

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к новой системе для ингаляции сухим порошком, пригодной для транспульмонарного применения. Более точно, настоящее изобретение относится к системе для ингаляции сухим порошком для транспульмонарного применения, согласно которой лиофилизированный состав, предоставляемый содержащимся во флаконе, может быть приготовлен в виде, пригодном для транспульмонарного применения путем преобразования в тонкодисперсные частицы в момент использования, и применяемый посредством ингаляции.

Кроме того, настоящее изобретение охватывает нижеследующие изобретения, имеющие отношение к системе для ингаляции сухим порошком для транспульмонарного применения. Отдельные примеры таких изобретений включают в себя лиофилизированный состав, который может быть преобразован в тонкодисперсный порошок, пригодный для транспульмонарного применения (сухой порошкообразный препарат для транспульмонарного применения), в момент использования, устройство (механизм/средство), применяемое для приготовления и ингаляции сухого порошкообразного препарата для транспульмонарного применения, способ приготовления сухого порошкообразного препарата для транспульмонарного применения, способ транспульмонарного применения посредством ингаляции с применением лиофилизованного состава и использование лиофилизованного состава для приготовления сухого порошкообразного препарата для транспульмонарного применения в момент применения.

Ниже, в данном описании термин "тонкодисперсные частицы" включает в себя тонкоизмельченный порошок (пудру).

Уровень техники

В общем случае в отношении транспульмонарного применения известно, что активный ингредиент, содержащийся в препарате, может эффективно доставляться в легкие путем образования частиц активного ингредиента со средним диаметром 10 микрон или менее, предпочтительно 5 микрон или менее. Современное состояние с обычными ингаляциями для транспульмонарного применения является таким, что для предварительного приготовления лекарства, имеющего диаметр частиц, подходящий для транспульмонарного применения, тонкодисперсные частицы готовятся способом распылительной сушки, способом струйного измельчения или им подобными способами и, возможно, осуществляется дополнительная обработка, а затем тонкодисперсные частицы применяют засыпанными в ингалятор сухого порошка.

Более точно, нерассмотренная заявка на патент Японии № 1999-171760 раскрывает три типа порошковых ингаляций, а именно

(1) засыпанный в подходящий флакон препарат, содержащий порошкообразный состав, в который входят только тонкодисперсные частицы лекарственного вещества,

(2) засыпанный в подходящий флакон препарат, содержащий порошкообразный состав, в котором тонкодисперсные частицы лекарственного вещества подвергаются слабой грануляции для формирования частиц относительно большого диаметра, и

(3) засыпанный в подходящий флакон препарат, содержащий порошкообразный состав, в который входит смесь частиц, в которой тонкодисперсные частицы лекарственного вещества и частицы носителя (лактозы и т.п.), имеющие диаметр частиц большой, чем тонкодисперсные частицы лекарственного вещества, равномерно смешаны вместе.

Кроме того, известно, что при применении указанных порошковых ингаляций через дыхательный тракт наблюдается следующее поведение лекарственного состава: (1) тонкодисперсные частицы лекарственного вещества состава достигают большей глубины дыхательного тракта, например трахеи и бронхов, и там осаждаются, (2) гранулированное лекарство разделяется на тонкодисперсные частицы при прохождении по дыхательному тракту, и полученные тонкодисперсные лекарственные частицы достигают большей глубины дыхательных путей, например трахеи и бронхов, и там осаждаются и (3) носитель осаждается в ротовой полости, в глотке или гортани, и только тонкодисперсные частицы лекарственного вещества достигают большей глубины дыхательных путей, например трахеи или бронхов, и там осаждаются.

С этой точки зрения при обычной порошковой ингаляции для транспульмонарного применения ингредиенты, предназначенные для вдыхания, должны быть предварительно преобразованы в требуемые тонкодисперсные частицы, и затем тонкодисперсные частицы или тонкодисперсные частицы, дополнительно обработанные каким-либо способом, засыпаются в ингалятор сухого порошка и осуществляется транспульмонарное применение с их использованием.

Для преобразования лекарственного вещества с низким молекулярным весом в тонкодисперсные частицы обычно используют способ распылительной сушки (например, способ, представленный в нерассмотренной заявке на патент Японии № 1999-171760), способ струйного измельчения (например, способ, раскрытый в нерассмотренной заявке на патент Японии № 2001-151673) или подобные им. Способ струйного измельчения заключается в применении к низкомолекулярному препарату воздушного удара при расходе потока воздуха по меньшей мере 1000 л/мин и при скорости воздуха, не меньшей, чем скорость звука, для преобразования препарата в тонкодисперсные части-

цы. Не известен способ, который преобразует препарат в тонкодисперсные частицы при помощи слабого воздушного удара.

С другой стороны, для высокомолекулярного препарата, такого как пептид или протеин, например, известен способ, в котором распыляемый исходный раствор лекарственного средства, содержащий добавки, подвергают сушке в процессе распыления, таким образом исходный раствор превращают в тонкодисперсные частицы, имеющие средний диаметр частиц от 5 микрон или менее за один этап, а затем указанные тонкодисперсные частицы засыпают в ингалятор сухого порошка (способ распылительной сушки WO 95/31479), и способ, в котором пептид или протеин сублимируют вместе с добавками и затем лиофилизированный состав формируют в тонкодисперсные частицы при помощи струйного измельчения или подобным способом, и такие тонкодисперсные частицы засыпают в ингалятор сухого порошка (лиофилизация способом струйного измельчения WO 91/16038).

Однако обычные порошковые ингаляции для транспульмонарного применения, приготовленные при помощи вышеупомянутого способа распылительной сушки или метода лиофилизации струйным измельчением, не являются непременно идеальными при приготовлении высокомолекулярных лекарственных веществ, в частности пептидов и протеинов. Например, как показано в раскрытии изобретения в WO 95/31479, во время процесса распылительной сушки происходит дезактивация интерферона примерно на 25% и предполагалось, что при применении способа распылительной сушки протеины и им подобные вещества будут дезактивироваться в процессе производства, и таким образом активность препарата будет снижена.

Не известны способы, которые преобразуют высокомолекулярные лекарственные вещества в тонкодисперсные частицы при помощи слабого воздушного удара, также как и низкомолекулярные лекарственные вещества.

Более того, и при способе распылительной сушки, и при способе лиофилизации со струйным измельчением необходим процесс, при котором приготовленный тонкодисперсный порошок собирают из устройства распылительной сушки или устройства струйного измельчения, разделяют и засыпают во флаконы. Таким образом, является неизбежным, что при проведении этого процесса будут возникать такие проблемы, как уменьшение количества произведенного лекарственного препарата в результате потерь в процессе сбора или заполнения и, соответственно, увеличение стоимости и загрязнение лекарственного препарата примесями. Более того, обычно бывает сложно разделять и заполнять порошки небольшими порциями с хорошей точностью. Если используют способ распылительной сушки или способ лиофилизации со струй-

ным измельчением, для которых является существенным такое разделение и заполнение небольшими порциями порошка, то необходимо определить способ заполнения небольших порций порошка с хорошей точностью. В действительности детали системы, устройства и способа для заполнения тонкодисперсным порошком раскрыты в патенте США № 5,826,633.

Сущность изобретения

Задачей настоящего изобретения является решение различных проблем упомянутых выше обычных порошковых ингаляций для транспульмонарного применения. В частности, задачей настоящего изобретения является предоставление новой системы приготовления и системы применения, которая имеет возможность преобразовывать лиофилизированный состав, который содержится во флаконах до разделения на единичные дозы активного ингредиента, в тонкодисперсные частицы вплоть до диаметра частиц, подходящего для транспульмонарного применения путем ингаляции во флакон в момент использования, и затем использовать для транспульмонарного применения.

Авторы настоящего изобретения провели тщательные исследования для достижения вышеуказанной задачи и в результате обнаружили, что если фармакологически активное вещество заполняют во флаконы в виде жидкости, разделяют на необходимые порции и затем лиофилизируют, то впоследствии приготовленный таким образом лиофилизированный состав в непорошковой форме может резко преобразоваться в тонкодисперсные частицы при воздействии относительно слабого воздушного удара, все еще находясь во флаконе. Исходя из этих данных, авторы настоящего изобретения провели дополнительные исследования и в результате обнаружили, что при использовании лиофилизированного состава, единичную дозу которого в непорошковом виде помещают во флакон, в сочетании с устройством, включающим в себя средство для подачи воздуха с заданной скоростью и расходом потока во флаконе, позволяющие применить к составу требуемый воздушный удар, и средство для выброса из флакона порошкообразного состава, который преобразовался в тонкодисперсные частицы, лиофилизированный лекарственный препарат может быть приготовлен в виде тонкодисперсного порошка, пригодного для транспульмонарного применения пациентами без затруднений в момент использования (в частности, непосредственно во время ингаляции), и тонкодисперсный порошок может применяться при помощи ингаляции, "как есть". Кроме этого, было проверено, что согласно такой системе для транспульмонарного применения, все вышеуказанные проблемы обычных порошковых ингаляций для транспульмонарного применения также разрешаются.

Таким образом, согласно вышеуказанной системе для транспульмонарного применения

настоящего изобретения нет необходимости собирать лекарственный препарат в виде порошка и затем засыпать его во флаконы, но легче выполнять приготовление путем точного заполнения каждого флакона жидкостью с последующей лиофилизацией, и, следовательно, система для транспульмонарного применения может использоваться для транспульмонарного применения с чрезвычайно высокой точностью и с высоким выходом производимого лекарства при отсутствии проблемы загрязнения. Более того, согласно вышеуказанной системе применения активные ингредиенты, такие как протеины или пептиды, не подвергаются воздействию высокой температуры в процессе производства, как в случае со способом распылительной сушки и подобным ему, и, следовательно, отсутствует проблема фармакологической активности, уменьшающейся в результате действия высокой температуры. Следовательно, система применения настоящего изобретения представляет собой чрезвычайно полезную систему, пригодную, в частности, для фармакологически активных веществ, таких как пептиды и протеины, которые являются дорогостоящими лекарствами, поскольку может быть снижена стоимость производства.

Кроме этого, согласно системе для ингаляции сухим порошком в соответствии с настоящим изобретением получают чрезвычайно высокую фракцию тонкодисперсных частиц (количество лекарства, достигающее легких: фракция тонкодисперсных частиц, вдыхаемая фракция), и, следовательно, лекарство может эффективно доставляться в легкие.

Система для ингаляции сухим порошком данного изобретения отличается использованием лиофилизованного состава в непорошковой лепешкообразной форме в качестве препарата для транспульмонарного применения. Система для ингаляции сухим порошком данного изобретения, в которой в ингаляторе сухого порошка применяют лиофилизированный состав в лепешкообразной форме, выполнена с возможностью получения значительно более высоких фракций тонкодисперсных частиц, в сравнении со случаем, в котором в ингаляторе сухого порошка настоящего изобретения применяют препарат, преобразованный в тонкодисперсный порошок, имеющий размер частиц, пригодный для транспульмонарного применения, с применением ранее известных способов для получения порошковых ингалянтов, таких как способ струйного измельчения или способ распылительной сушки.

Исходя из этого, система для ингаляции сухим порошком настоящего изобретения может быть определена как высокоэффективная система для транспульмонарного применения.

Настоящее изобретение было разработано, основываясь на приведенных данных.

(I) Настоящее изобретение включает в себя нижеследующую систему для ингаляции сухим порошком для транспульмонарного применения.

Система для ингаляции сухим порошком для транспульмонарного применения включает в себя сочетание лиофилизованного состава, который находится во флаконе в непорошковом виде и способен преобразовываться в тонкодисперсные частицы, имеющие средний диаметр частиц 10 микрон или менее, при воздействии установленного воздушного удара на лиофилизированный состав во флаконе, устройства для применения вышеуказанного воздушного удара к лиофилизованному составу во флаконе и устройства для выброса полученных таким способом тонкодисперсных частиц.

Нижеследующее может быть представлено как конкретные варианты осуществления указанной системы для ингаляции сухим порошком для транспульмонарного применения.

Система для ингаляции сухим порошком для транспульмонарного применения, использующая сочетание

(1) флакона, содержащего лиофилизированный состав, содержащего одну дозу активного ингредиента и имеющего

(i) непорошковую лепешкообразную форму,

(ii) индекс дезинтеграции 0,015 или более и

(iii) свойство преобразовываться в тонкодисперсные частицы, имеющие средний диаметр частиц 10 микрон или менее, или фракцию тонкодисперсных частиц 10% или более, получающиеся под воздействием воздушного удара при скорости воздуха по меньшей мере 1 м/с и расходе потока воздуха по меньшей мере 17 мл/с; и

(2) устройство, имеющее средство, выполненное с возможностью применения указанного воздушного удара к лиофилизованному составу в указанном флаконе, и средство для выброса лиофилизованного состава в порошковой форме, который был преобразован в тонкодисперсные частицы.

(II) Кроме этого, настоящее изобретение включает в себя нижеследующие лиофилизованные составы, измельченные при помощи воздушного удара в тонкодисперсные частицы, имеющие размер частиц, пригодный для транспульмонарного применения:

лиофилизированный состав для транспульмонарного применения, имеющий нижеследующие свойства от (i) до (iii):

(i) имеет непорошковую лепешкообразную форму,

(ii) имеет индекс дезинтеграции 0,015 или более, и

(iii) преобразуется в тонкодисперсные частицы, имеющие средний диаметр частиц 10 микрон или менее, или фракцию тонкодисперс-

ных частиц 10% или более, получающиеся под воздействием воздушного удара при скорости воздуха по меньшей мере 1 м/с и расходе потока воздуха по меньшей мере 17 мл/с.

(III) Кроме этого, настоящее изобретение включает в себя нижеследующие ингаляторы сухого порошка, пригодные в системе для ингаляции сухим порошком для транспульмонарного применения.

Ингаляторы используют при ингаляции тонкодисперсных частиц, полученных при воздействии воздушного удара на лиофилизированный состав, который содержится во флаконе в непорошковом виде. Отдельные примеры таких ингаляторов включают в себя (1) средство, выполненное с возможностью применения воздушного удара, имеющего скорость воздуха по меньшей мере 1 м/с и расход потока воздуха по меньшей мере 17 мл/с, к лиофилизированному составу во флаконе, и (2) средство для выброса порошкообразного лиофилизированного состава, измельченного до тонкодисперсных частиц. Более точно, ингаляторы выполнены в виде ингаляторов сухого порошка струйного типа, как в (а) ниже, и в виде управляемых вдохом ингаляторов сухого порошка, как в (b) ниже.

(а) Ингалятор сухого порошка струйного типа: активный порошковый ингалятор.

Устройство, применяемое для преобразования лиофилизированного состава, содержащегося в непорошковом виде во флаконе, в тонкодисперсные частицы и использования пользователями полученных тонкодисперсных частиц при ингаляции, включающее в себя узел иглы, имеющий канал потока воздушной струи, узел иглы, имеющий канал потока выброса, средство сжатия и подачи воздуха для подачи воздуха в канал потока воздушной струи узла иглы, и ингаляционный порт, соединенный с каналом потока выброса, выполнено таким образом, что пробка, которая запечатывает указанный флакон, прокалывается при помощи указанных узлов иглы, таким образом соединяя канал потока воздушной струи и канал потока выброса с внутренней частью указанного флакона, и воздух вводится в указанный флакон по указанному каналу потока воздушной струи, используя указанное устройство сжатия и подачи воздуха, таким образом измельчая указанный лиофилизированный состав до тонкодисперсных частиц при воздействии воздушного удара и выбрасывая полученные тонкодисперсные частицы из порта ингаляции через указанный канал потока выброса.

(b) Управляемый вдохом ингалятор сухого порошка: пассивный порошковый ингалятор.

Устройство, применяемое для преобразования лиофилизированного состава, который содержится в непорошковом виде во флаконе, в тонкодисперсные частицы и использования пользователями полученных тонкодисперсных частиц при ингаляции, включающее в себя узел

иглы, имеющий канал потока всасывания, узел иглы, имеющий канал потока ввода воздуха, и ингаляционный порт, соединяющийся с каналом потока всасывания, выполнено таким образом, что в состоянии, при котором указанная пробка прокола указанными узлами иглы вследствие давления, создаваемого при вдохе пользователем, воздух в указанном флаконе вдыхается через указанный ингаляционный порт и в то же самое время воздух благодаря созданному отрицательному давлению поступает в указанный флакон по указанному каналу потока ввода воздуха, и в результате указанный лиофилизированный состав измельчается до тонкодисперсных частиц при воздействии удара входящего воздуха, и полученные тонкодисперсные частицы выбрасываются из ингаляционного порта через указанный канал потока всасывания.

(IV) Кроме этого, настоящее изобретение включает в себя нижеследующие способы производства порошкообразного лекарственного препарата для транспульмонарного применения.

Способ производства сухого порошкообразного лекарственного препарата для транспульмонарного применения, содержащий

введение воздуха во флакон для нанесения по лиофилизированному составу воздушного удара при скорости воздуха по меньшей мере 1 м/с и расходе потока воздуха по меньшей мере 17 мл/с с применением устройства, выполненного с возможностью нанесения указанного воздушного удара по лиофилизированному составу во флаконе,

преобразование таким образом указанного лиофилизированного состава в тонкодисперсные частицы, имеющие средний диаметр частиц 10 микрон или менее, или фракцию тонкодисперсных частиц 10% или более;

причем лиофилизированный состав содержит одну дозу активного ингредиента и имеет следующие свойства:

(i) имеет непорошковую лепешкообразную форму,

(ii) имеет индекс дезинтеграции 0,015 или более и

(iii) преобразуется в тонкодисперсные частицы, имеющие средний диаметр частиц 10 микрон или менее, или фракцию тонкодисперсных частиц 10% или более при воздействии воздушного удара.

(V) Кроме этого, настоящее изобретение включает в себя следующие способы транспульмонарного применения, отличающиеся применением системы для ингаляции сухим порошком для транспульмонарного применения, описанной выше. Согласно способу транспульмонарного применения лиофилизированный состав, который содержится в непорошковом виде во флаконе, в момент использования измельчается до тонкодисперсного порошка, пригодного для транспульмонарного применения, таким образом, чтобы пользователь (паци-

ент) мог использовать тонкодисперсный порошковый препарат путем ингаляции.

