa. I když takový tlak plynu je nad tlakem, který vede k rychlosti zvuku, tj. rychlost se dále nezvyšuje nad rychlost zvuku, bylo zjištěno, že zvýšená hustota vysokotlakového atomizujícího plynu snižuje velikost vyrobených kapiček.

45

50 V jiném aspektu způsobu podle předloženého vynálezu se atomizované kapičky vysuší tak, že se vyrobí částice, které mají konečný obsah vlhkosti pod 5 % hmotn. S výhodou se tyto částice suší na tuto úroveň v jediném stupni sušení, typicky jediném stupni sušení rozprašováním, kde kapičky protékají současně se zahřátým proudem plynu, který má dostatečnou tepelnou energii, aby

odpařil vodu v částicích na žádanou úroveň před tím, než se částice izolují ze stupně sušení. Obvykle bude mít zahřátý proud plynu, typicky zahřátý proud vzduchu, přírodní teplotu alespoň 90 °C, s výhodou alespoň 120 °C, výhodněji alespoň 135 °C, ještě výhodněji alespoň 145 °C a často 175 °C nebo až 200 °C, podle makromolekuly, která se suší. Alespoň zčásti bude přírodní teplota sušicího proudu zahřátého plynu záviset na labilitě biologické makromolekuly, která je zpracovávána. V případě inzulínu, vzatého zde jako příklad, je výhodná přírodní teplota v rozmezí od 140 °C do 150 °C.

Aby se reguloval konečný obsah vlhkosti částic vyrobených ve stupni sušení, je žádoucí regulovat také výstupní teplotu plynu. Výstupní teplota plynu bude funkcí vstupní teploty, tepelné náplně potřebné pro stupeň sušení výrobku (což závisí na vstupní teplotě kapalného média, na množství vody, která se má odpařit, a na podobných faktorech) a na dalších faktorech. Výstupní teplota plynu se bude s výhodou udržovat na alespoň 50 °C nebo více, s výhodou alespoň na 70 °C, obvykle v rozmezí od 60 do 80 °C.

Podle ještě jiného specifického aspektu způsobu podle předloženého vynálezu se podmínky sušení vyberou tak, aby se regulovala morfologie částic, aby se zvýšila dispergovatelnost prášku. Podmínky sušení se vyberou tak, aby se získaly částice s vrásčitostí alespoň 2. Vrásčitost je mírou sbalení povrchu, při čemž vyšší číslo znamená vyšší stupeň nepravidelnosti povrchu. Aniž by byl jakýmkoliv způsobem omezen rozsah předloženého vynálezu, předpokládá se, že zvýšení nepravidelnosti povrchu, která se měří jeho vrásčitostí, vede ke snížení přilnavosti mezi sousedními částicemi. Toto snížení povrchových interakcí dále zlepšuje dispergovatelnost výsledných prášků. Vrásčitost částice je ovlivněna jak rychlostí sušení jednotlivých kapiček, tak prostředkem rozpuštěných pevných látek.

Kapičky se na počátku suší relativně vysokou rychlostí, což vede k vytvoření viskózní vrstvy materiálu kolem vnější strany kapalných kuliček. Jak sušení pokračuje, viskózní vrstva není schopna téci tak rychle, jak dochází ke smršťování částice, když se rozpouštědlo odpařuje, což vede k povrchovému sbalení (zvrásnění) částic. Viskozita viskózní vrstvy souvisí s teplotou skelného přechodu materiálu podle WLF rovnice (Williams, Landel, Ferry), odkaz: K. Alexander a C. J. King: Drying Technology 1985, 3(3). Teplotní gradient v sušicí zóně by měl být regulován tak, aby k sušení částic docházelo dostatečně rychle, aby to vedlo ke zborcení povrchu a k jeho sbalení bez toho, že by probíhalo tak rychle, aby docházelo k lomům částice.

V ještě jiném specifickém aspektu způsobu podle předloženého vynálezu se vysušené částice izolují oddělením v podstatě celého výtěžku částic v sušicím stupni od proudu plynu. Bylo zjištěno, že příslušná regulace podmínek atomizace a sušení může poskytovat vysušený prášek, který má alespoň 90 % hmotn. částic v rozmezí velikosti od 0,1 μm do 7 μm , výhodněji alespoň 95 % hmotn. v rozmezí velikosti od 0,4 μm do 5 μm , což umožňuje, že produkt sušicího stupně se izoluje a prášek se používá bez toho, aby bylo před balením potřeba rozdělit produkt podle velikosti. Izolovaný prášek se pak může použít jakýmkoliv konvenčním způsobem pro práškové farmaceutické prostředky. Obvykle se část vyrobených částic zabalí do vhodné nádoby, jako je nádoba s jednotkovou dávkou, užitečné pro inhalaci suchých prášků.

V ještě jiném specifickém aspektu způsobu podle předloženého vynálezu stupeň dělení prášku bude zahrnovat projití celého proudu plynu separátorem, při čemž separátor oddělí alespoň 90 % hmotn. všech částic o velikosti alespoň 1 μm od proudu plynu. Separátor může obsahovat cyklo-nový filtr specificky navržený a pracující za podmínek vedoucích k žádané vysoké účinnosti odstraňování jemných částic vyrobených způsobem podle předloženého vynálezu.

Separátor může také obsahovat filtrační prvky, jako je filtr ze sintrovaného kovového vlákna, membránový filtr (např. rukávový filtr) nebo podobné.

Způsoby podle předloženého vynálezu jsou užitečné pro výrobu suchých prášků biologických makromolekul, typicky makromolekul, které jsou vhodné pro farmaceutická použití, tj. jako léci-

vé látky po lidské a veterinární účely. Mezi biologické makromolekuly patří proteiny, polypeptidy, oligopeptidy, polysacharidy s vysokou molekulovou hmotností (typicky s molekulovou hmotností nad 2000), nukleové kyseliny a podobné. Příslušné biologické makromolekuly jsou uvedeny níže v tabulce 1. Tento způsob je zvláště užitečný pro výrobu suchých prášků inzulínu, což je

5 polypeptidový hormon s molekulovou hmotností kolem 7500 nebo více. Inzulínové prášky vyrobené podle předloženého vynálezu mohou být odvozeny od živočišných zdrojů, jako je hovězí inzulín, nebo se mohou vyrábět rekombinantně. Rekombinantní inzulíny mohou mít aminokyselinovou sekvenci identickou se sekvencí přírodního lidského inzulínu nebo mohou být do jistého rozsahu modifikovány, při čemž si uchovávají žádanou inzulínovou aktivitu.

10 Prostředky podle předloženého vynálezu obsahují dispergovatelné makromolekulární prášky zamýšlené pro pulmonální podávání, tj. inhalaci pacientem do alveolárních oblastí plic pacienta. Tyto prostředky obsahují částice s průměrnou velikostí částic pod 10 μm a vrásčitostí nad 2, s výhodou nad 3 a někdy nad 5, obvykle v rozmezí od 2 do 6, s výhodou v rozmezí od 3 do 6 a

15 někdy v rozmezí od 2 do 6, s výhodou v rozmezí od 3 do 6 a někdy v rozmezí od 4 do 6. Částice prostředku budou mít s výhodou obsah vlhkosti pod 5 % hmotn., výhodněji pod 3 % hmotn. a typicky pod 2 % hmotn. Vrásčitost může být měřena BET nebo jinými konvenčními způsoby analýzy povrchu částic. S výhodou bude 90 % hmotn. prostředku obsahovat částice o velikosti částic v rozmezí od 0,1 μm do 7 μm , výhodněji 95 % hmotn. v rozmezí od 0,4 μm do 5 μm . Tyto

20 prostředky budou často zabaleny jako jednotkové dávky, kde terapeuticky účinné množství prostředku je přítomno v zásobníku pro jednotkovou dávku, jako je blistrové balení, želatinová tobolka nebo podobné.

V další části budou stručně popsány přiložené obrázky.

25 Obrázek 1 je blokový diagram ilustrující primární jednotkové operace způsobu podle předloženého vynálezu.

Obrázek 2 je podrobnější průtokový náčrt ilustrující systém vhodný pro provedení příkladu způsobu podle předloženého vynálezu.

30 Obrázek 3 je schematická ilustrace popisující výhodnou atomizující trysku užitečnou pro atomizační stupeň způsobu podle předloženého vynálezu.

Obrázek 4 ilustruje alternativní zařízení pro systém z obrázku 2 pro provedení stupně dělení způsobu podle předloženého vynálezu.

V další části spisu budou popsána výhodná provedení.

35 Předložený vynález se týká způsobu výroby prostředků obsahujících ultrajemný suchý prášek biologických makromolekul zamýšlených primárně pro pulmonální podávání pacientům pro různé terapeutické a klinické účely, kde první primární aspekt podle vynálezu se týká regulace vlastností prášku, které zvyšují použití těchto prášků pro zamýšlené účely. Druhý primární aspekt

40 předloženého vynálezu se týká prostředků samotných a také zabalených prostředků, zvláště zahrnující jednotkové dávkové formy těchto prostředků. Třetí primární aspekt předloženého vynálezu se týká kapacity předloženého způsobu výroby prášků se žádanými vlastnostmi v takovém měřítku, aby se mohly podpořit požadavky trhu na danou léčivou látku.

45 Pojem „biologická makromolekula“ je zde zamýšlen tak, že zahrnuje známé a budoucí biologické sloučeniny, které mají terapeutické a další užitečné účinky. Biologické makromolekuly budou typicky znamenat proteiny, polypeptidy, oligopeptidy, nukleové kyseliny a polysacharidy s relativně vysokou molekulovou hmotností. Způsoby předloženého vynálezu mohou přeměnit tyto sloučeniny na ultrajemné suché prášky, které mají žádané vlastnosti, zvláště pro pulmonální

50 podávání. Některé příklady biologických makromolekul vhodných pro výrobu ultrajemných suchých prášků podle způsobu podle předloženého vynálezu jsou suchých prášků podle způsobu podle předloženého vynálezu jsou uvedeny níže v tabulce 1. Tyto biologické makromolekuly budou na počátku solubilizovány, suspendovány nebo jinak dispergovány v odpařitelném kapal-

- ném médiu, které se pak atomizuje, suší a izoluje podle způsobu podle předloženého vynálezu. Mezi výhodné biologické makromolekuly patří inzulín, receptor interleukinu-1, parathyroidní hormon (PTH-34), alfa-1 antitrypsin, kalcitonin, heparin s nízkou molekulovou hmotností, heparin, interferon a nukleové kyseliny. Podrobný příklad výroby inzulinových prostředků použitím způsobů podle předloženého vynálezu je uveden dále v příkladech provedení vynálezu.

Tabulka 1

Příklady biologických makromolekulárních léčivých látek

léčivá látka	indikace
kalcitonin	profylaxe osteoporózy Pagetova choroba hyperkalcemie
erythropoietin (EPO)	anemie
faktor IX	hemofilie B
faktor stimulující kolonie granulocytů (G-CSF)	neuropenie
faktor stimulující kolonie granulocytů makrofága (GM-CSF)	roubování kostní dřeně/selhání transplantace
růstový hormon	krátká postava renální selhání
heparin	srážlivost krve astma
heparin (s nízkou molekulovou hmotností)	srážlivost krve
inzulín	diabetes typu I a typu II
interferon alfa	hepatitida B a C leukemie vlasových buněk Kaposiho sarkom
interferon beta	sklerosa multiplex
interferon gama	chronické granulometózní onemocnění
interleukin-2	renální rakovina
hormon uvolňující luteinizující hormon (LHRH)	rakovina prostaty
analog somatostatinu	endometrióza
analog vasopresinu	gastrointestinální rakovina
folikuly stimulující hormon (FSH)	diabetes insipidus
amylin	pomočování
řasinkový neurotropní faktor	plodnost
faktor uvolňující růstový hormon (GRF)	diabetes typu I
růstový faktor podobný inzulinu	Lou Gehrigova choroba
insulintropin	krátká postava
interferon beta	osteoporóza
interferon gama	nutriční podpora
antagonista receptoru interleukinu-1	diabetes typu II
interleukin-3	hepatitida B a C
interleukin-4	revmatická artritida
interleukin-6	revmatická artritida
faktor stimulující makrofágovou kolonii (M-CSF)	adjuvans pro chemoterapii
nervový růstový faktor	choroba imunitní nedostatečnosti
parathyroidní hormon	trombocytopenie
analog somatostatinu	houbovitá onemocnění
	rakovina
	hypercholesterolemie
	periferní neuropathie
	osteoporóza
	úporná diarea

Tabulka 1 pokračování

thymosin alfa I	hepatitida B a C
inhibitor IIb/IIIa	nestabilní angina
antitrypsin alfa-I	cystická fibróza
anti-RSV protilátka	respirační synciciální virus
regulační gen transmembránové cystické fibrózy (CFTF)	cystická fibróza
deoxyribonukláza (DNAza)	chronická bronchitida
protein zvyšující baktericidní/permeabilitu (BPI)	syndrom úzkosti dýchání u dospělých (ARDS)
anti-CMV protilátka	cytomegalovirus
receptor interleukinu-1	astma
antagonista receptoru interleukinu-1	astma

Pojem „ultrajemný suchý prášek“ znamená práškový prostředek, který obsahuje více diskretních suchých částic, které mají níže uvedené vlastnosti. Suché částice zvláště budou mít průměrnou velikost částic pod 5 μm , výhodněji v rozmezí 0,4 až 5 μm , s výhodou 0,4 až 4 μm a nejvýhodněji od 0,4 do 3 μm . Průměrná velikost částic prášku bude měřena jako vážený střední průměr (MMD) konvenčními způsoby. Způsob dělení sypkého prášku podle velikosti používá odstředivý sedimentační analyzátor velikosti částic (Horiba Capa 700). Tyto prášky budou schopny snadno se dispergovat v inhalačním zařízení a následně být inhalovány pacientem tak, že tyto částice jsou schopny pronikat do alveolárních oblastí plic.

U předloženého vynálezu je zvláště důležité to, by prostředek ultrajemných suchých částic vyrobených tímto způsobem měl takovou distribuci velikosti částic, která jim umožní dosáhnout alveolární oblasti plic pro pulmonální podávání systémově působících proteinů. Tyto prostředky mohou být s výhodou zahrnuty do jednotkové dávky a do dalších forem bez dalšího třídění podle velikosti. Ultrajemné suché prášky budou mít obvykle takovou distribuci velikosti, při které alespoň 90 % hmotn. prášku bude obsahovat částice s průměrnou velikostí v rozmezí od 0,1 μm do 7 μm s tím, že výhodné je, jestliže alespoň 95 % hmotn. částic má velikosti v rozmezí od 0,4 μm do 5 μm . Dále je žádoucí, aby se distribuce velikosti částic vyhnula tomu, aby existovalo nadměrné množství částí s velmi malými průměrnými průměry, tj. pod 0,4 μm .

Naopak známé prášky terapeutických sloučenin, které jsou inhalovány kvůli léčení astma a chronické bronchitidy potřebují být podávány centrálněji do dýchacích cest (tj. ne do alveolárních oblastí). Tyto prášky mohou produkovat aerosol s významně větší distribucí velikostí částí se středním průměrem mezi 3 a 10 μm . Prášky této velikosti se izolují snadněji ve vysokém výtěžku v konvenčních sušičkách rozprašováním, takže tyto prášky pak mají optimální velikost částí pro pulmonální podávání.

Pojem „suchý“ zde znamená to, že částice prášku mají takový obsah vlhkosti, že prášek je fyzikálně a chemicky stabilní při skladování za teploty místnosti a že je snadno dispergovatelný v inhalačním zařízení za vzniku aerosolu. Obsah vlhkosti částic je obvykle pod 10 % hmotn. vody, obvykle pod 5 % hmotn., s výhodou pod 3 % hmotn., výhodněji pod 2 % hmotn. A popřípadě pod 1 nebo méně % hmotn. Obsah vlhkosti bude obvykle regulován podmínkami sušení, jako je podrobněji popsáno níže.