Способ применения содержит следующие варианты осуществления.

Способ транспульмонарного применения, содержащий

преобразование лиофилизированного состава в тонкодисперсные частицы, имеющие средний диаметр частицы 10 микрон или менее, или фракцию тонкодисперсных частиц 10% или более, при воздействии воздушного удара, имеющего скорость воздуха по меньшей мере 1 м/с и расход потока воздуха по меньшей мере 17 мл/с, по лиофилизированному составу в момент применения и

применение пользователем получающегося тонкодисперсного порошка при помощи ингаляции;

причем лиофилизированный состав содержит одну дозу активного ингредиента и имеет нижеследующие свойства:

(i) имеет непорошковую лепешкообразную форму,

(ii) имеет индекс дезинтеграции 0,015 или более и

(iii) преобразуется в тонкодисперсные частицы, имеющие средний диаметр частиц 10 микрон или менее, или фракцию тонкодисперсных частиц 10% или более при воздействии воздушного удара.

(VI) Кроме этого, настоящее изобретение включает в себя нижеследующее применение лиофилизированного состава для транспульмонарного применения.

Применение лиофилизированного состава для транспульмонарного применения путем ингаляции.

Указанный лиофилизированный состав содержит одну дозу активного ингредиента и имеет следующие свойства:

(i) имеет непорошковую лепешкообразную форму,

(ii) имеет индекс дезинтеграции 0,015 или более и

(iii) преобразуется в тонкодисперсные частицы, имеющие средний диаметр частиц 10 микрон или менее, или фракцию тонкодисперсных частиц 10% или более при воздействии воздушного удара, имеющего скорость воздуха по меньшей мере 1 м/с и расход потока воздуха по меньшей мере 17 мл/с,

и применяется путем измельчения до тонкодисперсных частиц, имеющих указанный средний диаметр частиц или указанную фракцию тонкодисперсных частиц.

(VII) Кроме этого, в настоящее изобретение включены следующие применения лиофилизированного состава для производства сухого препарата в порошковой форме для транспульмонарного применения.

Применение лиофилизированного состава для производства сухого препарата в порошко-

вой форме для транспульмонарного применения путем ингаляции.

Указанный лиофилизированный состав имеет нижеследующие свойства:

(i) имеет непорошковую лепешкообразную форму,

(ii) имеет индекс дезинтеграции 0,015 или более и

(iii) преобразуется в тонкодисперсные частицы, имеющие средний диаметр частиц 10 микрон или менее, или фракцию тонкодисперсных частиц 10% или более при воздействии воздушного удара, имеющего скорость воздуха по меньшей мере 1 м/с и расход потока воздуха по меньшей мере 17 мл/с,

и применяется путем распыления в тонкодисперсные частицы, имеющие указанный средний диаметр частиц или указанную фракцию тонкодисперсных частиц в момент применения.

Краткое описание чертежей

Фиг. 1 - сечение, показывающее ингалятор сухого порошка (струйного типа 1) варианта 1 осуществления настоящего изобретения. Необходимо отметить, что на фиг. 1 стрелки обозначают поток внешнего воздуха (так же, как и на фиг.2 и 3 ниже). Кроме этого, различные ссылки обозначают следующее: 1 - флакон, 1а - пробка, 2 - лиофилизированный состав, 3 - канал потока воздушной струи, 4 - канал потока выброса, 5 - узел иглы, 6 - ингаляционный порт, 7 - элемент ввода воздуха, 8 - трубчатый предохранительный колпак, 9 - средство сжатия и подачи воздуха, 10 - сильфон, 11 - впускной клапан, 12 - впускной порт, 13 - выпускной клапан, 14 - выпускной порт, 15 - соединительный порт (так же на фиг. 2-11 ниже).

Фиг. 2 - сечение, показывающее ингалятор сухого порошка (управляемый вдохом 1) варианта 2 осуществления настоящего изобретения. Кроме этого, различные ссылки обозначают следующее: 16 - канал потока всасывания, 17 - канал потока ввода воздуха, 18 - ингаляционный порт, 19 - элемент ввода воздуха (так же на фиг. 3 ниже).

Фиг. 3 - сечение, показывающее ингалятор сухого порошка (управляемый вдохом типа 2) варианта 3 осуществления настоящего изобретения.

Фиг. 4 - перспективный вид, показывающий ингалятор сухого порошка (управляемый вдохом типа 3) варианта 4 осуществления настоящего изобретения. Кроме этого, различные ссылки обозначают следующее: 21 - корпус, 22 - узел фиксации, 27 - крышка, 28 - окно, 32 - мундштук, 32а - крышка мундштука, 39 - соединитель (так же на фиг. 5-13 ниже).

Фиг. 5 - сечение вышеуказанного ингалятора сухого порошка (управляемого вдохом типа 3). Кроме этого, различные ссылки обозначают следующее: 20 - камера корпуса, 21А - шарнир, 23 - направляющий узел, 24 - рабочий узел фиксатора,

26 - основной корпус, 29 - порт ввода, 30 - запорный клапан, 31 - порт всасывания, 33 - узел разветвления, 35 - съемник, 36 - рычаг, 37 - механический узел, 39 - соединитель, 40 - шарнир, 41 - шарнир (так же на фиг. 6-13 ниже).

Фиг. 6 (а) - частичное сечение вышеуказанного ингалятора сухого порошка (управляемого вдохом типа 3).

Фиг. 6(b) - вид сбоку узла иглы данного ингалятора сухого порошка. Кроме этого, различные ссылки обозначают следующее: 16а - концевое отверстие канала 16 потока всасывания, 17а - концевое отверстие канала 17 потока ввода воздуха, 34 - узел внешней стенки, 42 - второй канал ввода, 42а - желоб ввода в узле 33 разветвления, 42b - желоб ввода в узле 34 внешней стенки, 43 - зазор, 44 - одно окончание второго канала 42 ввода, 45 - другое окончание второго канала 42 ввода, 46 - выпускное отверстие, 47 - перегородка (также на фиг. 7-13 ниже).

Фиг. 7-10 - сечения для пояснения механизма действия вышеуказанного ингалятора сухого порошка (управляемого вдохом типа 3). Ссылка 25 обозначает порт удаления/вставки.

Фиг. 11 - перспективный вид ингалятора сухого порошка (управляемого вдохом типа 4), который является другим вариантом осуществления настоящего изобретения. Ссылка 48 обозначает рабочий элемент.

Фиг. 12 и 13 - перспективные виды ингалятора сухого порошка (управляемого вдохом типа 5) другого варианта осуществления настоящего изобретения. Ссылка 49 обозначает рабочий элемент.

Фиг. 14 - диаграмма, показывающая распределение размера тонкодисперсных частиц, распыленных ингалятором сухого порошка в примере 1.

Фиг. 15 - диаграмма, показывающая распределение размера тонкодисперсных частиц, распыленных ингалятором сухого порошка в примере 2.

Фиг. 16 - диаграмма, показывающая распределение размера тонкодисперсных частиц, распыленных ингалятором сухого порошка в примере 3.

Фиг. 17 - диаграмма, показывающая распределение частицы тонкодисперсных частиц, распыленных ингалятором сухого порошка в примере 4.

Фиг. 18 - диаграмма, показывающая распределение размера тонкодисперсных частиц, распыленных ингалятором сухого порошка в примере 5.

Фиг. 19 - диаграмма, показывающая распределение размера тонкодисперсных частиц, распыленных ингалятором сухого порошка в примере 6.

Наилучший способ осуществления изобретения

(1) Ингалятор сухого порошка.

Ингалятор сухого порошка, применяемый в настоящем изобретении, является устройством, применяемым для измельчения во флаконе лиофилизированного препарата (лиофилизированного состава), который содержится в непорошковом виде во флаконе, до тонкодисперсных частиц, и позволяющий пользователю вдыхать сухой порошкообразный препарат.

Если устройство включает в себя (1) средство, выполненное с возможностью применения воздушного удара к лиофилизированному составу в непорошковом виде такой силы, что лиофилизированный состав может быть измельчен до тонкодисперсных частиц, и (2) средство, которое пользователь может применить для ингаляции порошкового лиофилизированного состава, который преобразуется в тонкодисперсные частицы, то указанное устройство может осуществлять как измельчение лиофилизированного состава до тонкодисперсных частиц, так и применение порошкообразного состава пользователем путем ингаляции. Необходимо отметить, что средство (1) можно также рассматривать, как средство для введения воздуха, выполненное с возможностью применения вышеуказанного воздушного удара, во флакон, содержащий лиофилизированный состав. Кроме того, средство (2) также можно рассматривать, как средство для выброса из флакона порошкообразного препарата, который во флаконе преобразуется в тонкодисперсные частицы. В системе для ингаляции сухим порошком настоящего изобретения также может быть использовано либо обычное общеизвестное устройство или устройство, которое будет разработано в будущем, если только в состав устройства входят указанные средства.

Более точно, средство (1) может быть реализовано путем введения воздуха, способного произвести воздушный удар, во флакон, содержащий лиофилизированный состав, как это упомянуто выше. Необходимо отметить, что средство (1) может быть заменено на средство, выполненное с возможностью применения воздушного удара при скорости воздуха по меньшей мере 1 м/с и расходе потока воздуха по меньшей мере 17 мл/с, к лиофилизированному составу во флаконе.

Путем применения средства (2) или при помощи этого средства сухой порошкообразный лекарственный препарат, приготовленный в форме, пригодной для транспульмонарного применения, может быть применен пользователем, таким как пациент, путем ингаляции. Необходимо отметить, что средство (2) может дополнительно обеспечиваться, например, камерой или каналом потока такими, что состав преобразуется в тонкодисперсные частицы или расщелачивается.

Данное устройство охватывает ингаляторы сухого порошка струйного типа, как описано

ниже в (а), и управляемые вдохом ингаляторы сухого порошка, как описано ниже в (b).

(а) Ингалятор сухого порошка струйного типа: активный порошковый ингалятор.

(а-1) Ингалятор сухого порошка, применяемый для преобразования в тонкодисперсные частицы и ингаляции лиофилизированного состава, который содержится в непорошковом виде во флаконе,

содержащий узел иглы, имеющий канал потока воздушной струи, узел иглы, имеющий канал потока выброса, средство сжатия и подачи воздуха для подачи воздуха в канал потока воздушной струи узла иглы и ингаляционный порт, который связан с каналом потока выброса,

выполнен таким образом, что пробка, которая запечатывает флакон, прокалывается при помощи узлов иглы, таким образом соединяя канал потока воздушной струи и канал потока выброса с внутренней частью флакона, и воздух вводится во флакон по каналу потока воздушной струи, используя устройство сжатия и подачи воздуха, измельчая таким образом лиофилизированный состав до тонкодисперсных частиц при воздействии воздушного удара и выбрасывая полученные тонкодисперсные частицы из порта ингаляции через канал потока выброса.

(а-2) Ингалятор сухого порошка, описанный выше в (а-1), выполнен таким образом, что устройство сжатия и подачи воздуха приводится в действие вручную и включает в себя сильфон, имеющий впускной порт, оснащенный впускным клапаном, и выпускной порт, оснащенный выпускным клапаном, и путем сжатия сильфона и открывая таким образом выпускной клапан в состоянии, при котором впускной клапан закрывается, воздух нагнетается во флакон через канал потока воздушной струи узла иглы, который связан с выпускным портом, и при растяжении сильфона благодаря возвратной упругой силе в состоянии, при котором выпускной клапан закрывается, а впускной клапан открывается, воздух вводится в сильфон.

(а-3) Ингалятор сухого порошка, описанный выше в (а-1) или (а-2), в котором канал потока воздушной струи и канал потока выброса формируются в одном узле иглы.

(b) Управляемый вдохом ингалятор сухого порошка: пассивный порошковый ингалятор.

(b-1) Ингалятор сухого порошка, применяемый для ингаляции тонкодисперсных частиц, образованных при измельчении лиофилизированного состава, который содержится в непорошковом виде во флаконе,

содержащий узел иглы, имеющий канал потока всасывания, узел иглы, имеющий канал потока ввода воздуха, и ингаляционный порт, который связан с каналом потока всасывания,

выполнен таким образом, что в состоянии, в котором пробка проколота указанными узлами иглы вследствие давления, создаваемого при вдохе пользователем, воздух во флаконе вдыха-

ется через ингаляционный порт, и в то же самое время воздух благодаря созданному отрицательному давлению поступает во флакон по каналу потока ввода воздуха и в результате лиофилизированный состав измельчается до тонкодисперсных частиц при воздействии удара входящего воздуха и полученные тонкодисперсные частицы выбрасываются из ингаляционного порта через канал потока всасывания.

(b-2) Ингалятор сухого порошка, описанный выше в (b-1), выполнен таким образом, что наибольшая часть лиофилизированного состава преобразуется в тонкодисперсные частицы и вдыхается пользователем из ингаляционного порта за одну ингаляцию.

(b-3) Ингалятор сухого порошка, описанный выше в (b-1) или (b-2), в котором канал потока всасывания и канал потока ввода воздуха сформированы в одном узле иглы.

Средство для введения воздуха во флакон (указанное выше средство (1)) может быть предназначено для введения внешнего воздуха при нормальном давлении. Нет необходимости использовать сжатый воздух из струйной мельницы или подобного устройства. На средство для введения внешнего воздуха ограничения отсутствуют. Например, в случае если используется ингалятор сухого порошка струйного типа (активный порошковый ингалятор), описанный выше, может применяться средство для принудительного введения внешнего воздуха во флакон путем впрыскивания. В случае если используется управляемый вдохом ингалятор сухого порошка (пассивный порошковый ингалятор), может применяться средство для естественного введения внешнего воздуха во флакон путем всасывания благодаря отрицательному давлению, создаваемому во флаконе, при вдохе пользователем. Более того, в ранее рассмотренном случае, т.е. в случае ингалятора сухого порошка струйного типа (активного порошкового ингалятора), способ введения внешнего воздуха во флакон путем принудительного впрыскивания может быть ручным или способом, который осуществляется автоматически с применением какого-либо устройства.

Ингалятор сухого порошка данного изобретения, вне зависимости от типа ингалятора, является ли он активным порошковым ингалятором или пассивным порошковым ингалятором, способен измельчать до тонкодисперсных частиц лиофилизированный состав, который хранится в непорошковом виде во флаконе, ударом (давления воздушной струи) наружного воздуха, вводимого (втекающего внутрь) во флакон при помощи средства введения воздуха.

Например, флакон, применяемый для лиофилизирования, может быть использован в настоящем изобретении без ограничений на вещество и форму. В качестве примера вещества может быть обычный пластик, включая полиолефин такой, как полиэтилен, полипропилен или

полистирол, стекло, алюминий. Кроме этого, в качестве примеров формы могут рассматриваться круговой цилиндр, чашеобразная форма и полигональная призма (полигональная пирамида), такая как треугольная призма (треугольная пирамида), квадратная призма (квадратная пирамида), гексагональная призма (гексагональная пирамида) или октагональная призма (октагональная пирамида).

Для эффективного получения эффектов емкость флакона, содержащего лиофилизированный состав, должна находиться в пределах от 0,2 до 50 мл, предпочтительно от 0,2 до 25 мл и более предпочтительно от 1 до 15 мл. Кроме этого, желательно, чтобы используемый диаметр основания флакона был от 2 до 100 мм, предпочтительно от 2 до 75 мм, более предпочтительно от 2 до 50 мм.

Кроме этого, количество лиофилизированного состава, содержащегося во флаконе, составляет предпочтительно количество, содержащее единичную дозу (одну дозу) или набор доз, в частности от 2 до 3 доз активного ингредиента. Более предпочтительно, если это является количеством, содержащим единичную дозу (одну дозу) активного ингредиента. Кроме этого, конкретное количество лиофилизированного состава может меняться в зависимости от типа и содержания активного ингредиента, содержащегося в лиофилизированном составе, и выбирается без конкретных ограничений, как подходящее для ингаляции количество; тем не менее, обычно это количество составляет 30 мг или менее, предпочтительно 20 мг или менее, более предпочтительно 10 мг или менее, особенно предпочтительно 5 мг или менее.

Кроме этого, воздушный удар, генерируемый внешним воздухом, вводимым во флакон, обусловлен расходом потока воздуха, с которым воздух втекает во флакон благодаря по меньшей мере одному или нескольким вдохам пациента, или скоростью воздуха, генерируемой таким образом. Отсутствуют конкретные ограничения на введение внешнего воздуха с неким расходом потока воздуха или скоростью воздуха, превышающими указанную, кроме, конечно, ограничения, накладываемого прочностью флакона. Обычно расход потока воздуха за один вдох пациента составляет от 5 до 300 л/мин, более точно от 10 до 200 л/мин. Кроме этого, в случае ингалятора сухого порошка устройство может использоваться таким образом, чтобы количество воздуха, вводимого каждый раз, составляло от 5 до 100 мл, предпочтительно от 10 до 50 мл. Предпочтительно, осуществляется регулировка таким образом, что верхний слой лиофилизированного состава, содержащегося во флаконе, испытывает воздушный удар, генерируемый при скорости воздуха по меньшей мере 1 м/с. Более предпочтительно, удар воздуха является ударом, генерируемым при скорости воздуха по меньшей мере 2 м/с, еще более предпочтительно

удар воздуха является ударом, генерируемым при скорости воздуха по меньшей мере 5 м/с, и наиболее предпочтительно удар воздуха является ударом, генерируемым при скорости воздуха по меньшей мере 10 м/с. Итак, не существует конкретных ограничений на верхнюю границу воздушного удара, но в качестве примера может быть рассмотрен удар, генерируемый при скорости воздуха 300 м/с. Верхней границей предпочтительно является удар, генерируемый при скорости воздуха 250 м/с, более предпочтителен удар, генерируемый при скорости воздуха 200 м/с, еще более предпочтителен удар, генерируемый при скорости воздуха 150 м/с.