Pojem „suchý“ znamená, že částice prášku mají takový obsah vlhkosti, že prášek se snadno v inhalačním zařízení disperguje za vzniku aerosolu. Obsah vlhkosti částic je pod 10 % hmotn. vody, obvykle pod 5 % hmotn., s výhodou pod 3 % hmotn., výhodněji pod 2 % hmotn. A popřípadě pod 1 nebo méně % hmotn. Obsah vlhkosti bude obvykle regulován podmínkami sušení, jak je podrobněji popsáno níže. V některých případech však může být pro dispergování biologických makromolekul použito nevodné médium, v takovém případě se může obsah vody blížit nule.

Pojem „terapeuticky účinné množství“ je takové množství přítomné v prostředku, kterého je potřeba k získání žádaného množství léčivé látky v subjektu, který má být léčen, aby se dosáhlo předvídané fyziologické odpovědi. Toto množství je pro každou léčivou látku stanoveno podle zásady případ od případu. Pojem „farmakologicky účinné množství“ je takové množství dodávané subjektu, aby se získal žádaný zmírňující nebo léčivý účinek. Toto množství je specifické pro každou léčivou látku a její konečnou schválenou dávku.

Terapeuticky účinné množství účinné farmaceutické složky se v prostředku mění podle biologické aktivity použité biologické makromolekuly a podle množství potřebného v jednotkové dávkové formě. Protože předmětný prášek je dispergovatelný, je vysoce výhodné, aby byl vyráběn v jednotkové dávkové formě způsobem, který umožňuje snadnou manipulaci výrobcem a zákazníkem. To obvykle znamená, že jednotková dávková forma bude mezi 0,5 mg a 15 mg z celkového materiálu v prostředku suchého prášku, s výhodou mezi 2 mg a 10 mg. Množství makromolekul v prostředku se bude obvykle pohybovat od 0,05 % hmotn. do 99,0 % hmotn. Nejvýhodněji bude prostředek obsahovat 0,2 až 97,0 % hmotn. makromolekul.

Do částic může být popřípadě zahrnut farmaceuticky přijatelný nosič (nebo jako objemový nosič částic), aby se dosáhlo stability, dispergovatelnosti, konsistence a/nebo objemových vlastností, aby se zvýšila jednotnost pulmonálního podávání prostředku subjektu, který to potřebuje. Pojem „farmaceuticky přijatelný nosič“ znamená, že nosič může být převeden do plic bez významných nepříznivých toxikologických účinků na plíce. Číselně to znamená, že toto množství může být od 0,05 % hmotn. do 99,95 % hmotn., podle aktivity použité léčivé látky. S výhodou se používá 5 % hmotn. až 95 % hmotn.

Tyto farmaceuticky přijatelné nosiče mohou znamenat jeden nebo kombinaci dvou či více farmaceutických excipientů, obvykle ale v podstatě neobsahují žádné „zesilovače pronikání“. Zesilovači pronikání jsou povrchově aktivní sloučeniny, které podporují pronikání léčivé látky mukózní membránou nebo výstelkou a jsou navrženy pro intranazální, intrarektální a intravaginální léčivé prostředky. Mezi příklady zesilovačů pronikání patří žlučové kyseliny, např. taurocholát, glykocholát a deoxycholát, fusidáty, např. taurodehydrofusidát, a biosloučitelná detergentní činidla, např. Tweeny, Laureth-9 a podobná činidla. Použití zesilovačů pronikání v prostředcích pro plíce je však obecně nežádoucí, protože epiteliální krevní bariera v plicích může nepříznivě ovlivňovat tyto povrchově aktivní sloučeniny. Prostředky ve formě suchého prášku podle předloženého vynálezu jsou snadno absorbovány v plicích bez potřeby používat zesilovače pronikání.

Mezi typy farmaceutických excipientů, které se používají jako nosiče v tomto vynálezu, patří stabilizátory, jako je lidský serový albumin (HSA), objem zvyšující činidla, jako jsou sacharidy, aminokyseliny a polypeptidy, činidla upravující pH nebo pufrý, soli, jako je chlorid sodný, a podobné. Tyto nosiče mohou být v krystalické nebo amorfní formě nebo může jít o směs těchto dvou forem.

Bylo zjištěno, že HSA je zvláště cenný jako nosič, protože poskytuje zlepšenou dispergovatelnost.

Objem upravující činidla, která se mohou kombinovat s prášky podle předloženého vynálezu, zahrnují sloučitelné sacharidy, polypeptidy, aminokyseliny nebo jejich kombinace. Mezi vhodné sacharidy patří monosacharidy, jako je galaktóza, D-mannosa, sorbóza a podobné, disacharidy, jako je laktóza, trehalóza a podobné, cyklodextriny, jako je 2-hydroxypropyl- β -cyklodextrin, a polysacharidy, jako je rafinóza, maltodextriny, dextrany a podobné alditoly, jako je mannitol, xylitol a podobné. Mezi výhodnou skupinou sacharidů patří laktóza, trehalóza, rafinóza, maltodextriny a mannitol. Mezi vhodné polypeptidy patří aspartam. Mezi aminokyseliny patří alanin a glycin, výhodný je glycin.

Přísady, které jsou minoritními složkami prostředku podle tohoto vynálezu, zde mohou být zahrnuty pro konformační stabilitu během sušení rozprašováním, a pro zlepšení dispergovatelnosti prášku. Mezi tyto přísady patří hydrofobní aminokyseliny, jako je tryptofan, tyrosin, leucin, fenylalanin a podobné.

Mezi vhodná činidla upravující pH nebo pufrů patří organické soli vyrobené z organických kyselin a bází, jako je citrát sodný, askorbát sodný a podobné; výhodný je citrát sodný.

5 Bylo zjištěno, že způsoby podle předloženého vynálezu poskytují částice, které jsou dispergovatelné a které dále odolávají aglomeraci a nežádoucímu zhutnění během zacházení s nimi a během balení. Příslušná vlastnost, o které bylo zjištěno, že se přímo týká této zlepšené dispergovatelnosti a zacházení, je vrásčitost produktu. Vrásčitost je poměr specifické plochy (podle měření BET, absorpce molekulového povrchu nebo jiných konvenčních způsobem) a plochy povrchu vypočtené z distribuce velikosti částic (podle měření odstředivých sedimentačních analyzátozem velikosti částic Horiba Capa 700) a hustoty částic (měřené pyknometricky) za předpokladu neporézních kulovitých částic. Jestliže je známo, že částice mají obvykle modulární tvar, jako je tomu v případě sušení rozprašováním, vrásčitost je mírou stupně svinutí nebo skládání povrchu. To může být pro prášky vyrobené podle předloženého vynálezu ověřeno analýzou SEM. Vrásčitost 1 znamená, že povrch částice je kulovitý a neporézní. Hodnota vrásčitosti větší než 1 znamená, že povrch částice není jednotný a je alespoň do jisté míry svinutý, přičemž vyšší čísla znamenají vyšší stupeň nejednotnosti. U prášků podle předloženého vynálezu bylo zjištěno, že částice mají vrásčitost s výhodou alespoň dvě, výhodněji alespoň 3, obvykle mezi 2 až 6, s výhodou v rozmezí od 3 do 6 a výhodněji v rozmezí od 4 do 6.

20 Jednotkové dávkové formy pro pulmonální podávání dispergovatelných biologických makromolekul ve formě suchých prášků obsahují nádobku s jednotkovou dávkou obsahující shora uvedený suchý prášek. Tento prášek se umístí do vhodné dávkovací nádoby v množství dostatečném pro zajištění toho, aby subjekt dostal léčivou látku pro jednotkové dávkové ošetření. Dávkovací nádoba je taková nádoba, která má vhodné inhalační zařízení, které umožňuje aerosolování prostředku ve formě suchého prášku dispergováním do proudu plynu za vzniku aerosolu a potom zachycení takto vyrobeného aerosolu do komůrky, která má připojeno místo pro ústa pro následnou inhalaci subjektem, který toto léčení potřebuje. Mezi tyto dávkovací nádoby patří jakýkoliv zásobník, který obklopuje prostředek, známý z oblasti techniky, jako je želatinová nebo 25 plastická tobolka s odstranitelnou částí, která umožňuje, aby proud plynu (např. vzduchu) byl směřován do zásobníku pro dispergování prostředku ve formě suchého prášku. Přípravky těchto zásobníků jsou uvedeny v patentech US 4 227 522, vydaném 14. října 1980, US 4 192 309, vydaném 11. března 1980, a US 4 105 027, vydaném 8. srpna 1978. Mezi vhodné zásobníky patří také ty, které jsou používány v souvislosti s práškovým inhalátorem Glaxo's Ventolin Rotohaler 30 nebo Fison's Spinhaler Brand Power Inhaler. Jiný vhodný zásobník pro jednotkovou dávku, který poskytuje lepší bariéru proti vlhkosti, je vyroben z plastického laminátu s hliníkovou fólií. Prášek na bázi farmaceutické sloučeniny se naplní podle hmotnosti nebo podle objemu při stlačení do tvarovatelné fólie a hermeticky se zataví potažením fólií plastického laminátu. Tento zásobník pro použití s inhalačním zařízením pro prášek je popsán v patentu US 4 778 054 a je používán u 40 Glaxo Diskhaler^(R) (patenty US 4 627 432, US 4 811 731 a US 5 035 237). Výhodné inhalátory suchých prášků jsou inhalátory, které jsou popsány v patentových přihláškách US 08/309 691 (1994) a 08/487 184 (1995), které jsou podány přihlašovatelem předloženého vynálezu. Poslední přihláška byla publikována jako spis WO 96/09085.