Не существует конкретных ограничений на удар воздуха при условии, если он генерируется при помощи воздуха, имеющего скорость воздуха, произвольно выбираемую в пределах диапазона от нижней границы до верхней границы. Отдельными примерами являются удары, генерируемые при скоростях воздуха в пределах от 1 до 300 м/с, от 1 до 250 м/с, от 2 до 250 м/с, от 5 до 250 м/с, от 5 до 200 м/с, от 10 до 200 м/с или от 10 до 150 м/с.

Итак, скорость воздуха, воздействующего на лиофилизированный состав, может измеряться следующим образом. Итак, в ингаляторе сухого порошка струйного типа, описанном ниже в качестве варианта 1 осуществления изобретения, применено устройство, в котором воздух, содержащийся в сильфоне 10, с силой вводится в лиофилизированный состав (лепешкообразный лиофилизированный состав: ниже в данном описании также называемый лиофилизированная лепешка), который втекает во флакон из канала 3 потока воздушной струи, таким образом производя воздушный удар и выброс получающихся тонкодисперсных частиц из канала 4 потока выброса. В этом случае расход потока воздуха, входящего по каналу 3 потока воздушной струи, может быть рассчитан путем деления количества воздуха, содержащегося в сильфоне 10, на время, за которое воздух подается во флакон. Затем при помощи деления указанного расхода потока воздуха на площадь сечения канала ввода воздуха в указанный флакон, такой как канал 3 потока воздушной струи, может быть вычислена скорость воздуха, при которой наносится удар по лиофилизированному составу (лиофилизированной лепешке).

Скорость воздуха (см/с) = расход потока воздуха (мл=см³/с)/площадь сечения канала потока ввода воздуха (см²).

Более точно, например, в случае ингалятора сухого порошка струйного типа, разработанного таким образом, что калибр канала 3 потока воздушной струи составляет 1,2 мм, калибр канала потока всасывания составляет 1,8 мм, и количество воздуха, содержащегося в сильфоне 10, составляет около 20 мл, в случае если количество воздуха около 20 мл, содержащегося в сильфоне 10, с силой подается на лиофилизиро-

ванный состав во флаконе из канала 3 потока воздушной струи в течение примерно 0,5 с, расход потока воздуха составляет примерно 40 мл/с. Деление этого значения на площадь сечения канала потока ввода воздуха (канал потока воздушной струи) ($0,06 \times 0,06 \times 3,14 = 0,0113 \text{ см}^2$), дает 3540 см/с. Скорость воздуха, таким образом, составляет около 35 м/с.

Кроме этого, в управляемых вдохом ингаляторах сухого порошка, приведенных ниже в качестве вариантов 2, 3 и 4 осуществления изобретения, применяется механизм, в котором воздух, втекающий по каналу 17 потока ввода воздуха, наносит удар по лиофилизированной лепешке, и затем образующиеся тонкодисперсные частицы выбрасываются из канала 16 потока всасывания, диаметры канала 17 потока ввода воздуха и канала 16 потока всасывания, таким образом, обуславливают расход потока воздуха, текущего по каналам. Скорость воздуха, действующего на лиофилизированный состав во флаконе, таким образом, может быть вычислена путем измерения расхода потока воздуха, текущего по каналу 17 потока ввода воздуха, и деления этого значения на площадь сечения канала 17 потока ввода воздуха.

Скорость воздуха (см/с) = расход потока воздуха (мл/см³/с)/площадь сечения канала 17 потока ввода воздуха (см²).

Более точно, расход потока воздуха, протекающего по каналу 17 потока ввода воздуха, может быть измерен путем установки ингалятора сухого порошка, содержащего флакон, в слот устройства А (двойной импинжер: производство Corley, UK), как это описано в The European Pharmacopoeia (Third Edition Supplement 2001, стр. 113-115) и используя расходомер (KOFLOC DPM-3).

Например, в управляемом вдохом ингаляторе сухого порошка, разработанным таким образом, что калибр канала 17 потока ввода воздуха составляет 1,99 мм и калибр канала потока всасывания составляет 1,99 мм, в случае если расход потока воздуха, текущего по каналу 17 потока ввода воздуха, измеряемый с помощью расходомера (KOFLOC DPM-3), составляет 17.7 л/мин, т.е. 295 мл/с, скорость воздуха может быть определена путем деления этого значения на площадь сечения канала 17 потока ввода воздуха ($0,0995 \times 0,0995 \times 3,14 = 0,0311 \text{ см}^2$) (9486 см/с, т.е. 95 м/с).

Кроме этого, в качестве примера расхода потока воздуха, действующего на лиофилизированный состав, содержащийся во флаконе, может рассматриваться значение по меньшей мере 17 мл/с. Расход потока воздуха составляет предпочтительно по меньшей мере 20 мл/с, более предпочтительно по меньшей мере 25 мл/с. Итак, отсутствуют конкретные ограничения на верхний предел расхода потока воздуха, но в качестве примера может быть приведена величина 900 л/мин. Указанная верхняя граница со-

ставляет предпочтительно 15 л/с, более предпочтительно 10 л/с, более предпочтительно 5 л/с, более предпочтительно 4 л/с и наиболее предпочтительно 3 л/с. Более точно, расход потока должен находиться в пределах, определяемых нижней границей и верхней границей, определяемой подходящим образом из указанных выше, без особых ограничений; тем не менее, в качестве примеров диапазона могут быть приведены значения от 17 мл/с до 15 л/с, от 20 мл/с до 10 л/с, от 20 мл/с до 5 л/с, от 20 мл/с до 4 л/с, от 20 мл/с до 3 л/с, и от 25 мл/с до 3 л/с.

Кроме этого, в качестве средства для увеличения давления удара воздуха, вводимого извне, ингалятор сухого порошка, используемый в настоящем изобретении, может иметь средство для выброса воздуха из порта выброса, как это более подробно раскрыто ниже, предпочтительно с небольшим диаметром, с каналом потока, расположенным вблизи лиофилизированного состава, находящегося на дне флакона, например, узел иглы, имеющий канал потока ввода воздуха или канал потока воздушной струи, как описано ниже в вариантах осуществления изобретения. Что касается диаметра порта выброса канала потока, предпочтительный диапазон изменяется в соответствии с размером флакона без конкретных ограничений; тем не менее, диаметр может находиться в пределах от 0,3 до 10 мм, предпочтительно от 0,5 до 5 мм, более предпочтительно от 0,8 до 5 мм, наиболее предпочтительно от 1 до 4 мм.

Лиофилизированный состав, содержащийся в непорошковом виде во флаконе, может преобразовываться в тонкодисперсные частицы при помощи введения воздуха во флакон. Итак, степень преобразования в тонкодисперсные частицы должна быть такой, чтобы диаметр частиц являлся подходящим для транспульмонарного применения; в качестве примера может быть рассмотрен диаметр частиц 10 мкм или меньше, предпочтительно 5 мкм или меньше.

Как это используется в данном описании, средний диаметр тонкодисперсных частиц означает средний диаметр частиц, обычно используемый при производстве ингаляторов. Более точно, средний диаметр частиц не является геометрическим диаметром частиц, но аэродинамическим средним диаметром частиц (массовый срединный аэродинамический диаметр, ОСАД). Аэродинамическое значение диаметра частиц может быть измерено обычным способом.

Например, массовый срединный аэродинамический диаметр может быть измерен с использованием измерителя распределения размера сухих частиц в сочетании с Aerobreather, который является искусственной моделью легкого (производства Amherst Process Instrument, Inc., USA), двойным импинжером (G. W. Hallworth and D. G. Westmoreland: J. Pharm. Pharmacol., 39, 966-972 (1987), U.S. Pat. No. 6,153,224), многокамерным жидкостным импинджером, импак-

тором (пробоотборником частиц) Marple-Miller, каскадным импактором Andersen. Кроме этого, В. Olsson et al. сообщали, что проникновение частиц в легкие увеличивается пропорционально доле частиц, имеющих массовый срединный аэродинамический диаметр 5 мкм или менее (В. Olsson et al.: *Respiratory Drug Delivery V*, 273-281(1996)). Фракция тонкодисперсных частиц и доля тонкодисперсных частиц измеряется при помощи двойного импинджера, многокамерного жидкостного импинджера, импактора Marple-Miller, каскадного импактора Andersen или подобными способами оценки количества, которое может попасть в легкие. В данном изобретении соотношение эффективных частиц (фракция тонкодисперсных частиц) составляет по меньшей мере 10%, предпочтительно по меньшей мере 20%, более предпочтительно 25%, еще более предпочтительно по меньшей мере 30%, особенно предпочтительно по меньшей мере 35%.

Ингалятор сухого порошка для использования в данном изобретении охватывает конкретные варианты осуществления изобретения, описанные в нижеследующих пунктах с 100 по 111.

100. Ингалятор сухого порошка для транспульмонарного применения, применяемый для преобразования лиофилизированного состава, который содержится в непорошковом виде во флаконе, в тонкодисперсные частицы при воздействии воздушного удара, и применения полученных тонкодисперсных частиц пользователем при помощи ингаляции.

101. Ингалятор сухого порошка для транспульмонарного применения согласно пункту 100, являющийся устройством, применяемым для преобразования лиофилизированного состава, который содержится в непорошковом виде во флаконе, в тонкодисперсные частицы, и применения получающихся тонкодисперсных частиц пользователем при помощи ингаляции,

содержащий узел иглы, имеющий канал потока воздушной струи, узел иглы, имеющий канал потока выброса, средство сжатия и подачи воздуха для подачи воздуха в канал потока воздушной струи указанного узла иглы и ингаляционный порт, который сообщается с каналом потока выброса указанного узла иглы,

и отличающийся тем, что выполнен таким образом, что пробка, которая запечатывает указанный флакон, прокалывается при помощи указанного узла иглы, связывая таким образом канал потока воздушной струи и канал потока выброса с внутренней частью указанного флакона, и воздух вводится в указанный флакон по указанному каналу потока воздушной струи, используя указанное устройство сжатия и подачи воздуха, измельчая таким образом указанный лиофилизированный состав до тонкодисперсных частиц при помощи удара воздушной струи и выбрасывая полученные тонкодисперсные

частицы из ингаляционного порта через указанный канал потока выброса.

102. Ингалятор сухого порошка для транспульмонарного применения согласно пункту 100, являющийся устройством, применяемым для измельчения лиофилизированного состава, который содержится в непорошковом виде во флаконе, до тонкодисперсных частиц, и применения получающихся тонкодисперсных частиц пользователем при помощи ингаляции,

содержащий узел иглы, имеющий канал потока всасывания, узел иглы, имеющий канал потока ввода воздуха и порт ингаляции, который сообщается с указанным каналом потока всасывания,

и отличающийся тем, что выполнен таким образом, что в состоянии, при котором указанная пробка прокола указанными узлами иглы вследствие давления, создаваемого при вдохе пользователем, воздух в указанном флаконе вдыхается через указанный ингаляционный порт и в то же самое время воздух благодаря отрицательному давлению, поступает в указанный флакон по указанному каналу потока ввода воздуха, и в результате указанный лиофилизированный состав измельчается до тонкодисперсных частиц при воздействии удара входящего воздуха, и полученные тонкодисперсные частицы выбрасываются из ингаляционного порта через указанный канал потока всасывания.

103. Ингалятор сухого порошка для транспульмонарного применения согласно пункту 101, отличающийся тем, что выполнен таким образом, что указанный лиофилизированный состав измельчается до тонкодисперсных частиц и выбрасывается из указанного ингаляционного порта благодаря струе воздуха, входящей в указанный флакон.

104. Ингалятор сухого порошка для транспульмонарного применения согласно пункту 101, отличающийся тем, что выполнен таким образом, что указанный лиофилизированный состав измельчается до тонкодисперсных частиц со средним диаметром частиц 10 микрон или менее или фракции тонкодисперсных частиц, составляющей 10% или более, и выбрасывается из указанного ингаляционного порта под действием воздушной струи, входящей в указанный флакон.

105. Ингалятор сухого порошка для транспульмонарного применения согласно пункту 101, в котором указанный канал потока воздушной струи и указанный канал потока выброса формируются в одном узле иглы.

106. Ингалятор сухого порошка для транспульмонарного применения согласно пункту 102, отличающийся тем, что выполнен таким образом, что указанный лиофилизированный состав измельчается до тонкодисперсных частиц и выбрасывается из указанного ингаляционного порта за одну ингаляцию пользователя.

107. Ингалятор сухого порошка для транс-пультмонарного применения согласно пункту 102, отличающийся тем, что создан таким образом, что указанный лиофилизированный состав измельчается до тонкодисперсных частиц таких, что средний диаметр частиц составляет 10 микрон или менее, или фракции тонкодисперсных частиц, составляющей 10% или более, и выбрасывается из указанного ингаляционного порта при ингаляции пользователя.

108. Ингалятор сухого порошка для транс-пультмонарного применения согласно пункту 102, в котором указанный канал потока всасывания и указанный канал потока ввода воздуха формируются в одном узле иглы.

109. Ингалятор сухого порошка для транс-пультмонарного применения согласно пункту 108, содержащий

узел фиксации для закрепления флакона, который запечатан пробкой и содержит лиофилизированный состав в непорошковом лепешкообразном виде, который преобразуется в тонкодисперсные частицы при воздействии воздушного удара,

устройство для применения воздушного удара к вышеуказанному лиофилизированному составу в указанном флаконе и всасывания указанного лиофилизированного состава в порошкообразном виде, который преобразовался в тонкодисперсные частицы при воздействии воздушного удара из указанного флакона,

узел иглы, имеющий канал потока всасывания для всасывания указанного лиофилизированного состава из указанного флакона, и канал потока ввода воздуха для ввода внешнего воздуха в указанный флакон,

порт всасывания, который связан с указанным каналом потока всасывания указанного узла иглы,

направляющий узел для направления указанного узла фиксации в осевом направлении указанного узла иглы,

рабочий узел фиксатора, который имеет механический узел, который, если указанный флакон закреплен при помощи указанного узла фиксации, предназначен для продвижения флакона по направлению к острию указанного узла иглы для прокалывания пробки флакона указанным острием иглы, и возвратного движения флакона от указанного острия иглы для отделения пробки флакона от указанного острия иглы, рабочий элемент, который приводит в движение механический узел, и выполнен таким образом, что указанный рабочий элемент может приводиться в движение с силой меньшей, чем сила, необходимая для механического узла, чтобы проколоть пробку флакона указанным узлом иглы,

и корпус, который служит опорой указанному узлу иглы и служит для обеспечения указанного порта всасывания, указанной направ-

ляющей части и указанного рабочего узла фиксатора,

и выполнен таким образом, что, находясь в состоянии, в котором указанная пробка проколота указанным узлом иглы для соединения канала потока всасывания и канала потока ввода воздуха указанного узла иглы с внутренней частью указанного флакона и позиционирования концевое отверстие канала потока ввода воздуха около указанного лиофилизированного состава вследствие давления создаваемого при вдохе пользователя, воздух в указанном флаконе вдыхается из указанного порта всасывания, и воздух вынужден втекать в указанный флакон по каналу потока ввода воздуха, таким образом наносит воздушный удар по лиофилизированному составу в указанном флаконе.

110. Ингалятор сухого порошка для транс-пультмонарного применения согласно пункту 109, отличающийся тем, что указанный корпус имеет цилиндрическую форму, причем указанный порт всасывания находится в верхней части корпуса, камера корпуса для содержания указанного флакона посредством указанного фиксатора находится в указанном корпусе, указанный узел иглы расположен в указанном корпусе таким образом, что указанное острие иглы направлено в сторону указанной камеры корпуса, и порт ввода для введения внешнего воздуха, который связан с каналом потока ввода воздуха указанного узла иглы, предусмотрен в стенке указанного корпуса,

и ингалятор сухого порошка выполнен таким образом, что указанный узел фиксации выдвигается вперед и отходит в осевом направлении указанного корпуса в указанной камере корпуса при помощи указанного рабочего узла фиксатора.

111. Ингалятор сухого порошка для транс-пультмонарного применения согласно пункту 110, отличающийся тем, что указанный корпус сформирован из основного корпуса, имеющего порт удаления/вставки для указанного флакона, сформированного в нем в положении, в котором указанный узел фиксации отведен назад, и крышки для указанного порта удаления/вставки, которая соединена с указанным основным корпусом при помощи шарнира,

и ингалятор сухого порошка выполнен таким образом, что указанный рабочий узел фиксации имеет указанный механический узел, который продвигает указанный узел фиксации в направлении острия узла иглы, когда указанная крышка прижимается вниз, чтобы закрыть указанный порт удаления/вставки, и отводит назад указанный узел фиксации от указанного острия иглы, когда указанная крышка поднимается, чтобы открыть указанный порт удаления/вставки, и указанная крышка используется как рабочий элемент указанного механического узла.

(2) Лиофилизированный состав

Лиофилизированный состав настоящего изобретения является составом, который готовится в непорошковом виде при помощи заполнения флакона раствором, содержащим одну эффективную дозу или несколько эффективных доз лекарства, и последующей его лиофилизации. Предпочтителен лиофилизированный состав, содержащий одну эффективную дозу лекарства. Лиофилизированный состав в непорошковой форме может быть произведен тем же способом, как и при обычном способе производства, используемом для лиофилизированных лекарственных препаратов (лиофилизированный состав) таких, как инъекция, растворяемая в момент использования, при котором жидкость заполняется во флаконы отдельными порциями; при помощи выбора подходящего состава (типов и количества активного ингредиента и носителя, используемого совместно с активным ингредиентом) таким образом, что индекс дезинтеграции приготовленного лиофилизированного состава составляет 0,015 и более, лиофилизированный состав может быть мгновенно преобразован в тонкодисперсные частицы с диаметром частиц, пригодным для транспульмонарного применения под воздействием удара внешнего воздуха (воздушного удара, давления струи), вводимого (втекающего) во флакон.

Необходимо отметить, что индекс дезинтеграции в настоящем изобретении является количественной характеристикой лиофилизированного состава, которая может быть получена при измерении, следуя приводимому ниже способу.

Индекс дезинтеграции

От 0,2 до 0,5 мл смеси, содержащей требуемые компоненты, входящие в состав лиофилизированного состава, насыпается во флакон, имеющий диаметр от 18 мм до 23 мм, и выполняется лиофилизация. Затем от 1,0 мл n-гексана осторожно вливается по стенке флакона в полученный лиофилизированный состав, имеющий непорошковую форму. Производится взбалтывание в течение примерно 10 с при 3000 об/мин, и затем смесь помещается в УФ ячейку с оптической длиной 1 мм и оптический шириной 10 мм и немедленно производится измерение мутности при помощи спектрофотометра на длине волны 500 нм. Полученное значение мутности делится на общее количество (вес) компонентов, входящих в лиофилизированный состав, и полученное значение определяется как индекс дезинтеграции.

Итак, примером нижней границы индекса дезинтеграции лиофилизированного состава данного изобретения может служить вышеуказанное значение 0,015, предпочтительно 0,02, более предпочтительно 0,03, еще более предпочтительно 0,04, однако, более предпочтительно 0,05. В особенности предпочтительно значение 0,1. Помимо этого, отсутствуют особые ог-

раничения на верхнюю границу индекса дезинтеграции лиофилизированного состава данного изобретения, но в качестве примера можно привести значение 1,5, предпочтительно 1, более предпочтительно 0,9, еще более предпочтительно 0,8, однако, более предпочтительно 0,7. Лиофилизированный состав настоящего изобретения имеет индекс дезинтеграции в области, определяемой нижней и верхней границами, выбираемыми из приведенных выше, с условием, что индекс дезинтеграции составляет по меньшей мере 0,015. Конкретными примерами области значений индекса дезинтеграции являются от 0,015 до 1,5, от 0,02 до 1,0, от 0,03 до 0,9, от 0,04 до 0,8, от 0,05 до 0,7 и от 0,1 до 0,7.

Кроме этого, предпочтительно готовить лиофилизированный состав настоящего изобретения в виде непорошковой лепешки при помощи лиофилизации. В настоящем изобретении "непорошковый лиофилизированный состав" означает сухой твердый объект, полученный при помощи лиофилизации раствора, и обычно называется "лиофилизированной лепешкой". Однако даже если в лепешке присутствуют трещины, лепешка разламывается на множество больших кусков или часть лепешки разрушается в порошок во время процесса лиофилизации или во время последующей обработки, эта лепешка все еще считается непорошковым лиофилизированным составом, который является предметом настоящего изобретения, причем это не ослабляет эффекта настоящего изобретения.

Как описано выше, лиофилизированный состав данного изобретения имеет индекс дезинтеграции 0,015 или более и непорошковую лепешкообразную форму и преобразуется в тонкодисперсные частицы, имеющие средний диаметр частиц 10 микрон или менее, или фракцию тонкодисперсных частиц от 10% или более под воздействием воздушного удара при скорости воздуха по меньшей мере 1 м/с и расходе потока воздуха по меньшей мере 17 мл/с.

Предпочтительным лиофилизированным составом является такой, что при получении упомянутого выше воздушного удара средний диаметр частиц составляет 10 микрон или менее и предпочтительно 5 микрон или менее или фракцию тонкодисперсных частиц 10% или более, предпочтительно 20% или более, более предпочтительно 25% или более, более предпочтительно 30% или более и наиболее предпочтительно 35% или более.

Как описано выше, воздушный удар, применяемый к лиофилизированному составу, не ограничивается, если он генерируется воздухом со скоростью по меньшей мере от 1 м/с и расходе потока воздуха по меньшей мере 17 мл/с.

Конкретные примеры воздушного удара включают в себя удар, генерируемый при помощи воздуха, имеющего скорость 1 м/с или более, предпочтительно 2 м/с или более, более предпочтительно 5 м/с или более и наиболее

предпочтительно 10 м/с или более. Таким образом отсутствуют конкретные ограничения на верхнюю границу скорости воздуха, но обычно она составляет 300 м/с, предпочтительно 250 м/с, более предпочтительно 200 м/с и наиболее предпочтительно 150 м/с. Скорость воздуха не ограничивается при условии, что она произвольно выбирается в пределах от нижней границы до верхней границы, однако, пределы от 1 до 300 м/с, от 1 до 250 м/с, от 2 до 250 м/с, от 5 до 250 м/с, от 5 до 200 м/с, от 10 до 200 м/с или от 10 до 150 м/с могут быть приведены в качестве примеров.

Примеры воздушного удара включают в себя генерируемые воздухом, обычно при расходе потока воздуха 17 мл/с или более, предпочтительно от 20 мл/с или более и более предпочтительно от 25 мл/с или более. Ограничения на верхнюю границу расхода потока воздуха отсутствуют, однако, обычно расход потока воздуха составляет 900 л/мин, предпочтительно 15 л/с, более предпочтительно 5 л/с, наиболее предпочтительно 4 л/с. Особенно предпочтительной величиной является 3 л/с. Более точно, расход потока воздуха не ограничивается при условии, что он выбирается в пределах от нижней границы до верхней границы; тем не менее, примеры таких диапазонов включают в себя от 17 мл/с до 15 л/с, от 20 мл/с до 10 л/с, от 20 мл/с до 5 л/с, от 20 мл/с до 4 л/с, от 20 мл/с до 3 л/с и от 25 мл/с до 3 л/с.

В принципе, отсутствуют конкретные ограничения на лекарство, используемое в настоящем изобретении, при условии, что лекарство является таким, которое может применяться в виде порошковой ингаляции (порошковая ингаляция для транспульмонарного применения); тем не менее, в качестве отдельных примеров могут быть приведены синтетические низкомолекулярные лекарственные средства и высокомолекулярные лекарственные средства. Высокомолекулярные лекарства включают в себя физиологически активные вещества такие, как протеины, пептиды или полипептиды, антитела, гены, нуклеиновые кислоты, ферменты, гормоны и им подобные.

Кроме этого, в отношении заболевания, на которое воздействует лекарственное средство, может рассматриваться в зависимости от вида заболевания как терапия тела целиком, так и местная терапия.

Примеры синтетических низкомолекулярных лекарств включают в себя, например, гидрокартизон, преднизолон, триамцинолон, дексаметазон, бетаметазон, беклометазон, флутиказон, мометазон, будезонид, сальбутамол, сальметерол, прокатерол, бупренорфина гидрохлорид, апоморфин, таксол и антибиотики, такие как тобрамицин.

Примеры биолекарств (физиологически активных веществ), таких как протеины, пептиды или полипептиды, антитела, гены, нуклеиновые кислоты, ферменты и гормоны, включают в себя,

например, интерфероны (α, β, γ), интерлейкины (например, интерлейкин-1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 и т.д.), антитела к интерлейкину- α , рецептор интерлейкина-1, антагонист рецептора интерлейкина, рецептор интерлейкина-4, антитела к интерлейкину-2, антитела к рецептору интерлейкина-6, антагонист интерлейкина-4, антагонист интерлейкина-6, антитела к интерлейкину-8, антагонист рецептора хемокина, рецептор интерлейкина-7, антитела к интерлейкину-7, антитела к интерлейкину-5, рецептор интерлейкина-5, антитела к интерлейкину-9, рецептор интерлейкина-9, антитела к интерлейкину-10, рецептор интерлейкина-10, антитела к интерлейкину-14, рецептор интерлейкина-14, антитела к интерлейкину-15, рецептор интерлейкина-15, рецептор интерлейкина-18, антитела к интерлейкину-18, эритропоэтин (ЕРО), производные эритропоэтина, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ), гранулоцитарномакрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ), макрофагальный колониестимулирующий фактор (М-КСФ), кальцитонин, инсулин, производные инсулина (LisPro, NovoRapid, НОЕ901, NN-304), инсулинотропин, инсулин-подобный фактор роста, глюкагон, соматостатин и его аналоги, вазопрессин и его аналоги, амилин, человеческий фактор роста, лютеинизирующий гормон, освобождающий гормон роста, фолликулостимулирующий гормон, фактор, освобождающий гормон роста, паратиреоидный гормон, фактор роста эндотелиальных клеток, тромбоцит производный фактор роста, фактор роста кератиноцитов, эпидермальный фактор роста, фактор роста фибробласта, нейротрофный фактор головного мозга, глиальный нейротрофный фактор, фактор некроза опухоли (TNF), рецептор TNF, ингибитор TNF, трансформирующий фактор роста, фактор роста гепатоцитов (HGF), нейротрофный фактор роста (NGF), фактор роста стволовых клеток крови, стимулятор образования тромбоцитов, натрийуретический пептид, фактор коагуляции крови, фактор роста гепатоцитов крови (S-CSF), FLT3 лиганд, моноклональные антитела ингибитора адгезии тромбоцитов, тканевой плазминоген-активатор и его производные, супероксид дисмутаза, антисмысловые препараты, агенты иммуносупрессии (например, циклоспорин, такролимус, и т.д.) ген опухолевого супрессора p53, ген муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости (CFTR), α -1 антитрипсин, тромбопоэтин (ТРО), метастатин, дезоксирибонуклеаза (Dnase), пролактин, окситоцин, тиротропин-высвобождающий гормон (TRH), белок, усиливающий бактерицидное действие (BPI), и приготовление вакцин, например, вакцины против гриппа, СПИД-вакцины, ротавирусные вакцины, малярийные вакцины и туберкулезные вакцины такие, как Mtb72f.

Может быть использован только один из этих активных ингредиентов, либо могут ис-

пользоваться в сочетании два или более. Необходимо отметить, что различные указанные выше пептиды, природные полипептиды, полипептиды генного рекомбинанта, синтезированные химическим способом полипептиды.

Лиофилизированный состав настоящего изобретения может содержать только активный ингредиент, при условии, если конечные продукты соответствуют вышеуказанному индексу дезинтеграции, либо с ним может быть смешан подходящий носитель. В случае применения носителя дополнительно к активному ингредиенту отсутствуют конкретные ограничения на тип и количество используемого носителя, при условии, если конечный лиофилизированный состав, приготовленный при помощи смешивания с активным ингредиентом, соответствует вышеуказанному индексу дезинтеграции, и достигаются цели настоящего изобретения (преобразование в тонкодисперсные частицы).

Конкретные примеры носителя включают в себя гидрофобные аминокислоты, такие как валин, лейцин, изолейцин и фенилаланин, и их соли и амиды; гидрофильные аминокислоты такие, как глицин, пролин, аланин, аргинин и глутаминовая кислота, и их соли и амиды; производные аминокислот; и дипептиды, трипептиды или им подобные, содержащие две или более одинаковых или различных вышеуказанных аминокислот, и их соли и амиды. Может использоваться одно из указанных соединений или могут использоваться в комбинации два или более. При этом, примеры солей аминокислот или пептидов включают в себя соли щелочных металлов, таких как натрий или калий или щелочно-земельных металлов, таких как кальций, и дополнительно соли неорганических кислот, таких как фосфорная кислота или соляная кислота, или органических кислот, таких как сульфоновая кислота, тогда как примеры амидов включают в себя L-лейцин амида гидрохлорид.

Кроме этого, в качестве носителя могут использоваться аминокислоты, отличные от α -аминокислоты. Примеры таких аминокислот включают в себя β -аланин, γ -аминомасляная кислота, гомосерин и таурин. Другие примеры носителей включают в себя моносахариды, такие как глюкоза; дисахариды, такие как сахароза, мальтоза, лактоза и трегалоза; сахароспирты, такие как маннитол; олигосахариды, такие как циклодекстрин; полисахариды, такие как декстан 40 и пуллулан; многоатомные спирты, такие как полиэтиленгликоль; и соли натрия жирных кислот, такие как каприлат натрия. Может использоваться одна из них, или две, или несколько могут использоваться в сочетании.

Из вышеуказанных носителей конкретные примеры носителей, которые являются предпочтительными для эффективной доставки активного ингредиента в легкие, включают в себя

гидрофобные аминокислоты, такие как изолейцин, валин, лейцин и фенилаланин и их соли и амиды; гидрофобные дипептиды, такие как лейцил-валин, лейцил-фенилаланин и фенилаланил-изолейцин; и гидрофобные трипептиды такие, как лейцил-лейцил-лейцин и лейцил-лейцил-валин. С другой стороны, может использоваться только один из них, или два или несколько могут использоваться в сочетании.

Отсутствуют конкретные ограничения на количественное соотношение активного ингредиента (ингредиентов) (лекарственного средства (средств)), входящих в состав лиофилизированного состава; тем не менее, примеры величины содержания составляют 20 мг или менее, предпочтительно 10 мг или менее, более предпочтительно 5 мг или менее, наиболее предпочтительно, 2 мг или меньше и особенно предпочтительно 1 мг или менее.

Кроме этого, отсутствуют особые ограничения на количественное соотношение в смеси носителя (носителей), если конечный лиофилизированный состав соответствует вышеуказанному индексу дезинтеграции; тем не менее, в качестве примера, на 100 мас.% лиофилизированного состава диапазон обычно составляет от 0,1 до менее чем 100 мас.%, предпочтительно от 1 до менее чем 100 мас.%, более предпочтительно от 10 до менее чем 100 мас.%, наиболее предпочтительно от 20 до менее чем 100 мас.%.

Необходимо отметить, что дополнительно к упомянутым выше компонентам лиофилизированный состав, который является предметом настоящего изобретения, может смешиваться с различными добавками, например для стабилизации активного ингредиента (ингредиентов) в растворе до сушки, для стабилизации активного ингредиента (ингредиентов) в растворе после сушки или для предотвращения прилипания активного ингредиента (ингредиентов) к флакону, при условии, что соблюдаются упомянутые выше значения индекса дезинтеграции и не уменьшаются эффекты настоящего изобретения. Например, лиофилизированный состав может содержать альбумин человеческой сыворотки, соли неорганических кислот, поверхностно-активные вещества, буферизирующие агенты. Может быть использован широкий диапазон поверхностно-активных веществ, безотносительно к тому, являются ли они анионными поверхностно-активными веществами, катионными поверхностно-активными веществами или неионными поверхностно-активными веществами, при условии, что они являются поверхностно-активными веществами, которые обычно используются в медицине. Предпочтительными примерами являются не ионные поверхностно-активные вещества такие, как сорбит-триолеат и эфиры полиоксиэтилен сорбита и жирной кислоты (например, Tween).

Лиофилизированный состав для использования в данном изобретении охватывает кон-

кретные варианты осуществления, описанные в нижеследующих пунктах с 201 по 220.

201. Лиофилизированный состав для транспульмонарного применения, имеющий нижеследующие свойства:

(i) имеет непорошковую лепешкообразную форму,

(ii) имеет индекс дезинтеграции 0,015 или более и

(iii) преобразуется в тонкодисперсные частицы, имеющие средний диаметр частиц 10 микрон или менее, или фракцию тонкодисперсных частиц 10% или более, при воздействии воздушного удара, имеющего скорость воздуха по меньшей мере 1 м/с и расход потока воздуха по меньшей мере 17 мл/с.

202. Лиофилизированный состав согласно пункту 201, в котором индекс дезинтеграции составляет 0,02 или более.

203. Лиофилизированный состав согласно пункту 201, в котором индекс дезинтеграции составляет от 0,015 до 1,5.

204. Лиофилизированный состав согласно пункту 201, преобразующийся в тонкодисперсные частицы, имеющие средний диаметр частиц 10 микрон или менее, или фракцию тонкодисперсных частиц 10% или более, получающиеся при воздействии воздушного удара, имеющего скорость воздуха по меньшей мере 2 м/с и расход потока воздуха по меньшей мере 17 мл/с.

205. Лиофилизированный состав согласно пункту 201, преобразующийся в тонкодисперсные частицы, имеющие средний диаметр частиц 10 микрон или менее, или фракцию тонкодисперсных частиц 10% или более, при воздействии воздушного удара со скоростью воздуха по меньшей мере от 1 до 300 м/с и расходом потока воздуха по меньшей мере 17 мл/с.

206. Лиофилизированный состав согласно пункту 201, преобразующийся в тонкодисперсные частицы, имеющие средний диаметр частиц 10 микрон или менее, или фракцию тонкодисперсных частиц 10% или более, при воздействии воздушного удара со скоростью воздуха по меньшей мере 1 м/с и расходом потока воздуха по меньшей мере 20 мл/с.

207. Лиофилизированный состав согласно пункту 201, преобразующийся в тонкодисперсные частицы, имеющие средний диаметр частиц 10 микрон или менее, или фракцию тонкодисперсных частиц 10% или более, при воздействии воздушного удара со скоростью воздуха по меньшей мере 1 м/с и расходом потока воздуха по меньшей мере от 17 мл/с до 15 л/с.

208. Лиофилизированный состав согласно пункту 201, преобразующийся в тонкодисперсные частицы, имеющие средний диаметр частицы 5 микрон или менее, или фракцию тонкодисперсных частиц 20% или более при воздействии воздушного удара.

209. Лиофилизированный состав согласно пункту 201, содержащий синтетическое низко-

молекулярное лекарственное вещество в качестве активного ингредиента.

210. Лиофилизированный состав согласно пункту 201, содержащий высокомолекулярное лекарственное вещество, такое как протеин, пептид в качестве активного ингредиента.

211. Лиофилизированный состав согласно пункту 209, содержащий синтетическое низкомолекулярное лекарственное вещество в качестве ингредиента, и по меньшей мере одно соединение, выбранное из группы, состоящей из аминокислот, дипептидов, трипептидов и сахаридов, в качестве носителя.

212. Лиофилизированный состав согласно пункту 210, содержащий высокомолекулярное лекарственное вещество, такое как протеин, пептид в качестве активного ингредиента, и по меньшей мере одно соединение, выбранное из группы, состоящей из аминокислот, дипептидов, трипептидов и сахаридов, в качестве носителя.

213. Лиофилизированный состав согласно пункту 211, содержащий синтетическое низкомолекулярное лекарственное вещество в качестве ингредиента, и по меньшей мере одно соединение, выбранное из группы, состоящей из гидрофобных аминокислот, гидрофобных дипептидов, гидрофобных трипептидов, в качестве носителя.

214. Лиофилизированный состав согласно пункту 212, содержащий высокомолекулярное лекарственное вещество такое, как протеин, пептид, в качестве активного ингредиента, и по меньшей мере одно соединение, выбранное из группы, состоящей из гидрофобных аминокислот, гидрофобных дипептидов и гидрофобных трипептидов, в качестве носителя.