45 Pokud se týká obrázku 1, způsob podle předloženého vynálezu pro výrobu dispergovatelných suchých prášků biologických makromolekul obsahuje stupeň atomizace 10, kterým se vyrábějí kapičky kapalného média, které se suší ve stupni sušení 20. Sušení kapalných kapek vede k tvorbě diskrétních částic, které tvoří prostředek ve formě suchého prášku, které se pak izolují ve stupni dělení 30. Každý z těchto jednotkových stupňů bude podrobněji popsán níže.

50 Stupeň atomizace 10 může využít jakoukoliv z několika konvenčních forem atomizérů. Stupeň atomizace zvyšuje plochu povrchu výchozí kapaliny. To vyžaduje zvýšení povrchové energie kapaliny, jejíž velikost je přímo úměrná ploše zvýšení, což je dále nepřímou úměrné čtverci průměru kapek. Zdroj tohoto energetického zvýšení závisí na typu použitelného atomizéru. 55 Mohl by se použít jakýkoliv atomizér (odstředivý, ultrazvukový, tlakový, dvoukapalinový), který

je schopen vyrábět kapičky s váženým středním průměrem menším než 11 μm . Pro předložený vynález je výhodné použít dvou kapalinových atomizérů, v nichž se kapalně médium dodává tryskou současně s proudem vzduchu o vysokém tlaku. Zvláště výhodné je použití dvoukapalinových atomizačních trysek, jak je podrobněji popsáno níže, čímž se vyrábějí kapičky se středním průměrem menších než 10 μm .

Atomizačním plynem bude obvykle vzduch, který se zfiltruje nebo jinak vyčistí, aby se odstranily částice nebo jiné znečištění. Mohou se používat také jiné plyny, jako je například dusík. Atomizační plyn byl pro podávání atomizační tryskou stlačen, typicky na tlak 175 kPa, s výhodou na 350 kPa. I když tok atomizačního plynu je obvykle omezen na zvukovou rychlost, vyšší dodávací tlaky vedou ke zvýšení hustoty atomizačního plynu. Bylo zjištěno, že tato zvýšená hustota plynu snižuje velikost vytvořených kapiček ve stupni atomizace. Menší velikost kapiček vede dále k menším velikostem částic. Podmínky atomizace, včetně rychlosti průtoku atomizačního plynu, tlaku atomizačního plynu, rychlosti průtoku kapaliny a podobné, budou regulovány tak, aby se vyrobily kapalně kapičky, které mají průměrný průměr pod 11 μm při měření fázovým Dopplerovým rychloměrem. Při definování výhodného návrhu atomizéru a výhodných pracovních podmínek se distribuce velikosti kapiček kapalného spreje měří přímo analyzátozem Aerometric's Phase Doppler Particle Size Analyzer. Distribuce velikosti kapiček může být také vypočtena ze změřené distribuce velikosti suchých částic (Horiba Capa 700) a hustoty částic. Výsledky těchto dvou způsobů jsou navzájem v dobrém souhlasu. Atomizované kapičky budou mít s výhodou průměrný průměr v rozmezí od 5 μm do 11 μm , výhodněji od 6 μm do 8 μm . Poměr průtoků hmotností plyn:kapalina se s výhodou udržuje nad 5, výhodněji v rozmezí od 8 do 10. Regulace poměrů průtoků hmotností plyn:kapalina v těchto mezích je zvláště důležitá pro regulaci velikosti částic kapiček.

Až dosud se obecně předpokládalo, že konvenční atomizační zařízení pro sušičky rozprašováním nebylo vhodné pro výrobu velmi jemných kapiček (>11 μm) používaných podle předloženého vynálezu. Viz např. Masters: *Handbook of Spray Drying*, 4. vydání, Wiley and Sons 1985. Bylo však zjištěno, že postupem se dvěma kapalinovými tryskami se shora uvedenými parametry se mohou spolehlivě získat rozprašené kapičky v žádaném rozmezí velikostí.

Kapalným médiem může být roztok, suspenze nebo jiná disperze biologické makromolekuly ve vhodném kapalném nosiči. Biologická makromolekula bude s výhodou přítomna jako roztok v kapalném rozpouštědle v kombinaci s farmaceuticky přijatelným nosičem a kapalným nosičem bude voda. Je však možné použít jiná kapalná rozpouštědla, jako jsou organické kapaliny, ethanol a podobné. Celkové množství rozpuštěných pevných látek (včetně makromolekuly a dalších nosičů, excipients atd., které mohou být v konečné vysušené částici přítomny), které zde mohou být přítomny, je v širokém rozmezí koncentrací, typicky od 0,1 do 10 % hmotn. Obvykle je však žádoucí maximalizovat koncentraci pevných látek, které poskytují částice v rozmezí velikostí pro inhalaci a které mají žádané vlastnosti dispergovatelnosti, typicky rozmezí koncentrace pevných látek od 0,5 do 10 % hmotn., s výhodou od 1,0 do 5 % hmotn. Kapalná prostředí, která obsahují relativně nízké koncentrace biologické makromolekuly, povedou k vysušeným částicím s relativně malými průměry, jak je níže popsáno podrobněji.

Stupeň sušení 20 se provádí po odpaření kapaliny s kapiček vyrobených stupněm atomizace 10. Sušení obvykle vyžaduje přivádění energie ke kapičkám, typicky mícháním kapiček se zahřátým plynem, což způsobuje odpařování vody nebo jiného kapalného média. Míchání se s výhodou provádí v sušičce rozprašováním nebo v ekvivalentní komoře, kam se zavádí zahřátý proud plynu. Proud zahřátého plynu s výhodou protéká současně s atomizovanou kapalinou, ale je možné použít také protiproudý tok, zkřížený tok nebo jiné způsoby toků.

Stupeň sušení se reguluje tak, aby se získaly vysušené částice s příslušnými vlastnostmi, jako je vrásčitost nad 2, jak bylo shora uvedeno. Vrásčitosti nad hodnotou 2 se mohou získat regulováním rychlosti sušení tak, že se na vnější straně kapky rychle vytvoří viskózní vrstva materiálu.

Potom by měla být rychlost sušení dostatečně rychlá na to, aby se vlhkost odstranila z vnější vrstvy materiálu, což vede ke zhroucení a sbalení vnější vrstvy, takže se vytvoří velmi nepravidelný vnější povrch. Sušení by však nemělo být tak rychlé, aby vnější vrstva materiálu praskla. Rychlost sušení může být regulována různými proměnnými, včetně distribuce velikosti kapiček, teplotou přiváděného proudu plynu, teplotou odváděného proudu plynu, teplotou přiváděných kapalných kuliček a způsobem, podle kterého se atomizovaný sprej a horký sušicí plyn smíchají. Proud sušicího plynu bude mít s výhodou přírodní teplotu alespoň 90 °C, výhodněji bude v rozmezích nastavených jak shora uvedeno. Teplota na vývodu bude obvykle kolem 70 °C, s výhodou bude v rozmezích nastavených jak shora uvedeno. Sušicím plynem bude obvykle vzduch, který je zfiltrován nebo jinak ošetřen tak, aby se z něj odstranily částice a další znečištění. Vzduch se systémem pohybuje použitím konvenčních ventilátorů nebo kompresorů.