215. Лиофилизированный состав согласно пункту 201, который представляет собой состав, растворимый в воде.

216. Лиофилизированный состав согласно пункту 201, содержащий единичную дозу активного ингредиента.

217. Лиофилизированный состав согласно пункту 201, являющийся лиофилизированным составом для транспульмонарного применения, имеющий нижеследующие свойства:

(i) имеет непорошковую лепешкообразную форму,

(ii) имеет индекс дезинтеграции от 0,015 до 1,5 и

(iii) преобразуется в тонкодисперсные частицы, имеющие средний диаметр частиц 10 микрон или менее, или фракцию тонкодисперсных частиц 10% или более, при воздействии воздушного удара со скоростью воздуха в пределах от 1 до 300 м/с и расходом потока воздуха в пределах от 17 мл/с до 15 л/с.

218. Лиофилизированный состав согласно пункту 217, в котором индекс дезинтеграции составляет от 0,02 до 1,0.

219. Лиофилизированный состав согласно пункту 217, в котором скорость воздуха составляет от 1 до 250 м/с.

220. Лиофилизированный состав согласно пункту 217, в котором расход потока воздуха составляет от 20 мл/с до 10 л/с.

(3) Система для ингаляции сухим порошком для транспульмонарного применения.

Система для ингаляции сухим порошком для транспульмонарного применения настоящего изобретения представляет собой систему, которая объединяет лиофилизированный состав, имеющий такой состав, что при воздействии воздушного удара на лиофилизированный состав, который находится в непорошковом виде, будучи лиофилизированным во флаконе и не подвергавшийся обработке, такой как измельчение, лиофилизированный состав, может быть преобразован во флаконе в тонкодисперсные частицы, имеющие диаметр частиц 10 микрон или менее, или фракцию тонкодисперсных частиц 10% или более, и устройство для ингаляции, содержащее требуемые средства. Согласно указанной системе для ингаляции сухим порошком для транспульмонарного применения пользователь в момент применения (во время ингаляции) сам может приготовить из лиофилизированного состава, который предоставляется в непорошковом виде, порошкообразный лекарственный препарат, содержащий тонкодисперсные частицы, имеющие средний диаметр частиц 10 микрон или менее, или фракцию тонкодисперсных частиц 10% или более, который является лекарственным препаратом, пригодным для транспульмонарного применения, и применить (принять) порошкообразный лекарственный препарат.

Для получения эффективного воздействия системы для ингаляции сухим порошком для транспульмонарного применения важно подходящим образом выбрать комбинацию из лиофилизированного состава, устройства ингаляции, флакона. В качестве устройства ингаляции предпочтительно принять устройство, содержащее (1) средство для применения воздушного удара (или средство для введения воздуха) и (2) средство для выброса тонкодисперсных частиц (или средство для применения при помощи ингаляции), в котором при помощи средства для введения воздуха (средство (1)) воздух вводится (входит внутрь) во флакон, который содержит непорошковый лиофилизированный состав, и лиофилизированный состав измельчается до тонкодисперсных частиц с использованием удара (давление струи) воздуха, который вводится (входит внутрь) во флакон, и затем, используя средство (2) для выброса тонкодисперсных частиц, сухой порошковый состав, преобразованный в тонкодисперсные частицы, при помощи средства (1) выбрасывается из флакона. Затем тонкодисперсные частицы непосредственно применяются пользователем.

Примером такого устройства является ингалятор сухого порошка данного изобретения описанный ранее. Кроме этого, лиофилизированный состав, описанный ранее, является подходящим примером лиофилизированного состава, который может быть легко преобразован в тонкодисперсные частицы под действием воздушного удара (давления струи) внешнего воздуха введенного (вошедшего внутрь) во флакон при помощи средства для нанесения воздушного удара (средство для введения воздуха) вышеуказанного устройства.

Система для ингаляции с сухим порошком, пригодная для транспульмонарного применения согласно данному изобретению включает в себя флакон, содержащий лиофилизированный состав данного изобретения и ингалятор сухого порошка данного изобретения, используемые в сочетании во время ингаляции. Другими словами, система для ингаляции сухим порошком данного изобретения, по меньшей мере, при использовании для ингаляции содержит флакон, содержащий лиофилизированный состав данного изобретения и ингалятор сухого порошка данного изобретения.

Согласно системе данного изобретения при помощи введения воздуха во флакон, используя ингалятор сухого порошка для применения воздушного удара при скорости воздуха по меньшей мере 1 м/с и расходе потока воздуха по меньшей мере 17 мл/с к лиофилизированному составу во флаконе, может быть получен сухой порошкообразный лекарственный препарат, имеющий размер частиц, подходящий для транспульмонарного применения. К тому же, система предоставляет возможность для транспульмонарного применения полученного сухого порошкообразного лекарственного препарата непосредственно пользователем путем ингаляции. Следовательно, система для ингаляции сухим порошком для транспульмонарного применения данного изобретения представляет собой систему для производства сухого порошкообразного лекарственного препарата, пригодного для транспульмонарного применения и, в то же самое время, систему для транспульмонарного применения пользователем сухого порошкообразного лекарственного препарата.

Система для ингаляции сухим порошком для транспульмонарного применения данного изобретения охватывает конкретные варианты осуществления изобретения, описанные в нижеследующих пунктах с 301 по 322.

301. Система для ингаляции сухим порошком для транспульмонарного применения, использующая комбинацию из

(1) флакона, содержащего лиофилизированный состав, который содержит одну дозу активного ингредиента и имеет

(i) непорошковую лепешкообразную форму,

(ii) индекс дезинтеграции 0,015 или более и

(iii) способность образования тонкодисперсных частиц, имеющих средний диаметр частиц 10 микрон или менее, или фракции тонкодисперсных частиц 10% или более при воздействии воздушного удара, имеющего скорость воздуха по меньшей мере 1 м/с и расход потока воздуха по меньшей мере 17 мл/с; и

(2) устройство, содержащее средство применения указанного воздушного удара к лиофилизированному составу в указанном флаконе и средство для выброса лиофилизированного порошкообразного состава, который преобразовался в тонкодисперсные частицы.

302. Система для ингаляции сухим порошком для транспульмонарного применения согласно пункту 301, в которой флакон и устройство используются в комбинации во время ингаляции.

303. Система для ингаляции сухим порошком для транспульмонарного применения согласно пункту 301, в которой индекс дезинтеграции лиофилизированного состава составляет 0,02 или более.

304. Система для ингаляции сухим порошком для транспульмонарного применения согласно пункту 301, в которой индекс дезинтеграции лиофилизированного состава находится в пределах от 0,015 до 1,5.

305. Система для ингаляции сухим порошком для транспульмонарного применения согласно пункту 301, в которой воздушный удар по (iii) генерируется воздухом, имеющим скорость воздуха по меньшей мере 2 м/с и расход потока воздуха по меньшей мере 17 мл/с.

306. Система для ингаляции сухим порошком для транспульмонарного применения согласно пункту 301, в которой воздушный удар по (iii) генерируется воздухом, имеющим скорость воздуха в пределах от 1 до 300 м/с и расход потока воздуха по меньшей мере 17 мл/с.

307. Система для ингаляции сухим порошком для транспульмонарного применения согласно пункту 301, в которой воздушный удар по (iii) генерируется воздухом, имеющим скорость воздуха по меньшей мере 1 м/с и расход потока воздуха по меньшей мере 20 мл/с.

308. Система для ингаляции сухим порошком для транспульмонарного применения согласно пункту 301, в которой воздушный удар по (iii) генерируется воздухом, имеющим скорость воздуха по меньшей мере 1 м/с и расход потока воздуха в пределах от 17 мл/с до 15 л/с.

309. Система для ингаляции сухим порошком для транспульмонарного применения согласно пункту 301, в которой лиофилизированный состав имеет свойство преобразовываться в тонкодисперсные частицы, имеющие средний диаметр частиц 5 микрон или менее, или фракцию тонкодисперсных частиц 20% или более под воздействием воздушного удара.

310. Система для ингаляции сухим порошком для транспульмонарного применения согласно пункту 301, в которой лиофилизированный состав содержит синтетическое низкомолекулярное лекарственное вещество в качестве активного ингредиента.

311. Система для ингаляции сухим порошком для транспульмонарного применения согласно пункту 301, в которой лиофилизированный состав содержит высокомолекулярное лекарственное вещество, такое как протеин, пептид или подобное вещество, в качестве активного ингредиента.

312. Система для ингаляции сухим порошком для транспульмонарного применения согласно пункту 310, в которой лиофилизированный состав содержит синтетическое низкомолекулярное лекарственное вещество в качестве ингредиента и по меньшей мере одно соединение, выбранное из группы, состоящей из аминокислот, дипептидов, трипептидов и сахаридов, в качестве носителя.

313. Система для ингаляции сухим порошком для транспульмонарного применения согласно пункту 311, в которой лиофилизированный состав содержит высокомолекулярное лекарственное вещество, такое как протеин или пептид, в качестве активного ингредиента и по меньшей мере одно соединение, выбранное из группы, состоящей из аминокислот, дипептидов, трипептидов и сахаридов, в качестве носителя.

314. Система для ингаляции сухим порошком для транспульмонарного применения согласно пункту 312, в которой лиофилизированный состав содержит синтетическое низкомолекулярное лекарственное вещество в качестве активного ингредиента и по меньшей мере одно соединение, выбранное из группы, состоящей из гидрофобных аминокислот, гидрофобных дипептидов, гидрофобных трипептидов, в качестве носителя.

315. Система для ингаляции сухим порошком для транспульмонарного применения согласно пункту 313, в которой лиофилизированный состав содержит высокомолекулярное лекарственное вещество, такое как протеин или пептид, в качестве активного ингредиента и по меньшей мере одно соединение, выбранное из группы, состоящей из гидрофобных аминокислот, гидрофобных дипептидов и гидрофобных трипептидов, в качестве носителя.

316. Система для ингаляции сухим порошком для транспульмонарного применения согласно пункту 301, в которой лиофилизированный состав содержит состав, растворимый в воде.

317. Система для ингаляции сухим порошком для транспульмонарного применения согласно пункту 301, в которой устройство является

i) ингалятором сухого порошка для транспульмонарного применения, являющимся устройством, используемым для преобразования лиофилизированного состава, который содержится в непорошковом виде во флаконе, в тонкодисперсные частицы, и применения получающихся тонкодисперсных частиц пользователями при помощи ингаляции,

содержащим узел иглы, имеющий канал потока воздушной струи, узел иглы, имеющий канал потока выброса, средство сжатия и подачи воздуха для подачи воздуха в канал потока воздушной струи указанного узла иглы и ингаляционный порт, который сообщается с каналом потока выброса указанного узла иглы,

и отличающимся тем, что выполнен таким образом, что пробка, которая запечатывает указанный флакон, прокалывается при помощи указанных узлов иглы, таким образом соединяя канал потока воздушной струи и канал потока выброса с внутренней частью указанного флакона, и воздух вводится в указанный флакон по указанному каналу потока воздушной струи, используя указанное устройство сжатия и подачи воздуха, таким образом измельчая указанный лиофилизированный состав до тонкодисперсных частиц при воздействии воздушного удара, и выбрасывая полученные тонкодисперсные частицы из порта ингаляции через указанный канал потока выброса, или

ii) ингалятор сухого порошка для транспульмонарного применения, являющийся устройством, используемым для преобразования лиофилизированного состава, который содержится в непорошковом виде во флаконе, в тонкодисперсные частицы, и применения полученных тонкодисперсных частиц пользователем при помощи ингаляции,

содержащий узел иглы, имеющий канал потока всасывания, узел иглы, имеющий канал потока ввода воздуха и порт ингаляции, который сообщается с указанным каналом потока всасывания,

и отличающийся тем, что выполнен таким образом, что в состоянии, при котором указанная пробка проколота указанными узлами иглы вследствие давления, создаваемого при вдохе пользователя, воздух в указанном флаконе вдыхается через указанный ингаляционный порт и в то же самое время воздух благодаря отрицательному давлению поступает в указанный флакон по указанному каналу потока ввода воздуха, и в результате указанный лиофилизированный состав измельчается до тонкодисперсных частиц при воздействии удара входящего воздуха и полученные тонкодисперсные частицы выбрасываются из ингаляционного порта через указанный канал потока всасывания.

318. Система для ингаляции сухим порошком для транспульмонарного применения согласно пункту 317 в качестве устройства, ис-

пользующая ингалятор сухого порошка, содержащего

узел фиксации для закрепления флакона, который запечатан пробкой и содержит лиофилизированный состав в непорошковом лепешкообразном виде, который преобразовывается в тонкодисперсные частицы при воздействии воздушного удара,

устройство для применения воздушного удара к вышеуказанному лиофилизированному составу в указанном флаконе и всасывания указанного лиофилизированного состава в порошкообразном виде, который преобразовался в тонкодисперсные частицы при воздействии воздушного удара из указанного флакона,

узел иглы, имеющий канал потока всасывания для всасывания указанного лиофилизированного состава из указанного флакона и канал потока ввода воздуха для ввода внешнего воздуха в указанный флакон,

порт всасывания, который связан с указанным каналом потока всасывания указанного узла иглы,

направляющий узел для направления указанного узла фиксации в осевом направлении указанного узла иглы,

рабочий узел фиксатора, который имеет механический узел, который, если указанный флакон закреплен при помощи указанного узла фиксации, предназначен для продвижения флакона по направлению к острию указанного узла иглы для прокалывания пробки флакона указанным острием иглы и возвратного движения флакона от указанного острия иглы для отделения пробки флакона от указанного острия иглы, рабочий элемент, который приводит в движение механический узел и выполнен таким образом, что указанный рабочий элемент может приводиться в движение с силой меньшей, чем сила, необходимая для механического узла, чтобы проколоть пробку флакона указанным узлом иглы,

и корпус, который служит опорой указанному узлу иглы и служит для обеспечения указанного порта всасывания указанной направляющей части и указанного рабочего узла фиксатора и выполнен таким образом, что, находясь в состоянии, при котором указанная пробка проколота указанным узлом иглы для соединения канала потока всасывания и канала потока ввода воздуха указанного узла иглы с внутренней частью указанного флакона и позиционирования концевой отверстия канала потока ввода воздуха около указанного лиофилизированного состава вследствие давления создаваемого при вдохе пользователя, воздух в указанном флаконе вдыхается из указанного порта всасывания и воздух вынужден втекать в указанный флакон по каналу потока ввода воздуха, таким образом нанося воздушный удар по лиофилизированному составу в указанном флаконе.

319. Система для ингаляции сухим порошком для транспульмонарного применения согласно пункту 301, использующая комбинацию из

(1) флакона, содержащего лиофилизированный состав, который содержит одну дозу активного ингредиента и имеет

(i) непорошковую лепешкообразную форму,

(ii) индекс дезинтеграции в пределах от 0,015 до 1,5 и

(iii) способность образования тонкодисперсных частиц, имеющих средний диаметр частиц 10 микрон или менее, или фракцию тонкодисперсных частиц 10% или более, при воздействии воздушного удара, имеющего скорость воздуха в пределах от 1 до 300 м/с и расход потока воздуха в пределах от 17 мл/с до 15 л/с; и

(2) устройства, содержащего средство, выполненное с возможностью применения указанного воздушного удара к лиофилизированному составу в указанном флаконе, и средства для выброса лиофилизированного порошкообразного состава, который преобразовался в тонкодисперсные частицы.

320. Система для ингаляции сухим порошком для транспульмонарного применения согласно пункту 319, в которой индекс дезинтеграции составляет от 0,02 до 1,0.

321. Система для ингаляции сухим порошком для транспульмонарного применения согласно пункту 319, в которой скорость воздуха составляет от 1 до 250 м/с.

322. Система для ингаляции сухим порошком для транспульмонарного применения согласно пункту 319, в которой расход потока воздуха составляет от 20 мл/с до 10 л/с.

(4) Способ производства сухого порошкообразного лекарственного препарата.

Кроме этого, настоящее изобретение относится к способу производства сухого порошкообразного лекарственного препарата, содержащего тонкодисперсные частицы со средним диаметром частиц, пригодным для транспульмонарного применения (сухой порошкообразный лекарственный препарат для транспульмонарного применения) при помощи ингаляции путем преобразования лиофилизированного состава, который содержится в непорошковом виде во флаконе, в тонкодисперсные частицы. Способ производства может осуществляться во флаконе, содержащем непорошковый лиофилизированный состав при воздействии определенного воздушного удара. Более точно, способ производства сухого порошкообразного лекарственного препарата данного изобретения может осуществляться при воздействии воздушного удара при расходе потока воздуха по меньшей мере 17 мл/с к вышеуказанному непорошковому лиофилизированному составу данного изобретения. Таким образом, непорошковый лиофилизированный состав может быть преоб-

разован в сухой порошкообразный лекарственный препарат, имеющий средний диаметр частицы 10 микрон или менее, предпочтительно 5 микрон или менее, или фракцию тонкодисперсных частиц 10% или более, предпочтительно 20% или более, более предпочтительно 25% или более и наиболее предпочтительно 30% или более. Способ применения воздушного удара к лиофилизированному составу не ограничивается; однако, предпочтительно использование вышеуказанного ингалятора сухого порошка данного изобретения.

Предпочтительным является осуществление способа производства при помощи введения воздуха, способного произвести описанный выше воздушный удар по лиофилизированному составу во флакон, содержащий непорошковый лиофилизированный состав. Способ производства сухого порошкообразного лекарственного препарата данного изобретения отличается тем, что пациент, применяющий сухой порошкообразный лекарственный препарат, может приготовить самостоятельно порошкообразный лекарственный препарат в момент использования (ингаляции) путем преобразования лиофилизированного состава, содержащегося во флаконе, в тонкодисперсные частицы, имеющие диаметр частиц, подходящий для транспульмонарного применения.

Способ производства сухого порошкообразного лекарственного препарата данного изобретения охватывает конкретные варианты осуществления, описываемые в нижеследующих пунктах с 401 по 424.