Stupeň dělení 30 bude vybrán tak, aby se dosáhlo vysoké účinnosti získávání ultrajemných částek vyrobených ve stupni sušení 20. Mohou se použít konvenční způsoby dělení, i když v některých případech by měly být upraveny tak, aby se zajistila izolace podmikronových částek. V příkladu provedení se dělení dosáhne použitím takového filtračního média, jako je membránové médium (rukávový filtr), sintrového filtru z kovových vláken nebo podobných. Oddělení se může provést, a často s výhodou, použitím cyklonových separátorů, i když toto dělení je obvykle žádoucí pro dosažení dělení s vysokou energií, aby se zajistilo účinné oddělení podmikronových částic. Měl by být dosažen takový stupeň dělení, aby dosažená účinnost dělení byla alespoň 80 % hmotn. ze všech částic s průměrnou velikostí částic nad 1 µm, s výhodou nad 85 % hmotn. výhodněji nad 90 % hmotn. a ještě výhodněji nad 95 % hmotn.

V některých případech se cyklonový separátor může použít k oddělení velmi jemných částek, např. 0,1 µm, od konečných izolovaných částic. Pracovní podmínky cyklonového filtru mohou být vybrány tak, aby se získalo takové přibližné rozdělení, že se oddělí částice nad 0,1 µm, zatímco částice pod 0,01 µm se odvádějí pryč. Přítomnost částic pod 0,1 µm v pulmonálním prášku je nežádoucí, protože se obecně nebudou v alveolárních oblastech plic ukládat, ale místo toho budou vydechovány.

Zvláštní výhodou způsobu podle předloženého vynálezu je to, že všechny částice vyrobené ve stupni sušení a izolované ve stupni dělení se mohou použít pro zabalení v žádaných farmaceutických baleních bez potřeby dalšího dělení nebo klasifikování částic podle žádaných rozmezí velikostí. Tento výsledek je kombinací podmínek atomizace a sušení, čímž se vyrábí prostředek s ultrajemným suchým práškem, který má jednotlivé částice rozděleny podle velikosti tak, že jsou v rozmezích žádoucí pro pulmonální podávání. Stupeň dělení 30 tedy potřebuje pouze oddělit částice od proudu sušicího plynu (s případným oddělením frakce 0,4 µm): tohoto oddělení se dosáhne s co nejvyšší účinností, protože v podstatě veškerý izolovaný materiál je vhodný pro použití ve farmaceutických prostředcích.

Pokud jde nyní o obrázek 2, bude popsán příklad průtokového diagramu pro provedení způsobu podle předloženého vynálezu. Průtokový diagram tohoto postupu zahrnuje sušičku rozprašováním 50, kterou může být konvenční sušička rozprašováním (upravená pro způsob podle předloženého vynálezu) tak, jak jsou tyto sušičky dostupné od dodavatelů, jako je Buchi, Niro, APV, Yamato Chemical Company, Okawara Kakoki Company a další. Sušička rozprašováním se napájí roztokem shora uvedeného kapalného média (napájecí roztok) dodávacím čerpadlem 52, filtrem 54 a dodávacím potrubím 56. Dodávací potrubí 56 je napojeno na dvoukapalinovou atomizační trysku 57, jak je popsáno níže v souvislosti s obrázkem 3. Atomizující vzduch je dodáván kompresorem 58, filtrem 60 a potrubím 62 do trysky 57. Do sušičky rozprašováním 50 se také dodává sušicí vzduch zahřívačem 65 a filtrem 66.

Vysušené částice se ze sušičky rozprašováním 50 vedou proudem vzduchu potrubím 70 do filtrační stanice 72. Tato filtrační stanice 72 obsahuje více vnitřních filtračních prvků 74, kterými mohou být rukávové filtry nebo sintrované filtry z kovových vláken, jako jsou sintrované filtry z nerezavějících ocelových vláken typu popsaného Smalem v *Manufacturing Chemist*, strana 29,

duben 1992. Jiná filtrační média obsahují rukávové filtry, látkové filtry a patronové filtry. Ve všech případech proud plynu nesoucí vysušené částice protéká do slupky skříně separátoru 72 a nosný plyn prochází filtračními prvky 74. Procházení vysušených částic však bude blokováno filtračními prvky a vysušené částice budou padat působením gravitace na dno stanice 72, kde se budou shromažďovat v nádobě 76. Tato nádoba 76 se může periodicky odstraňovat a nahrazovat. Vysušený prášek v této nádobě se použije pro zabalení na jednotkovou dávkovou formu nebo na jiné formy. Nosný plyn bude vycházet z horní části skříně separátoru 72 potrubím 80 a odvodním ventilátorem 84. Filtry 82 budou shromažďovat jakékoliv částice, které mohou projít filtračním médiem 74 nepovšimnuty. Zdroj 90 vysokotlakého plynu se použije pro periodické pulzní profouknutí filtračního média 74 protiproudým vzduchem. Tento pulzní tok vzduchu obráceným směrem odstraní částice, které ulpívají na přírodní straně filtračního média, čímž se zabrání ucpání filtru. Příklad systému pro výrobu inzulinového prášku způsobem podle předloženého vynálezu a použitím průtokového způsobu podle obrázku 2 je uveden v experimentální části níže.

Pokud jde nyní o obrázek 3, je na něm ilustrován příklad dvoukapalinové trysky. Potrubí 56 zahrnuje vnitřní vedení 100 a vnější vedení 102. Vnitřní vedení 100 nese napájecí roztok a končí v otvoru 104, který má průměr v rozmezí od 0,036 cm do 0,18 cm, s výhodou od 0,06 cm do 0,12 cm, podle rychlosti průtoku kapaliny. Vnější vedení 102 je uloženo koaxiálně kolem vnitřního vedení 100 a nese atomizující plyn z potrubí 62. Vedení 62 končí v otvoru 110, který je kruhovitý kolem otvoru 104 vedení 100. Průměr otvoru 110 je typicky větší než průměr otvoru 104, obvykle má plochu příčného průřezu dostatečnou pro získání žádané rychlosti průtoku hmotnosti vzduchu se žádaným tlakem proudu.

Popřípadě může být kolem rozprašovací trysky (nebo mezi atomizujícím plynem a napájecím roztokem) chladicí plášť 120, aby se udržovala relativně nízká teplota napájecího roztoku, když napájecí roztok vstupuje do sušičky rozprašováním 50. Chladicí plášť 120 bude typicky obsahovat chladicí vodu takové teploty a v takovém množství, které jsou dostatečné pro zachování teploty napájecího roztoku pod úroveň, při které mohou být biologické makromolekuly degradovány, obvykle od 4 do 45 °C. Chlazení bude nutné obvykle jenom u makromolekul citlivých na teplo. Vyšší teploty napájecího roztoku vedou k nižší viskozitě, při čemž nižší viskozita může snížit velikost kapiček, které se tvoří ve stupni atomizace.

Pokud jde o obrázek 4, alternativou k použití filtračního separátoru 72, jak je ilustrováno na obrázku 2, ve stupni izolování může být cyklonový filtr 150. Do cyklonového filtru 150 budou vysušené částice přiváděny vedením 70 a nosný plyn bude procházet vzhůru potrubím 80 způsobem analogickým ke způsobu, který je ilustrován na obrázku 2. Tento cyklonový filtr 150 bude navržen a bude pracovat takovým způsobem, aby se zajistila velmi vysoká účinnost izolace ultrajemných částic vyrobených způsobem podle předloženého vynálezu. Použití cyklonu povede někdy k tomu, že mimořádně jemné částice budou procházet horním vývodem 80. I když to může být v některých případech nežádoucí, další dělení může spoléhat na to, že se odstraní částice, které jsou příliš malé, aby dosáhly alveolárních oblastí plic, např. pod 7 μm.

Následující příklady jsou uvedeny jako ilustrace, nikoliv jako omezení.