401. Способ производства сухого порошкообразного лекарственного препарата для транспульмонарного применения, содержащий введение воздуха во флакон для применения к лиофилизированному составу воздушного удара, имеющего скорость воздуха по меньшей мере 1 м/с и расход потока воздуха по меньшей мере 17 мл/с, используя устройство, выполненное с возможностью применения указанного воздушного удара к лиофилизированному составу во флаконе,

таким образом преобразуя указанный лиофилизированный состав в тонкодисперсные частицы, имеющие средний диаметр частиц 10 микрон или менее, или фракцию тонкодисперсных частиц 10% или более,

причем лиофилизированный состав содержит одну дозу активного ингредиента и имеет нижеследующие свойства:

(i) имеет непорошковую лепешкообразную форму,

(ii) имеет индекс дезинтеграции в пределах 0,015 или более и

(iii) преобразуется в тонкодисперсные частицы, имеющие средний диаметр частиц 10 микрон или менее, или фракцию тонкодисперсных частиц 10% или более при воздействии воздушного удара.

402. Способ производства сухого порошкообразного лекарственного препарата для транспульмонарного применения согласно пункту 401, в котором полученные тонкодисперсные частицы имеют средний диаметр частиц 5 микрон или менее или фракцию тонкодисперсных частиц 20% или более.

403. Способ производства сухого порошкообразного лекарственного препарата для транспульмонарного применения согласно пункту 401, в котором индекс дезинтеграции лиофилизированного состава составляет 0,02 или более.

404. Способ производства сухого порошкообразного лекарственного препарата для транспульмонарного применения согласно пункту 401, в котором индекс дезинтеграции лиофилизированного состава находится в пределах от 0,015 до 1,5.

405. Способ производства сухого порошкообразного лекарственного препарата для транспульмонарного применения согласно пункту 401, в котором лиофилизированный состав содержит синтетическое низкомолекулярное лекарственное вещество в качестве активного ингредиента.

406. Способ производства сухого порошкообразного лекарственного препарата для транспульмонарного применения согласно пункту 401, в котором лиофилизированный состав содержит высокомолекулярное лекарственное вещество, такое как протеин или пептид, в качестве активного ингредиента.

407. Способ производства сухого порошкообразного лекарственного препарата для транспульмонарного применения согласно пункту 405, в котором лиофилизированный состав содержит синтетическое низкомолекулярное лекарственное вещество в качестве активного ингредиента и по меньшей мере одно соединение, выбранное из группы, состоящей из аминокислот, дипептидов, трипептидов и сахаридов в качестве носителя.

408. Способ производства сухого порошкообразного лекарственного препарата для транспульмонарного применения согласно пункту 406, в котором лиофилизированный состав содержит высокомолекулярное лекарственное вещество, такое как протеин или пептид, в качестве активного ингредиента и по меньшей мере одно соединение, выбранное из группы, состоящей из аминокислот, дипептидов, трипептидов и сахаридов, в качестве носителя.

409. Способ производства сухого порошкообразного лекарственного препарата для транспульмонарного применения согласно пункту 407, в котором лиофилизированный состав содержит синтетическое низкомолекулярное лекарственное вещество в качестве активного ингредиента и по меньшей мере одно соединение, выбранное из группы, состоящей из гидрофобных аминокислот, гидрофобных дипепти-

дов, гидрофобных трипептидов, в качестве носителя.

410. Способ производства сухого порошкообразного лекарственного препарата для транспульмонарного применения согласно пункту 408, в котором лиофилизированный состав содержит высокомолекулярное лекарственное вещество, такое как протеин или пептид, в качестве активного ингредиента и по меньшей мере одно соединение, выбранное из группы, состоящей из гидрофобных аминокислот, гидрофобных дипептидов и гидрофобных трипептидов, в качестве носителя.

411. Способ производства сухого порошкообразного лекарственного препарата для транспульмонарного применения согласно пункту 401, в котором лиофилизированный состав содержит состав, растворимый в воде.

412. Способ производства сухого порошкообразного лекарственного препарата для транспульмонарного применения согласно пункту 401, являющийся способом преобразования лиофилизированного состава в тонкодисперсные частицы во флаконе, имеющем объем от 0,2 до 50 мл.

413. Способ производства сухого порошкообразного лекарственного препарата для транспульмонарного применения согласно пункту 401, осуществляемый путем использования устройства, имеющего средство, выполненное с возможностью применения указанного воздушного удара при скорости воздуха по меньшей мере 2 м/с и расходе потока воздуха по меньшей мере 17 мл/с к лиофилизированному составу во флаконе, и введения воздуха, генерирующего воздушный удар во флаконе, содержащем лиофилизированный состав.

414. Способ производства сухого порошкообразного лекарственного препарата для транспульмонарного применения согласно пункту 401, осуществляемый путем использования устройства, имеющего средство, выполненное с возможностью применения указанного воздушного удара при скорости воздуха в пределах от 1 до 300 м/с и расходе потока воздуха по меньшей мере 17 мл/с к лиофилизированному составу во флаконе, и введения воздуха, генерирующего воздушный удар во флаконе, содержащем лиофилизированный состав.

415. Способ производства сухого порошкообразного лекарственного препарата для транспульмонарного применения согласно пункту 401, осуществляемый путем использования устройства, имеющего средство, выполненное с возможностью применения указанного воздушного удара при скорости воздуха по меньшей мере 1 м/с и расходе потока воздуха по меньшей мере 20 мл/с к лиофилизированному составу во флаконе, и введения воздуха, генерирующего воздушный удар во флаконе, содержащем лиофилизированный состав.

416. Способ производства сухого порошкообразного лекарственного препарата для транспульмонарного применения согласно пункту 401, осуществляемый путем использования устройства, имеющего средство, выполненное с возможностью применения указанного воздушного удара при скорости воздуха по меньшей мере 1 м/с и расходе потока воздуха в пределах от 17 мл/с до 15 л/с к лиофилизированному составу во флаконе, и введения воздуха, генерирующего воздушный удар во флаконе, содержащем лиофилизированный состав.

417. Способ производства сухого порошкообразного лекарственного препарата для транспульмонарного применения согласно пункту 401, отличающийся тем, что при преобразовании лиофилизированного состава в тонкодисперсные частицы в качестве устройства применяется ингалятор сухого порошка по п. 101 или 102, описанный в разделе "(1) Ингалятор сухого порошка".

418. Способ производства сухого порошкообразного лекарственного препарата для транспульмонарного применения согласно пункту 417, отличающийся тем, что при преобразовании лиофилизированного состава в тонкодисперсные частицы в качестве устройства применяется ингалятор сухого порошка по п. 109, описанный в разделе "(1) Ингалятор сухого порошка".

419. Способ производства сухого порошкообразного лекарственного препарата для транспульмонарного применения согласно пункту 417, являющийся способом производства сухого порошкообразного лекарственного препарата, в котором лиофилизированный состав преобразуется в тонкодисперсные частицы, используя ингалятор сухого порошка по п. 101, описанному в разделе "(1) Ингалятор сухого порошка", причем количество воздуха, вводимого в указанный флакон во время использования ингалятора сухого порошка, составляет от 5 до 100 мл.

421. Способ производства сухого порошкообразного лекарственного препарата для транспульмонарного применения согласно пункту 401, содержащий

введение воздуха во флакон для применения к лиофилизированному составу воздушного удара при скорости воздуха в пределах от 1 до 300 м/с и расходе потока воздуха в пределах от 17 мл/с до 15 л/с, используя устройство, выполненное с возможностью применения указанного воздушного удара к лиофилизированному составу во флаконе,

таким образом преобразуя указанный лиофилизированный состав в тонкодисперсные частицы, имеющие средний диаметр частиц 10 микрон или менее, или фракцию тонкодисперсных частиц 10% или более;

причем лиофилизированный состав содержит единичную дозу активного ингредиента и имеет нижеследующие свойства:

(i) имеет непорошковую лепешкообразную форму,

(ii) имеет индекс дезинтеграции в пределах от 0,015 до 1,5 и

(iii) преобразуется в тонкодисперсные частицы, имеющие средний диаметр частиц 10 микрон или менее, или фракцию тонкодисперсных частиц 10% или более при воздействии воздушного удара.

422. Способ производства сухого порошкообразного лекарственного препарата для транспульмонарного применения согласно пункту 421, в котором индекс дезинтеграции составляет от 0,02 до 1,0.

423. Способ производства сухого порошкообразного лекарственного препарата для транспульмонарного применения согласно пункту 421, в котором скорость воздуха составляет от 1 до 250 м/с.

424. Способ производства сухого порошкообразного лекарственного препарата для транспульмонарного применения согласно пункту 421, в котором расход потока воздуха составляет от 20 мл/с до 10 л/с.

(5) Способ транспульмонарного применения.

Настоящее изобретение дополнительно предоставляет способ транспульмонарного применения, включающий в себя преобразование в момент использования (применения) лиофилизированного состава в непорошковом виде в тонкодисперсные частицы, пригодные для транспульмонарного применения, и применение получающегося лекарственного препарата в виде тонкодисперсного порошка при помощи ингаляции. Способ транспульмонарного применения может осуществляться с применением вышеописанной системы для ингаляции сухого порошка для транспульмонарного применения данного изобретения, включающей в себя флакон, содержащий лиофилизированный состав данного изобретения, и ингалятор сухого порошка данного изобретения.

Способ транспульмонарного применения данного изобретения охватывает конкретные варианты осуществления изобретения, описанные в нижеследующих пунктах с 501 по 522.

501. Способ транспульмонарного применения, включающий в себя

преобразование лиофилизированного состава в тонкодисперсные частицы, имеющие средний диаметр частиц 10 микрон или менее, или фракцию тонкодисперсных частиц 10% или более при воздействии воздушного удара, имеющего скорость воздуха по меньшей мере 1 м/с и расход потока воздуха по меньшей мере 17 мл/с, к лиофилизированному составу во время использования, и

применение полученного тонкодисперсного порошка пользователем при помощи ингаляции;

причем лиофилизированный состав содержит одну дозу активного ингредиента и имеет следующие свойства:

(i) имеет непорошковую лепешкообразную форму,

(ii) имеет индекс дезинтеграции 0,015 или более и

(iii) преобразуется в тонкодисперсные частицы, имеющие средний диаметр частиц 10 микрон или менее, или фракцию тонкодисперсных частиц 10% или более при воздействии воздушного удара.

502. Способ транспульмонарного применения согласно пункту 501, в котором лиофилизированный состав содержится во флаконе и тонкодисперсный порошок образуется с использованием устройства, содержащего средство, выполненное с возможностью применения указанного воздушного удара к лиофилизированному составу во флаконе, и средство для выброса получающихся тонкодисперсных частиц порошкового лиофилизированного состава из флакона.

503. Способ транспульмонарного применения согласно пункту 502, в котором индекс дезинтеграции лиофилизированного состава составляет 0,02 или более.

504. Способ транспульмонарного применения согласно пункту 502, в котором индекс дезинтеграции лиофилизированного состава составляет в пределах от 0,015 до 1,5.

505. Способ транспульмонарного применения согласно пункту 502, в котором воздушный удар по (iii) генерируется воздухом, имеющим скорость по меньшей мере 2 м/с и расход потока воздуха по меньшей мере 17 мл/с.

506. Способ транспульмонарного применения согласно пункту 502, в котором воздушный удар по (iii) генерируется воздухом, имеющим скорость воздуха в пределах от 1 до 300 м/с и расход потока воздуха по меньшей мере 17 мл/с.

507. Способ транспульмонарного применения согласно пункту 502, в котором воздушный удар по (iii) генерируется воздухом, имеющим скорость воздуха по меньшей мере 1 м/с и расход потока воздуха по меньшей мере 20 мл/с.

508. Способ транспульмонарного применения согласно пункту 502, в котором воздушный удар по (iii) генерируется воздухом, имеющим скорость воздуха по меньшей мере 1 м/с и расход потока воздуха в пределах от 17 мл/с до 15 л/с.

509. Способ производства сухого порошкообразного лекарственного препарата для транспульмонарного применения согласно пункту 502, в котором лиофилизированный состав содержит синтетическое низкомолекуляр-

ное лекарственное вещество в качестве активного ингредиента.

510. Способ производства сухого порошкообразного лекарственного препарата для транспульмонарного применения согласно пункту 502, в котором лиофилизированный состав содержит высокомолекулярное лекарственное вещество, такое как протеин или пептид, в качестве активного ингредиента.

511. Способ производства сухого порошкообразного лекарственного препарата для транспульмонарного применения согласно пункту 509, в котором лиофилизированный состав содержит синтетическое низкомолекулярное лекарственное вещество в качестве активного ингредиента и по меньшей мере одно соединение, выбранное из группы, состоящей из аминокислот, дипептидов, трипептидов и сахаридов, в качестве носителя.

512. Способ производства сухого порошкообразного лекарственного препарата для транспульмонарного применения согласно пункту 510, в котором лиофилизированный состав содержит высокомолекулярное лекарственное вещество, такое как протеин или пептид, в качестве активного ингредиента и по меньшей мере одно соединение, выбранное из группы, состоящей из аминокислот, дипептидов, трипептидов и сахаридов, в качестве носителя.

513. Способ производства сухого порошкообразного лекарственного препарата для транспульмонарного применения согласно пункту 511, в котором лиофилизированный состав содержит синтетическое низкомолекулярное лекарственное вещество в качестве активного ингредиента и по меньшей мере одно соединение, выбранное из группы, состоящей из гидрофобных аминокислот, гидрофобных дипептидов, гидрофобных трипептидов, в качестве носителя.

514. Способ производства сухого порошкообразного лекарственного препарата для транспульмонарного применения согласно пункту 512, в котором лиофилизированный состав содержит высокомолекулярное лекарственное вещество, такое как протеин или пептид, в качестве активного ингредиента и по меньшей мере одно соединение, выбранное из группы, состоящей из гидрофобных аминокислот, гидрофобных дипептидов и гидрофобных трипептидов, в качестве носителя.

515. Способ производства сухого порошкообразного лекарственного препарата для транспульмонарного применения согласно пункту 502, в котором лиофилизированный состав содержит состав, растворимый в воде.

516. Способ транспульмонарного применения согласно пункту 502, являющийся способом преобразования в тонкодисперсные частицы и применения так, что тонкодисперсные частицы имеют средний диаметр частиц 5 микрон

или менее, или фракция тонкодисперсных частиц от 20% или более.

517. Способ транспульмонарного применения согласно пункту 502, применяющий в качестве устройства ингалятор сухого порошка по пункту 101 или 102, показанному в разделе “(1) Ингалятор сухого порошка”.

518. Способ транспульмонарного применения согласно пункту 517, применяющий в качестве устройства ингалятор сухого порошка по пункту 109, показанному в разделе “(1) Ингалятор сухого порошка в качестве устройства”.

519. Способ транспульмонарного применения согласно пункту 502, в котором лиофилизированный состав имеет следующие свойства:

(i) имеет непорошковую лепешкообразную форму,

(ii) имеет индекс дезинтеграции в пределах от 0,015 до 1,5 и

(iii) преобразуется в тонкодисперсные частицы, имеющие средний диаметр частиц 10 микрон или менее, или фракцию тонкодисперсных частиц 10% или более, при воздействии воздушного удара, имеющем скорость воздуха в пределах от 1 до 300 м/с и расход потока воздуха в пределах от 17 мл/с до 15 л/с,

и тонкодисперсные частицы образуются с применением ингалятора сухого порошка, содержащим средство, выполненное с возможностью применения указанного воздушного удара к лиофилизированному составу во флаконе, и устройство для выброса полученных тонкодисперсных частиц порошкообразного лиофилизированного состава из флакона.

520. Способ транспульмонарного применения согласно пункту 519, в котором индекс дезинтеграции составляет от 0,02 до 1,0.

521. Способ транспульмонарного применения согласно пункту 519, в котором скорость воздуха составляет от 1 до 250 м/с.

522. Способ транспульмонарного применения согласно пункту 519, в котором расход потока воздуха составляет от 20 мл/с до 10 л/с.

(6) Использование лиофилизированного состава для транспульмонарного применения при помощи ингаляции.

Настоящее изобретение также предоставляет использование лиофилизированного состава в непорошковом виде для транспульмонарного применения для ингаляции. Использование охватывает конкретные варианты осуществления изобретения, описанные в нижеследующих пунктах с 601 по 622.

601. Использование лиофилизированного состава для транспульмонарного применения при помощи ингаляции, причем лиофилизированный состав содержит одну дозу активного ингредиента и имеет следующие свойства:

(i) имеет непорошковую лепешкообразную форму,

(ii) имеет индекс дезинтеграции 0,015 или более и

(iii) преобразуется в тонкодисперсные частицы, имеющие средний диаметр частиц 10 микрон или менее, или фракцию тонкодисперсных частиц 10% или более, под воздействием воздушного удара, имеющем скорость воздуха по меньшей мере 1 м/с и расход потока воздуха по меньшей мере 17 мл/с,

и используется при помощи преобразования в тонкодисперсные частицы, имеющие указанный средний диаметр частиц или указанную фракцию тонкодисперсных частиц.

602. Использование лиофилизированного состава для транспульмонарного применения согласно пункту 601, в котором лиофилизированный состав содержится во флаконе и тонкодисперсные частицы образуются с применением устройства, содержащего средство, выполненное с возможностью применения указанного воздушного удара к лиофилизированному составу во флаконе и средство для выброса получающихся тонкодисперсных частиц порошкового лиофилизированного состава из флакона.

603. Использование лиофилизированного состава для транспульмонарного применения согласно пункту 602, в котором индекс дезинтеграции лиофилизированного состава составляет 0,02 или более.

604. Использование лиофилизированного состава для транспульмонарного применения согласно пункту 602, в котором индекс дезинтеграции лиофилизированного состава составляет в пределах от 0,015 до 1,5.

605. Использование лиофилизированного состава для транспульмонарного применения согласно пункту 602, в котором лиофилизированный состав преобразуется в тонкодисперсные частицы, имеющие средний диаметр частиц 10 микрон или менее, или фракцию тонкодисперсных частиц 10% или более при воздействии воздушного удара, имеющем скорость воздуха по меньшей мере 2 м/с и расход потока воздуха по меньшей мере 17 мл/с.

606. Использование лиофилизированного состава для транспульмонарного применения согласно пункту 602, в котором лиофилизированный состав преобразуется в тонкодисперсные частицы, имеющие средний диаметр частиц 10 микрон или менее, или фракцию тонкодисперсных частиц 10% или более, при воздействии воздушного удара, имеющем скорость воздуха в пределах от 1 до 300 м/с и расход потока воздуха по меньшей мере 17 мл/с.

607. Использование лиофилизированного состава для транспульмонарного применения согласно пункту 602, в котором лиофилизированный состав преобразуется в тонкодисперсные частицы, имеющие средний диаметр частиц 10 микрон или менее, или фракцию тонкодисперсных частиц 10% или более при воздействии воздушного удара, имеющего скорость воздуха по меньшей мере 1 м/с и расход потока воздуха по меньшей мере 20 мл/с.

608. Использование лиофилизированного состава для транспульмонарного применения согласно пункту 602, в котором лиофилизированный состав преобразуется в тонкодисперсные частицы, имеющие средний диаметр частиц 10 микрон или менее, или фракцию тонкодисперсных частиц 10% или более при воздействии воздушного удара, имеющего скорость воздуха по меньшей мере 1 м/с и расход потока воздуха в пределах от 17 мл/с до 15 л/с.

609. Использование лиофилизированного состава для транспульмонарного применения согласно пункту 602, в котором лиофилизированный состав преобразуется в тонкодисперсные частицы, имеющие средний диаметр частиц 5 микрон или менее, или фракцию тонкодисперсных частиц 20% или более при воздействии воздушного удара.

610. Использование лиофилизированного состава для транспульмонарного применения согласно пункту 602, в котором лиофилизированный состав содержит синтетическое низкомолекулярное лекарственное вещество в качестве активного ингредиента.

611. Использование лиофилизированного состава для транспульмонарного применения согласно пункту 602, в котором лиофилизированный состав содержит высокомолекулярное лекарственное вещество, такое как протеин или пептид, в качестве активного ингредиента.

612. Использование лиофилизированного состава для транспульмонарного применения согласно пункту 610, в котором лиофилизированный состав содержит синтетическое низкомолекулярное лекарственное вещество в качестве активного ингредиента и по меньшей мере одно соединение, выбранное из группы, состоящей из аминокислот, дипептидов, трипептидов и сахаридов, в качестве носителя.

613. Использование лиофилизированного состава для транспульмонарного применения согласно пункту 611, в котором лиофилизированный состав содержит высокомолекулярное лекарственное вещество, такое как протеин или пептид, в качестве активного ингредиента и по меньшей мере одно соединение, выбранное из группы, состоящей из аминокислот, дипептидов, трипептидов и сахаридов, в качестве носителя.

614. Использование лиофилизированного состава для транспульмонарного применения согласно пункту 612, в котором лиофилизированный состав содержит синтетическое низкомолекулярное лекарственное вещество в качестве активного ингредиента и по меньшей мере одно соединение, выбранное из группы, состоящей из гидрофобных аминокислот, гидрофобных дипептидов, гидрофобных трипептидов, в качестве носителя.

615. Использование лиофилизированного состава для транспульмонарного применения согласно пункту 613, в котором лиофилизиро-

ванный состав содержит высокомолекулярное лекарственное вещество, такое как протеин или пептид, в качестве активного ингредиента и по меньшей мере одно соединение, выбранное из группы, состоящей из гидрофобных аминокислот, гидрофобных дипептидов и гидрофобных трипептидов, в качестве носителя.

616. Использование лиофилизированного состава для транспульмонарного применения согласно пункту 602, в котором лиофилизированный состав содержит состав, растворимый в воде.

617. Использование лиофилизированного состава для транспульмонарного применения согласно пункту 602 с применением в качестве устройства ингалятора сухого порошка по пунктам 101 и 102, приведенным в разделе "(1) Ингалятор сухого порошка".

618. Использование лиофилизированного состава для транспульмонарного применения согласно пункту 617, с применением в качестве устройства ингалятора сухого порошка по пункту 109, приведенному в разделе "(1) Ингалятор сухого порошка".

619. Использование лиофилизированного состава для транспульмонарного применения согласно пункту 602, в котором лиофилизированный состав имеет следующие свойства:

(i) имеет непорошковую лепешкообразную форму,

(ii) имеет индекс дезинтеграции в пределах от 0,015 до 1,5 и

(iii) преобразуется в тонкодисперсные частицы, имеющие средний диаметр частиц 10 микрон или менее, или фракцию тонкодисперсных частиц 10% или более при воздействии воздушного удара, имеющем скорость воздуха в пределах от 1 до 300 м/с и расход потока воздуха в пределах от 17 мл/с до 15 л/с,

и тонкодисперсные частицы образуются с применением устройства, содержащего средство, выполненное с возможностью применения указанного воздушного удара к лиофилизированному составу во флаконе, и средство для выброса получающихся тонкодисперсных частиц порошкообразного лиофилизированного состава из флакона.

620. Использование лиофилизированного состава для транспульмонарного применения согласно пункту 619, в котором индекс дезинтеграции составляет от 0,02 до 1,0.

621. Использование лиофилизированного состава для транспульмонарного применения согласно пункту 619, в котором скорость воздуха составляет от 1 до 250 м/с.

622. Использование лиофилизированного состава для транспульмонарного применения согласно пункту 619, в котором расход потока воздуха составляет от 20 мл/с до 10 л/с.

(7) Использование лиофилизированного состава для производства порошкообразного лекарственного препарата для транспульмонарного применения при помощи ингаляции.

Кроме этого, настоящее изобретение обеспечивает использование лиофилизированного состава в непорошковом виде для производства сухого порошкообразного лекарственного препарата для транспульмонарного применения при помощи ингаляции. Использование охватывает конкретные варианты осуществления, описанные в нижеследующих пунктах с 701 по 723.

701. Использование лиофилизированного состава для производства сухого порошкообразного лекарственного препарата для транспульмонарного применения при помощи ингаляции,

причем лиофилизированный состав имеет следующие свойства:

(i) имеет непорошковую лепешкообразную форму,

(ii) имеет индекс дезинтеграции 0,015 или более и

(iii) преобразуется в тонкодисперсные частицы, имеющие средний диаметр частиц 10 микрон или менее, или фракцию тонкодисперсных частиц 10% или более при воздействии воздушного удара, имеющего скорость воздуха по меньшей мере 1 м/с и расход потока воздуха по меньшей мере 17 мл/с,

и используется при помощи преобразования в тонкодисперсные частицы, имеющие указанный средний диаметр частиц или указанную фракцию тонкодисперсных частиц.

702. Использование лиофилизированного состава для производства сухого порошкообразного лекарственного препарата для транспульмонарного применения согласно пункту 701, в котором индекс дезинтеграции лиофилизированного состава составляет 0,02 или более.

703. Использование лиофилизированного состава для производства сухого порошкообразного лекарственного препарата для транспульмонарного применения согласно пункту 701, в котором индекс дезинтеграции лиофилизированного состава является в пределах от 0,015 до 1,5.

704. Использование лиофилизированного состава для производства сухого порошкообразного лекарственного препарата для транспульмонарного применения согласно пункту 701, в котором лиофилизированный состав преобразуется в тонкодисперсные частицы, имеющие средний диаметр частиц 10 микрон или менее, или фракцию тонкодисперсных частиц 10% или более при воздействии воздушного удара, имеющего скорость воздуха по меньшей мере 2 м/с и расход потока воздуха по меньшей мере 17 мл/с.

705. Использование лиофилизированного состава для производства сухого порошкообразного лекарственного препарата для транс-

пьюмонарного применения согласно пункту 701, в котором лиофилизированный состав преобразуется в тонкодисперсные частицы, имеющие средний диаметр частиц 10 микрон или менее, или фракцию тонкодисперсных частиц 10% или более при воздействии воздушного удара, имеющего скорость воздуха в пределах от 1 до 300 м/с и расход потока воздуха по меньшей мере 17 мл/с.

706. Использование лиофилизированного состава для производства сухого порошкообразного лекарственного препарата для транспульмонарного применения согласно пункту 701, в котором лиофилизированный состав преобразуется в тонкодисперсные частицы, имеющие средний диаметр частиц 10 микрон или менее, или фракцию тонкодисперсных частиц 10% или более при воздействии воздушного удара, имеющего скорость воздуха по меньшей мере 1 м/с и расход потока воздуха по меньшей мере 20 мл/с.

707. Использование лиофилизированного состава для производства сухого порошкообразного лекарственного препарата для транспульмонарного применения согласно пункту 701, в котором лиофилизированный состав преобразуется в тонкодисперсные частицы, имеющие средний диаметр частиц 10 микрон или менее, или фракцию тонкодисперсных частиц 10% или более при воздействии воздушного удара, имеющего скорость воздуха по меньшей мере 1 м/с и расход потока воздуха в пределах от 17 мл/с до 15 л/с.

708. Использование лиофилизированного состава для производства сухого порошкообразного лекарственного препарата для транспульмонарного применения согласно пункту 701, в котором лиофилизированный состав преобразуется в тонкодисперсные частицы, имеющие средний диаметр частиц 5 микрон или менее, или фракцию тонкодисперсных частиц 20% или более при воздействии воздушного удара.

709. Использование лиофилизированного состава для производства сухого порошкообразного лекарственного препарата для транспульмонарного применения согласно пункту 701, в котором лиофилизированный состав содержит синтетическое низкомолекулярное лекарственное вещество в качестве активного ингредиента.

710. Использование лиофилизированного состава для производства сухого порошкообразного лекарственного препарата для транспульмонарного применения согласно пункту 701, в котором лиофилизированный состав содержит высокомолекулярное лекарственное вещество, такое как протеин или пептид, в качестве активного ингредиента.

711. Использование лиофилизированного состава для производства сухого порошкообразного лекарственного препарата для транспульмонарного применения согласно пункту

709, в котором лиофилизированный состав содержит синтетическое низкомолекулярное лекарственное вещество в качестве активного ингредиента и по меньшей мере одно соединение, выбранное из группы, состоящей из аминокислот, дипептидов, трипептидов и сахаридов, в качестве носителя.

712. Использование лиофилизированного состава для производства сухого порошкообразного лекарственного препарата для транспульмонарного применения согласно пункту 710, в котором лиофилизированный состав содержит высокомолекулярное лекарственное вещество, такое как протеин или пептид в качестве активного ингредиента и по меньшей мере одно соединение, выбранное из группы, состоящей из аминокислот, дипептидов, трипептидов и сахаридов, в качестве носителя.

713. Использование лиофилизированного состава для производства сухого порошкообразного лекарственного препарата для транспульмонарного применения согласно пункту 711, в котором лиофилизированный состав содержит синтетическое низкомолекулярное лекарственное вещество в качестве активного ингредиента и по меньшей мере одно соединение, выбранное из группы, состоящей из гидрофобных аминокислот, гидрофобных дипептидов, гидрофобных трипептидов, в качестве носителя.

714. Использование лиофилизированного состава для производства сухого порошкообразного лекарственного препарата для транспульмонарного применения согласно пункту 712, в котором лиофилизированный состав содержит высокомолекулярное лекарственное вещество, такое как протеин или пептид, в качестве активного ингредиента и по меньшей мере одно соединение, выбранное из группы, состоящей из гидрофобных аминокислот, гидрофобных дипептидов и гидрофобных трипептидов, в качестве носителя.

715. Использование лиофилизированного состава для производства сухого порошкообразного лекарственного препарата для транспульмонарного применения согласно пункту 701, в котором лиофилизированный состав содержит состав, растворимый в воде.

716. Использование лиофилизированного состава для производства сухого порошкообразного лекарственного препарата для транспульмонарного применения согласно пункту 701, в котором средний диаметр тонкодисперсных частиц порошкообразного лекарственного препарата для транспульмонарного применения составляет 5 микрон или менее или фракция тонкодисперсных частиц составляет 20% или более.

717. Использование лиофилизированного состава для производства сухого порошкообразного лекарственного препарата для транспульмонарного применения согласно пункту 701, в котором лиофилизированный лекарствен-

ный препарат содержится во флаконе и тонкодисперсные частицы готовятся при помощи использования устройства, содержащего средство для применения указанного воздушного удара к лиофилизированному составу, содержащемуся во флаконе, и средство для выброса получающегося порошка тонкодисперсных частиц лиофилизированного состава из флакона.

718. Использование лиофилизированного состава для производства сухого порошкообразного лекарственного препарата для транспульмонарного применения согласно пункту 717 с применением в качестве устройства ингалятора сухого порошка по пунктам 101 и 102, описанным в разделе “(1) Ингалятор сухого порошка”.

719. Использование лиофилизированного состава для производства сухого порошкообразного лекарственного препарата для транспульмонарного применения согласно пункту 718 с применением в качестве устройства ингалятора сухого порошка по пункту 109, описанному в разделе “(1) Ингалятор сухого порошка”.

720. Использование лиофилизированного состава для производства сухого порошкообразного лекарственного препарата для транспульмонарного применения согласно пункту 701 с использованием лиофилизированного состава, имеющего следующие свойства:

(i) имеет непорошковую лепешкообразную форму,

(ii) имеет индекс дезинтеграции в пределах от 0,015 до 1,5 и

(iii) преобразуется в тонкодисперсные частицы, имеющие средний диаметр частиц 10 микрон или менее, или фракцию тонкодисперсных частиц 10% или более при воздействии воздушного удара, имеющем скорость воздуха в пределах от 1 до 300 м/с и расход потока воздуха в пределах от 17 мл/с до 15 л/с.

721. Использование лиофилизированного состава для производства сухого порошкообразного лекарственного препарата для транспульмонарного применения согласно пункту 720, в котором индекс дезинтеграции составляет от 0,02 до 1,0.

722. Использование лиофилизированного состава для производства сухого порошкообразного лекарственного препарата для транспульмонарного применения согласно пункту 720, в котором скорость воздуха составляет от 1 до 250 м/с.

723. Использование лиофилизированного состава для производства сухого порошкообразного лекарственного препарата для транспульмонарного применения согласно пункту 720, в котором расход потока воздуха составляет от 20 мл/с до 10 л/с.

Примеры.

Ниже приводится подробное описание настоящего изобретения, со ссылкой на примеры;

однако, настоящее изобретение не ограничивается этими примерами.

В нижеследующих примерах индекс дезинтеграции непорошкового лиофилизированного состава (лиофилизированной лепешки) настоящего изобретения и фракция тонкодисперсных частиц (%), которые являются показателем поступления полученного сухого порошкообразного лекарственного препарата в легкие, вычислялись согласно изложенным ниже способам.

Вычисление индекса дезинтеграции

1,0 мл н-гексана по стенке флакона осторожно вливали по капле в приготовленный непорошкового лиофилизированный состав (лиофилизированную лепешку) и взбалтывали в течение 10 с при 3000 об/мин, используя Automatic Lab-Mixer NS-8 (производства Pasolina). Полученную смесь помещали в УФ ячейку (производства Shimadzu GLC Center) с оптической длиной 1 мм и оптической шириной 10 мм и немедленно производили измерение мутности смеси при длине волны 500 нм, используя спектрофотометр (UV-240, производства Shimadzu Corporation). Значение, полученное путем деления полученного показателя мутности на общее количество препарата (общее количество (вес) активного ингредиента и носителя), принималось в качестве индекса дезинтеграции.

Вычисление фракции тонкодисперсных частиц

Флакон, содержащий приготовленный непорошкового лиофилизированный состав, устанавливали в сухой порошковый ингалятор, и, используя указанное устройство, применяли к составу предписанный воздушный удар, и полученный таким образом тонко измельченный лекарственный препарат выбрасывался непосредственно в устройство А (двойной импинжер: производства Copley, UK), как описано в European Pharmacopoeia (Third Edition Supplement 2001, p113-115). После этого собирали растворы этапа 1 и этапа 2 устройства соответственно и активный ингредиент, содержащийся в каждом растворе этапа 1 и этапа 2, анализировали с использованием подходящего способа в соответствии с типом активного ингредиента в сублимированном составе, например, способом биопробы или HPLC (см. работу Lucas et al. (Pharm. Res., 15 (4), 562-569 (1998)) и работу Iida et al. (Yakugaku Zasshi, 119 (10), 752-762 (1999)). Фракция, которая, как предполагается, должна попасть в легкие, предоставляет собой фракцию этапа 2 (аэродинамический диаметр частиц, извлеченных из этой фракции, составляет 6,4 мкм или менее); доля активного ингредиента, которая достигает этапа 2 и извлекается в настоящем описании, обычно называется фракцией тонкодисперсных частиц (количество, которое, как предполагается, должно достичь легких) и принимается в качестве критерия для оценки пригодности в качестве ингаляции для транспульмонарного применения.

В примерах и сравнительных примерах, представленных ниже, для вычисления фракции тонкодисперсных частиц измеряли количество активного ингредиента, содержащегося на этапе 1 и этапе 2, и вес активного ингредиента этапа 2 делили на общий вес активного ингредиента выброшенного в струе (общий вес активного ингредиента, содержащегося на этапе 1 и этапе 2; ниже в данном описании также называется "Этап 1 + Этап 2"). Более того, как правило, European Pharmacopoeia при использовании двойного импинжера (производства Copley, UK) оговаривается, что всасывание осуществлялось при расходе потока всасываемого воздуха 60 л/мин, т.е. 1 л/с, и поэтому это соблюдалось и в приведенных ниже примерах и сравнительных примерах.

Вариант осуществления 1. Сухой порошковый ингалятор (струйный тип 1).

Описание варианта осуществления сухого порошкового ингалятора струйного типа, используемого в настоящем изобретении, будет дано со ссылкой на фиг. 1. Сухой порошковый ингалятор является типом устройства с воздушной струей для измельчения до тонкодисперсных частиц и подачи в легкие одной или множества доз непорошкового лиофилизированного состава 2, расположенного на дне флакона 1, и содержит узел 5 иглы, который имеет канал 3 потока воздушной струи и канал 4 потока выброса, элемент 7 ввода воздуха, который имеет ингаляционный порт 6 и прикреплен к основанию узла 5 иглы, трубчатый предохранительный колпак 8, который окружает узел 5 иглы и также удерживает флакон 1, средство 9 сжатия и подачи воздуха.