45 Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Konfigurace zařízení pro sušení rozprašováním je uvedena na obrázcích 2 a 4. V jednom běhu se zpracovává celkem 20 litrů roztoku. Roztok obsahuje 250 g (1,25 % hmotn.) pevných látek, z toho 20 % byl inzulin. Pevné látky byly na dané množství doplněny směsí mannitolu, citrátu sodného a glycinu. Tento roztok je přiváděn do atomizéru při 4 °C rychlostí 44 ml/min použitím peristaltické pumpy Watson Marlow a silikonového potrubí. Skutečná rychlost napájení byla regulována PID smyčkou požitím teploty na vývodu ze sušičky rozprašováním jako kontrolní

- proměnné. Cirkulační plášť atomizéru pro regulování teploty obsahoval vodu o teplotě 4 °C, která v něm cirkulovala. Tok atomizujícího vzduchu byl regulován a měřen jehlovým ventilem a skleněným rotoměrem při 0,336 m³/min a 266 kPa. Jak vzduch tak kapalina protékaly vyleštěnými filtry právě před vstupem do atomizéru (filtry plynů Millipak 60 a Millipore Wafegard II F-40 v řadě). Prášek byl izolován v cyklonovém filtru s vysokou účinností pracujícím při tlaku 5 kapiček 132 cm H₂O. Rychlost průtoku sušícího vzduchu byla regulována systémem pro regulaci rychlosti AC na motoru ventilátoru při 2,8 m³/min a byla měřena ve vývodu ventilátoru použitím destičky s otvorem a diferenčního převaděče tlaku. Teplota sušícího vzduchu byla regulována tak, aby byla 130 °C v době dávkování PID smyčky ohřívacem o výkonu 7,5 kW. Ve čtyřech oddělených sběračích bylo izolováno celkem 225 gramů prášku, což je 90% (hmotn.) celkový 10 výtěžek. Prášek v každém sběrači byl analyzován. Výsledky jsou uvedeny v tabulce 2.

Tabulka 2

vlastnost/způsob	jednotky	sběrač 1	sběrač 2	sběrač 3	sběrač 4
vlhkost Karl Fischer	% hmotn. vody	3,4	2,8	2,8	3,0
velikost částic, Horiba Capa 700	MMP (μm)	1,8	1,4	1,6	1,4
	% < 5 μm	100	100	100	100
velikost částic aerosolu, kaskádový impaktor	MMAD (μm)	3,3	ND	ND	ND
		68 %			
dodávaná dávka účinnost inhalčního zařízení, gravimetricky	± SD	83 ± 3	84 ± 5	84 ± 4	81 ± 6
plocha povrchu	m ² /g	11,3	11,7	ND	ND
vrásčitost		3,8	3,9	ND	ND

15 Příklad 2

- Zpracovává se celkem 2,4 litru roztoku. Roztok obsahuje 100 g (4,0 % hmotn.) pevných látek, z toho 20 % byl inzulin. Pevné látky byly na dané množství doplněny směsí mannitolu, citrátu sodného a glycinu. Sušička rozprašováním použitá v příkladu 1 byla použita pro tento příklad. Tento roztok je napájen do atomizéru při 4 °C rychlostí, která se mění podle teploty na vývodu, 20 použitím peristaltické pumpy Watson Marlow a silikonového potrubí. Skutečná rychlost napájení byla regulována PID smyčkou použitím teploty na vývodu ze sušičky rozprašováním jako kontrolní proměnné. Cirkulační plášť atomizéru pro regulování teploty obsahoval vodu o teplotě 45 °C, která v něm cirkulovala. Tok atomizujícího vzduchu byla regulován a měřen jehlovým ventilem a skleněným rotoměrem při 0,386 m³/min a 490 kPa. Jak vzduch, tak kapalina protékaly 25 vyleštěnými filtry právě před vstupem do atomizéru (filtry plynů Millipak 60 a Millipore Wafegard II F-40 v řadě). Rychlost průtoku sušícího vzduchu byla regulována systémem pro regulaci rychlosti AC na motoru ventilátoru při 2,66 m³/min a byla měřena na vývodu ventilátoru použitím destičky s otvorem a diferenčního převaděče tlaku. Teplota sušícího vzduchu byla regulována tak, aby byla 150 °C v době dávkování PID smyčky zahřívacem o výkonu 7,5 kW. Teplota sušícího vzduchu na vývodu byla měněna od 70, na 75 a 80 °C. Sběrače prášku byly vyměněny po 30 každé nastavené změně teploty. Prášek v každém sběrači byl analyzován. Výsledky jsou uvedeny v tabulce 3.

Tabulka 3

vlastnosti/způsob	jednotky	sběrač 1	sběrač 2	sběrač 3
		teplota přívodu vzduchu		
		70 °C	75 °C	80 °C
vlhkost Karl Fisher	% hmotn. vody	2,28	2,02	1,63
velikost částic, Horiba Capa 700	MMD (μm)	2,41	2,69	2,43
	% < 5 μm	100	82,3	100

Tabulka 3 pokračování

dodávaná dávka	% $\pm$ SD	71 $\pm$ 3	73 $\pm$ 3	71 $\pm$ 2
účinnost				
střední plocha	m ² /g $\pm$ SD	6,76 $\pm$ 0,19	6 $\pm$ 0,02	8,07 $\pm$ 0,12
povrchu, mikrometricky				
vrásčitost		3,6	3,9	3,8

Příklad 3

- 5 Sušička rozprašováním byla překonfigurována rukávovým filtrem s prvky sintrovaného filtru s nerezavějícími ocelovými vlákny (Failey Microfiltrex). Konfigurace zařízení je uvedena na obrázku 2.

- 10 Během inzulinového stupně se zpracovává celkem 8 litrů roztoku. Roztok obsahuje 100 g (1,25 % hmotn.) pevných látek, z toho 20 % byl inzulín. Pevné látky byly na dané množství doplněny směsí mannitolu, citrátu sodného a glycinu. Tento roztok je napájen do atomizéru při 4 °C rychlostí 55 ml/min použitím peristaltické pumpy Watson Marlow a silikonového potrubí. Cirkulační plášť atomizéru pro regulování teploty obsahoval vodu o teplotě 4 °C, která v něm cirkulovala. Tok atomizujícího vzduchu byl regulován a měřen jehlovým ventilem a skleněným rotoměrem při 0,386 m³/min a tlaku 294 kPa. Jak vzduch, tak kapalina protékaly vyleštěnými filtry právě před vstupem do atomizéru (filtry plynů Millipak-60 a Millipore Wafergard II F-40 v řadě). Rychlost průtoku sušícího vzduchu byla regulována systémem pro regulaci rychlosti AC na motoru ventilátoru při 2,8 m³/min a byla měřena na vývodu ventilátoru použitím destičky s otvorem a diferenčního převaděče tlaku. Teplota sušícího vzduchu byla regulována tak, aby byla 145°C zahřívačem Niro o výkonu 7,5 kW. Izolace částic se provádí samočisticí komůrkou (rukávový filtr nebo filtrační stanice) Pacific Engineering (Aneheim, Ka.). Rukávový filtr byl modifikován tak, aby umožnil změnu četných filtrů. Patronový a látkový filtr byly nahrazeny dvěma sintrovanými filtry z kovových vláken Failey Microfiltrex (Hampshire, Anglie). Na vršek zařízení byl vestavěn systém pro zpětný pulz filtračních prvků (zpětně se plní rukávy vysokotlakým vzduchem), aby se napomohlo regeneraci. Pulz byl aktivován na méně než jednu vteřinu každých 20 vteřin. Pulzní tlak byl 770 kPa. Prášek padal ze spodní části rukávového filtru gravitací a mechanickou pomocí (třepáním). Prášek ve sběrači byl analyzován. Výsledky jsou uvedeny v tabulce 4.

30 Tabulka 4

vlastnost/způsob	jednotky	sběrač
vlhkost Karl Fisher	% hmotn. vody	4,8
velikost částic, Horiba Capa 700	MMD (μm)	1,34
	% < 5 μm	100
	% < 1,4 μm	62
	% < 1,0	44
dodávaná dávka, účinnost zařízení se suchým práškem	% $\pm$ SD	73 $\pm$ 2

I když předcházející vynález byl popsán v některých detailech kvůli jasnosti porozumění způsobem ilustrace a pomocí příkladů, je zřejmé, že v praxi mohou v rozsahu přiložených nároků existovat některé změny a úpravy.

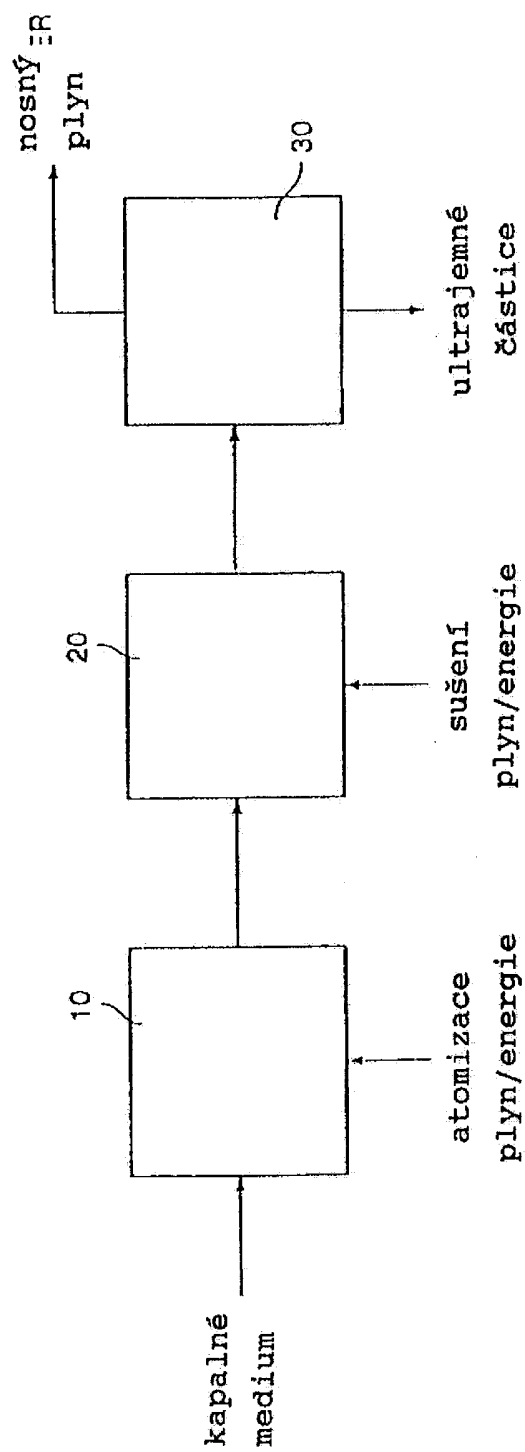
PATENTOVÉ NÁROKY

1. Způsob výroby dispergovatelných suchých prášků biologických makromolekul, **v y z n a -**
 5 **č u j í c í s e t í m**, že
 připraví odpařitelné kapalně médium, které obsahuje předem stanovenou koncentraci makro-
 molekuly a excipientů,
 atomizuje kapalně médium za předem stanovených podmínek atomizování pro vytvoření kapiček,
 vysušují kapičky v proudu ohřátého plynu za podmínek sušení vybraných pro vytvoření disper-
 10 govatelných částic kompozitního materiálu obsahujícího biologické makromolekuly, přičemž
 uvedené podmínky atomizování v kombinaci s podmínkami sušení jsou účinné k výrobě částic,
 majících vrásčitost alespoň 2,0, měřeno propustností vzduchu, obsah vlhkosti pod 10 % hmotn. a
 velikost částic nižší než 10 μm a
 částice zachycují.
 15
2. Způsob podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že koncentrace všech pevných látek
 v kapalně médiu je nižší než 10 % hmotn. vztaženo na kapalně médium.
3. Způsob podle nároku 2, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že obsah pevných látek je nižší 5 %
 20 hmotn. vztaženo na kapalně médium.
4. Způsob podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že podmínky pro atomizování se
 volí pro vytvoření kapiček, majících průměrnou velikosti pod 10 μm .
5. Způsob výroby podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že 90 % hmotnosti disper-
 25 govatelného prášku sestává z částic, majících průměr v rozsahu 0,1 až 7 μm .
6. Způsob výroby podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že 95 % hmotnosti disper-
 govatelného prášku sestává z částic, majících průměr v rozsahu 0,4 až 5 μm .
 30
7. Způsob podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že kapičky při vysušování proudí
 současně s proudem plynu a proud plynu má vstupní teplotu nad 90 °C.
8. Způsob podle nároku 7, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že vstupní teplota plynu je
 35 v rozsahu 120 °C až 200 °C.
9. Způsob podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že proud plynu má vstupní teplotu
 nad 110 °C a výstupní teplotu nad 50 °C.
10. Způsob podle nároku 7, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že výstupní teplota plynu je
 40 v rozsahu 60 °C až 80 °C.
11. Způsob podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že po zachycování částic se balí
 alespoň některé částice do nádoby, přičemž se částice před zabalením neklasifikují podle
 45 velikosti.
12. Způsob podle nároku 11, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se částice balí do nádoby pro
 jednotkovou dávku.
13. Způsob podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že jsou makromolekuly vybrány ze
 50 skupiny sestávající z kalcitoninu, erythropoietinu, faktoru IX, faktoru stimulujícího kolonie gra-
 nulocytů, faktoru stimulujícího kolonie makrofága granulocytů, růstového hormonu, inzulínu,
 interferonu alfa, interferonu beta, interferonu gama, interleukinu-2, hormonu uvolňujícího lutei-

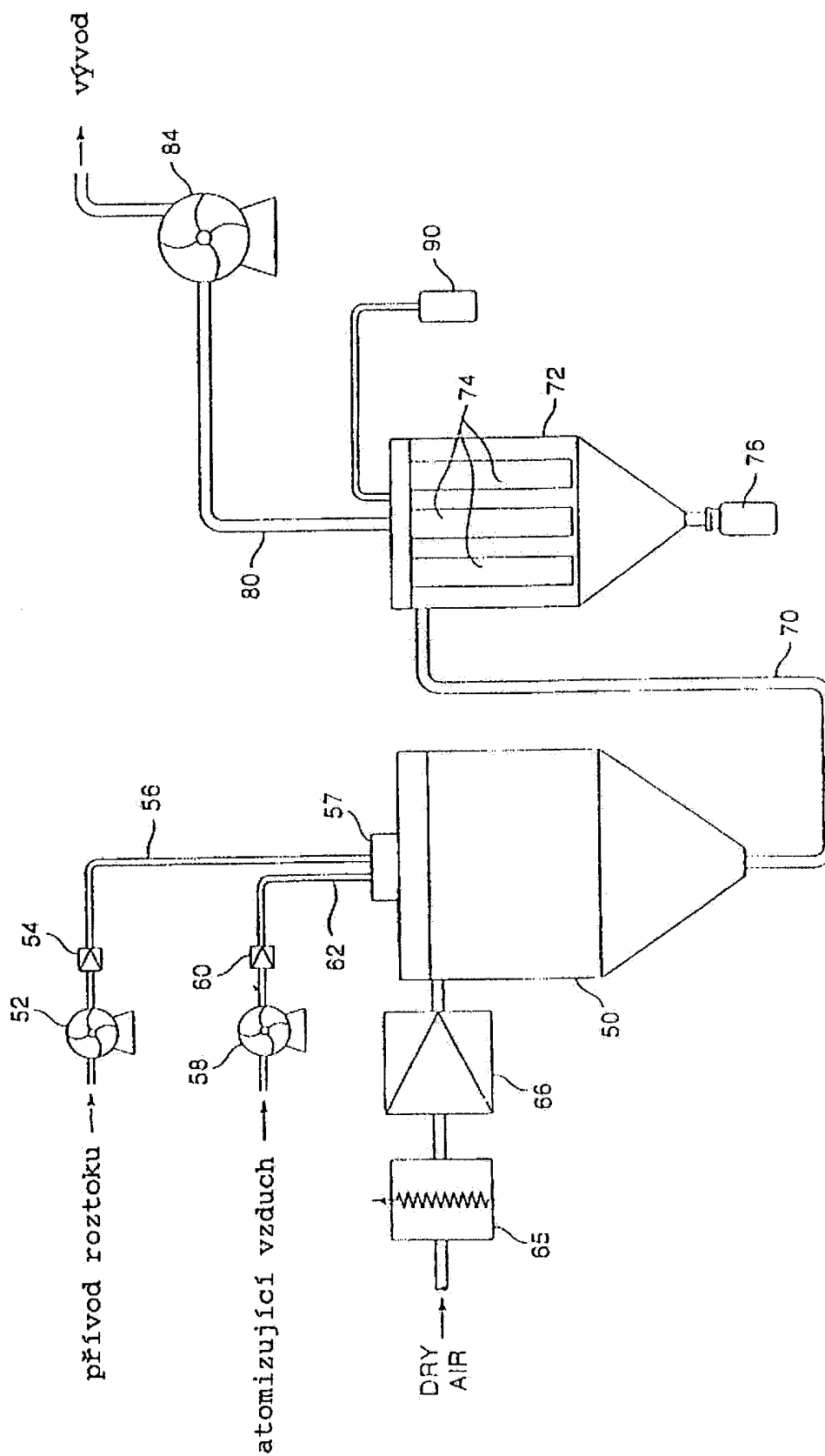
- nizující hormon (LHRH), somatostatinu, analogu vasopresinu, hormonu stimulujícího folikuly (FSH), amylinu, řasinkového neurotropního faktoru, faktoru uvolňujícího růstový hormon, růstového faktoru podobného inzulínu, insulinotropinu, antagonisty receptoru interleukinu-1, interleukinu-3, interleukinu-4, interleukinu-6, faktoru stimulujícího kolonii makrofága, nervového růstového faktoru, parathyroidního hormonu, thymosinu alfa-1, inhibitoru faktoru IIb/IIIa, anti-trypsinu alfa-1, protilátky anti-RSV, deoxyribonukleázy (DNAzy), proteinu zvyšujícího baktericidní permeabilitu (PBI), protilátky anti-CMV, receptoru interleukinu a antagonisty receptoru interleukinu-1.
- 10 **14. Způsob podle nároku 1, vyznačující se tím, že částice mají vrásčitost v rozsahu 3 až 6, měřeno propustností vzduchu.**
- 15 **15. Farmaceutický prostředek, vyznačující se tím, že obsahuje dispergovatelný suchý prášek biologických makromolekul připravených způsobem podle kteréhokoliv z předcházejících nároků 1 až 14.**

4 výkresy

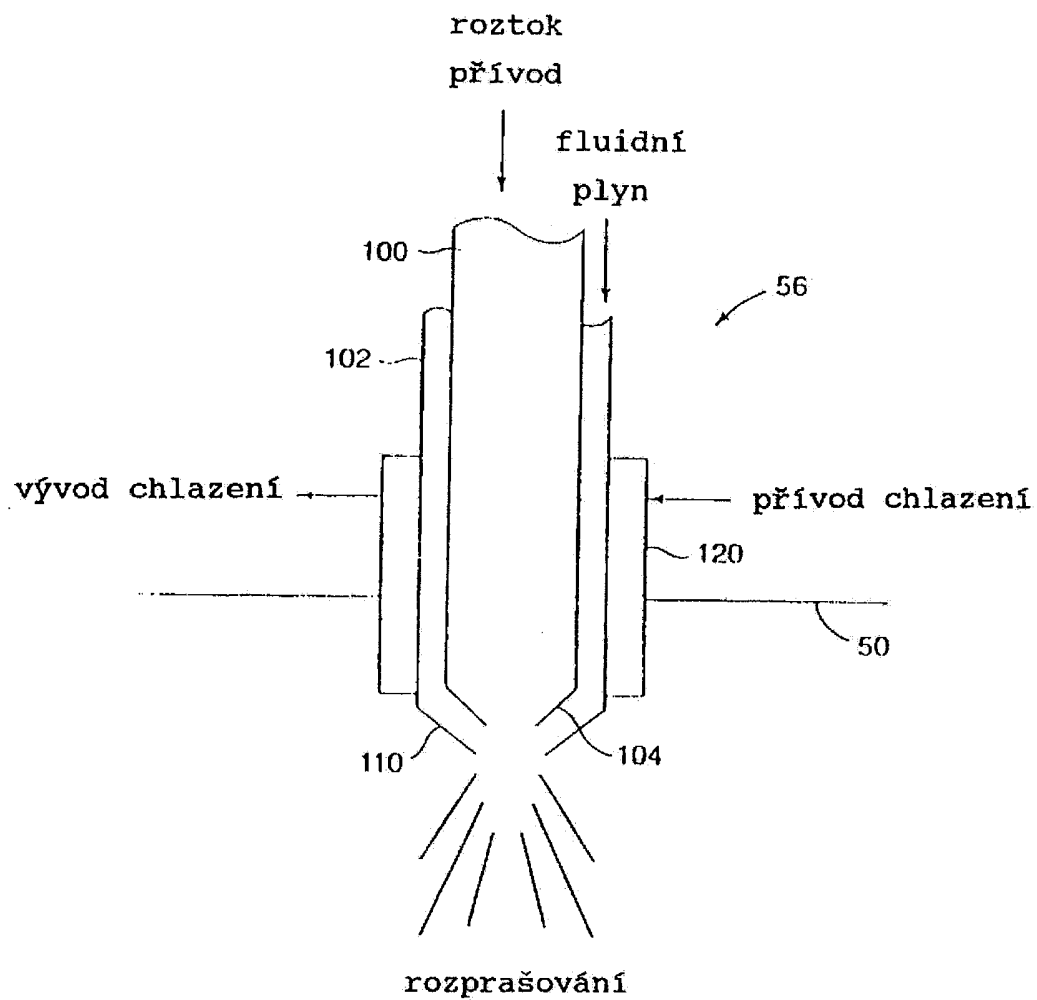
20



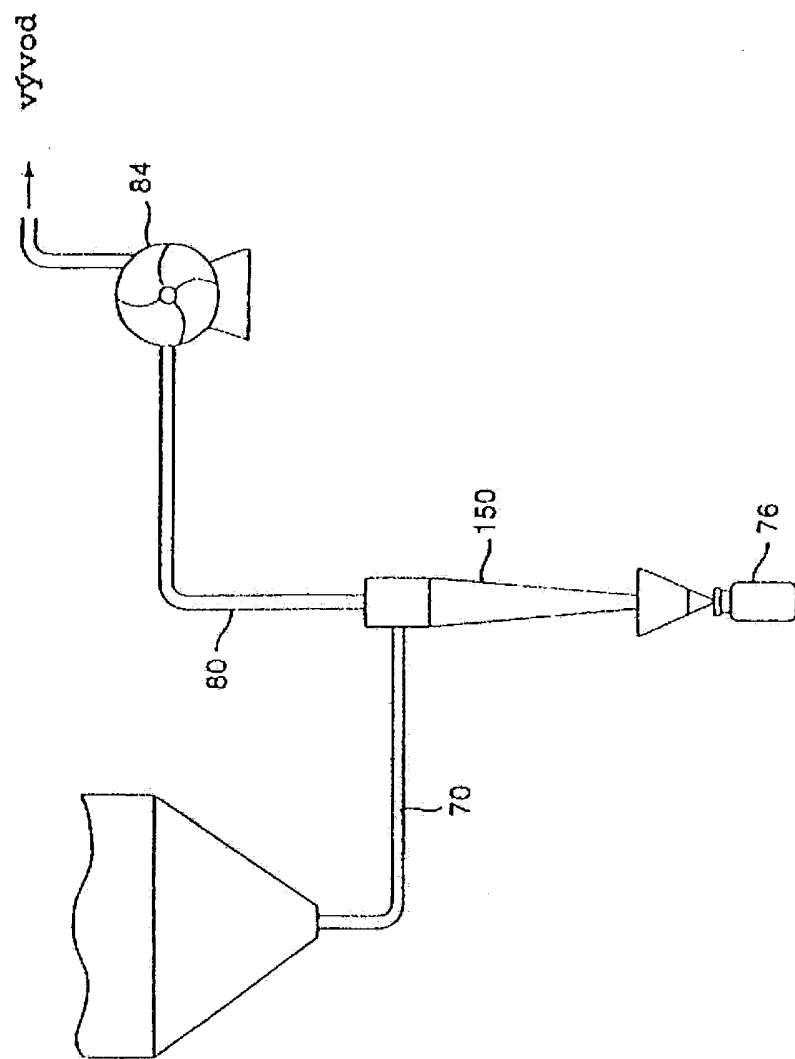
OBR. 1



OBR. 2



OBR. 3



OBR. 4

Konec dokumentu