Средство 9 сжатия и подачи воздуха приводится в действие вручную и включает в себя трубчатый сильфон 10. В сильфоне 10 предусмотрен впускной порт 12, оснащенный впускным клапаном 11, и выпускной порт 14, оснащенный выпускным клапаном 13. Выпускной порт 14 прикреплен к соединительному порту 15, сформированному в основании канала 3 потока воздушной струи узла 5 иглы и соединяется с каналом 3 потока воздушной струи. Прилагаемая сжимающая сила к сильфону 10 и сжимая таким образом сильфон 10 в состояние, в котором впускной клапан 11 закрыт, выпускной клапан 13 открыт и воздух в сильфоне 10 выбрасывается во флакон 1 из выпускного порта 14 через канал 3 потока воздушной струи. С другой стороны, когда сжимающая сила прекращается, сильфон 10 растягивается благодаря упругой возвращающей силе сильфона 10, и в состоянии, в котором выпускной клапан 13 закрыт, впускной клапан 11 открывается и воздух входит в сильфон 10.

При использовании сухого порошкового ингалятора, подобного показанному на фиг. 1, флакон 1 вставляется в трубчатый предохранительный колпак 8 и пробка 1а флакона 1 прока-

львается узлом иглы 5, таким образом связывая канал 3 потока воздушной струи и канал 4 потока выброса с внутренней частью флакона 1. В этом состоянии, если сильфон 10 средства 9 сжатия и подачи воздуха сжимается для выброса воздуха из выпускного порта 14, то затем воздух проходит по каналу 3 потока воздушной струи и выбрасывается из острия узла 5 иглы в направлении лиофилизированного состава 2 во флаконе, и благодаря произведенному воздушному удару лиофилизированный состав 2 преобразуется в тонкодисперсные частицы, которые затем проходят по каналу 4 потока выброса узла 5 иглы и выбрасываются из ингаляционного порта 6 элемента 7 ввода воздуха. Пользователь (пациент) вдыхает указанные тонкодисперсные частицы из ингаляционного порта 6 элемента ввода воздуха, благодаря чему тонкодисперсные частицы лиофилизированного состава 2 попадают в легкие пользователя (пациента). Тип материала пробки флакона для использования в настоящем изобретении не ограничивается и может выбираться из материалов, обычно используемых для пробки флакона для удержания лекарства или смеси, таких как резина, пластик, алюминий.

С указанным ингалятором сухого порошка струйного типа объем воздушной струи устанавливается составляющим примерно 20 мл, объем флакона около 5 мл, калибр (диаметр) канала 3 потока воздушной струи около 1,2 мм и калибр (диаметр) канала 4 потока выброса около 1,8 мм.

Однако необходимо отметить, что ограничения на это отсутствуют. Предпочтительный диапазон для калибров канала 3 потока воздушной струи и канала 4 потока выброса различается в зависимости от размера флакона. Указанные калибры могут выбираться по обстоятельствам в пределах от 0,3 до 10 мм, предпочтительно от 0,3 до 7 мм, более предпочтительно от 0,5 до 5 мм.

Кроме того, в отношении средства 9 сжатия и подачи воздуха, количество выброшенных тонкодисперсных частиц, необходимое для применения при помощи ингаляции, может регулироваться изменением скорости сжатия сильфона 10. Регулирование может также осуществляться при помощи воздушной струи такой, что наибольшее количество лиофилизированного состава 2 распадается на тонкодисперсные частицы.

Вариант 2 осуществления ингалятора сухого порошка (управляемого вдохом, тип 1).

Описание варианта осуществления (первый вариант осуществления) управляемого вдохом ингалятора сухого порошка, используемого в настоящем изобретении, будет дано со ссылкой на фиг. 2. Ингалятор сухого порошка, показанный на фиг. 2, содержит узел 5 иглы, имеющий канал 16 потока всасывания и канал 17 потока ввода воздуха, трубчатый предохранитель-

ный колпак 8 и элемент 19 ввода воздуха, который имеет ингаляционный порт 18 и соединяется с каналом 16 потока всасывания. Элемент 19 ввода воздуха связан с основанием канала 16 потока всасывания узла 5 иглы.

При использовании ингалятора сухого порошка, подобного показанному на фиг. 2, флакон 1 вставляется в трубчатый предохранительный колпак 8 и пробка 1а флакона 1 прокалывается узлом 5 иглы, соединяя таким образом канал 16 потока всасывания и канал 17 потока ввода воздуха с внутренней частью флакона 1. В этом состоянии благодаря давлению, создаваемому при вдохе пользователем (пациентом), воздух во флаконе 1 высасывается из ингаляционного порта 18 через канал 16 потока всасывания и в то же самое время внешний воздух втекает во флакон 1, в котором теперь создано отрицательное давление, из канала 17 потока ввода воздуха. В этот момент лиофилизированный состав 2 преобразуется в тонкодисперсные частицы под воздействием воздушного удара на лиофилизированный состав 2, и образующиеся тонкодисперсные частицы попадают в легкие пользователя (пациента) из ингаляционного порта 18 через канал 16 потока всасывания.

Кроме того, указанный ингалятор сухого порошка настроен таким образом, что большая часть лиофилизированного состава 2 преобразуется в тонкодисперсные частицы и выбрасывается из ингаляционного порта 18 за один вдох пользователя (пациента). Считается, что расход потока воздуха одного вдоха пользователя (пациента) составляет от 5 до 300 л/мин, предпочтительно от 10 до 200 л/мин, более предпочтительно от 10 до 100 л/мин, но модель управляемого вдохом ингалятора сухого порошка настоящего изобретения модифицируется в соответствии с дыхательной способностью пользователя (пациента), применяющего устройство. В ингаляторе сухого порошка, показанном на фиг. 2, в соответствии с дыхательной способностью пользователя (пациента) объем флакона установлен около 10 мл и калибр канала 17 потока ввода воздуха и канала 16 потока всасывания около 1,5 мм. В результате установки являются такими, что лиофилизированный состав 2 преобразуется в тонкодисперсные частицы и выбрасывается из ингаляционного порта 18 фактически без остатка после одного вдоха пользователя (пациентом).

Вариант 3 осуществления ингалятора сухого порошка (управляемого вдохом, тип 2).

Описание варианта осуществления (второго варианта осуществления) управляемого вдохом ингалятора сухого порошка, используемого в настоящем изобретении, будет дано со ссылкой на фиг. 3. Ингалятор сухого порошка, показанный на фиг. 3, является подобным ингалятору сухого порошка струйного типа, показанному на фиг. 1, с сильфоном 10, используемым для сжатия и подачи воздуха, удаленным из соеди-

нительного порта 15. Канал 4 потока выброса ингалятора сухого порошка струйного типа по фиг. 1 соответствует каналу 16 потока всасывания, канал 3 потока воздушной струи соответствует каналу 17 потока ввода воздуха и элемент 7 ввода воздуха, имеющий ингаляционный порт 6, соответствует элементу 19 ввода воздуха, имеющему ингаляционный порт 18.

При использовании рассматриваемого управляемого вдохом ингалятора сухого порошка основные моменты являются такими же, как и в ингаляторе сухого порошка, показанного на фиг. 2. Благодаря давлению, создаваемому при вдохе пользователем (пациентом), воздух во флаконе 1 высасывается из ингаляционного порта 18 через канал 16 потока всасывания, и в то же самое время внешний воздух втекает во флакон 1, в котором теперь создано отрицательное давление, из канала 17 потока ввода воздуха. Лиофилизированный состав 2 преобразуется в тонкодисперсные частицы под воздействием воздушного удара, сопровождающего входящий поток воздуха. Образовавшиеся тонкодисперсные частицы попадают в легкие пользователя (пациента) из ингаляционного порта 18. Как указывалось выше, расход потока воздуха для одного вдоха пользователя (пациента) обычно составляет от 5 до 300 л/мин; однако, у ингалятора сухого порошка, показанного на фиг. 3, в соответствии с дыхательной способностью данного пользователя (пациента) объем флакона установлен около 5 мл и калибр (диаметр) канала 17 ввода потока воздуха примерно 1,2 мм, а калибр (диаметр) канала 16 потока всасывания - около 1,8 мм. В результате, установки являются такими, что большая часть лиофилизированного состава 2 преобразуется из ингаляционного порта 18 фактически без остатка после одного вдоха пользователя (пациента).

Если управляемый вдохом ингалятор сухого порошка сделан подобным образом, тогда при помощи съемной установки средства 9 сжатия и подачи воздуха такого, как сильфон 10, в соединительный порт 15, управляемый вдохом ингалятор сухого порошка, может быть преобразован в ингалятор струйного типа. Таким образом, один ингалятор сухого порошка может по желанию использоваться либо в качестве управляемого вдохом ингалятора, либо как ингалятор струйного типа.

Каждый из вышеуказанных ингаляторов сухого порошка настоящего изобретения безотносительно к тому, является ли он управляемым вдохом ингалятором, либо ингалятором струйного типа, может быть выполнен таким образом, что существует возможность выбора и установки величины воздушного удара такого, что лиофилизированный состав преобразуется в тонкодисперсные частицы со средним диаметром частиц 10 микрон и менее, предпочтительно 5 мик-

рон или менее, и вылетающих практически без остатка.

Вариант 4 осуществления ингалятора сухого порошка (управляемого вдохом, тип 3).

Описание варианта осуществления (третьего варианта осуществления) управляемого вдохом ингалятора сухого порошка, используемого в настоящем изобретении, будет дано со ссылками на фиг. 4-10. Фиг. 4 является перспективой, показывающей ингалятор сухого порошка. Фиг. 5 является сечением, показывающим ингалятор сухого порошка. Кроме этого, фиг. 6(a) является частичным сечением, показывающим узел 5 иглы и порт 31 всасывания ингалятора сухого порошка, и фиг. 6(b) является видом сбоку узла 5 иглы. В дополнение к этому, фиг. 7-10 представляют собой сечения для объяснения действий ингалятора сухого порошка.

Ингалятор сухого порошка содержит узел 5 иглы, в которой сформированы канал 16 потока всасывания и канал 17 потока ввода воздуха, узел фиксации 22 для закрепления флакона 1, камера 20 корпуса для размещения флакона 1 с помощью узла 22 фиксации, направляющий узел 23, предусмотренный в камере 20 корпуса для направления узла 22 фиксации в направлении оси узла 5 иглы, и рабочий узел 24 фиксатора для прямой и обратной подачи узла фиксации 22 вдоль направляющего узла 23; все это содержится в трубчатом корпусе 21. Помимо этого на окончании корпуса 21 предусмотрен мундштук 32, который имеет порт 31 всасывания и сообщается с каналом 16 потока всасывания узла 5 иглы.

Как более подробно показано на фиг. 7, в состав корпуса 21 входит основной корпус 26, в котором образуется порт 25 удаления/вставки в положении, при котором узел фиксации 22 отведен назад, и крышка 27, открывающая и закрывающая порт 25 удаления/вставки. Крышка 27 соединена с основным корпусом 26 при помощи шарнира 21А, и в крышке 27 предусмотрено окно 28 для проверки наличия флакона 1.

В стенке корпуса 21 предусмотрен впускной порт 29 для впуска внешнего воздуха, и во впускной порт 29 установлен запорный клапан 30. Кроме этого, на окончании корпуса 21 предусмотрен мундштук 32. Когда ингалятор сухого порошка не используется, порт всасывания 31 мундштука 32 закрывается крышкой 32а мундштука.

Узел 33 разветвления в форме фланца сформирован в основании узла 5 иглы, и конец канала 17 ввода воздуха проходит через узел 33 разветвления и открывается наружу по периферийному направлению узла 33 разветвления. Кроме этого, узел 34 внешней стенки проходит от внешней части края узла 33 разветвления в направлении порта 31 всасывания мундштука 32. Узел 5 иглы установлен в корпусе 21 при помощи размещения узла 33 разветвления в передней части корпуса 21. Вследствие такой установки осевое направление корпуса 21 и осевое

направление узла иглы выровнены относительно друг друга.

Съемник 35 для подъема флакона 1 из ложа узла 22 фиксации и извлечения флакона 1 прикрепляется к узлу 22 фиксации, и на съемнике 35 размещен рычаг 36 для подъема флакона 1.

Рабочий узел 24 фиксатора содержит механический узел 37 для движения узла фиксации 22 назад и вперед в направлении оси корпуса 21 и рабочего рычага для приведения в действие механического узла 37. В состав механического узла 37 входит соединитель 39. Один конец соединителя 39 соединен с узлом 22 фиксации при помощи шарнира 40, другой конец соединителя 39 соединен с крышкой 27 при помощи шарнира 41. Крышка 27 также используется в качестве упомянутого выше рабочего рычага. При открытии и закрытии крышки 27 узел 22 фиксации двигается вперед и назад вдоль направляющего узла 23.

Точка приложения силы для надавливания на крышку 27 показана стрелкой С на фиг. 7. Таким образом, расстояние от шарнира 21А до точки приложения сделано большим, чем расстояние от шарнира 21А до шарнира 41. В результате по правилу рычага, крышка (рабочий рычаг) 27 может быть приведена в действие при помощи силы, меньшей, чем сила, необходимая для прокалывания пробки 1а флакона 1 узлом 5 иглы.

Кроме этого, как показано на фиг. 6, в ингаляторе сухого порошка образованы вторые каналы 42 ввода для дополнительного введения воздуха. Когда из мундштука 32 всасывается лиофилизированный состав, преобразованный в порошок, внешний воздух проходит по указанному второму каналу ввода 42 и движется к порту 31 всасывания мундштука 32. В результате ингалятор сухого порошка может без усилий использоваться даже пользователем (пациентом), имеющим ослабленную производительность легких, или ребенком. Необходимо отметить, что вторые каналы ввода 42 могут быть опущены.

Желобки ввода 42а предусмотрены в узле 33 распределения узла 5 иглы и желобки 42b ввода предусмотрены в узле 34 внешней стенки. При размещении мундштука 32 в узле 34 внешней стенки узла 5 иглы из мундштука 32 и желобков 42а и 42b ввода образуются вторые каналы 42 ввода.

Между мундштуком 32 и корпусом 21 сформирована тонкая щель 43, и один конец 44 вторых каналов ввода 42 открываются наружу через щель 43, в то время как другой конец 45 вторых каналов ввода 42 открываются в порт 31 всасывания мундштука 32.

Кроме этого, как показано на фиг. 6, в порту 31 всасывания предусмотрена перегородка 47, имеющая выпускные отверстия 46. Следовательно, даже в случае, при котором воздушный удар по лиофилизированному составу 2 является слабым в результате недостаточной силы

всасывания и часть лиофилизированного состава 2 не превращается в порошок, непорошковая часть может быть превращена в порошок, при прохождении по выпускные отверстия 46 перегородки 47.

Кроме этого, как показано на фиг. 6(а), концевое отверстия 17а канала 17 потока ввода воздуха узла иглы сделано таким образом, чтобы находиться ближе к лиофилизированному составу 2, чем концевое отверстие 16а канала 16 потока всасывания. В результате уменьшение расхода потока воздуха, втекающего во флакон 1 через концевое отверстие 17а канала 17 потока ввода воздуха, может быть уменьшено насколько это возможно, и, следовательно, к лиофилизированному составу 2 может быть применен эффективный воздушный удар. Кроме этого, поскольку концевое отверстие 16а канала 16 потока всасывания узла 5 иглы находится дальше от лиофилизированного состава 2, чем концевое отверстие 17а канала 17 потока ввода воздуха, лиофилизированный состав 2 может быть преобразован в тонкодисперсный порошок во флаконе 1 в максимально возможном количестве, перед тем, как он будет всосан в канал 16 потока всасывания воздуха узла 5 иглы.

Ингалятор сухого порошка используется, как описано ниже. Во-первых, крышка 27 поднимается, чтобы открыть порт 25 удаления/вставки корпуса 21, как показано на фиг. 7, посредством чего узел 22 фиксации оттягивается назад, достигая порт 25 удаления/вставки корпуса 21. Затем флакон 1 устанавливается в узел 22 фиксации с пробкой 1а, направленной вперед. Затем крышка 27 надавливается вниз, для того чтобы закрыть порт 25 удаления/вставки корпуса 21, как показано на фиг. 8, посредством чего узел 22 фиксации толкается по направлению к узлу 5 иглы при помощи соединителя 39, и пробка 1а флакона 1 прокалывается острием узла 5 иглы, связывая, таким образом канал 16 потока всасывания и канал 17 потока ввода воздуха узла 5 иглы с внутренней частью флакона 1. Затем воздух во флаконе 1 всасывается через порт 31 всасывания мундштука 32 по каналу 16 потока всасывания узла 5 иглы при помощи давления, создаваемого при вдохе пользователем (пациентом). В этот момент внутри флакона 1 устанавливается отрицательное давление и открывается запорный клапан 30 и внешний воздух втекает во флакон 1 по каналу 17 потока ввода воздуха узла 5 иглы. В результате во флаконе 1 генерируется воздушный удар, и лиофилизированный состав 2 разрушается до тонкодисперсных частиц, и полученные тонкодисперсные частицы попадают в легкие пользователя (пациента) из порта 31 всасывания через канал 16 потока всасывания. После использования крышка 27 поднимается, оттягивая узел 22 фиксации назад к порту 25 удаления/вставки корпуса 21, и затем съемник 35 поднимается рычагом 36 и флакон 1 извлекается из узла 22 фиксации.

Даже в случае, если воздух вдувается обратно во флакон 1 из порта 31 всасывания мундштука 32, выброс наружу лиофилизированного состава 2, преобразованного в тонкодисперсные частицы, предотвращается запорным клапаном 30.

Как указывалось выше, расход потока воздуха одного вдоха пользователя (пациента) обычно находится в пределах от 5 до 300 л/мин, но у ингалятора сухого порошка, представленного на фиг. 4-10, в соответствии с дыхательной способностью пользователя (пациента) был установлен объем флакона около 5 мл, калибр (диаметр) канала 17 потока ввода воздуха около 2,5 мм и калибр (диаметр) канала 16 потока всасывания около 2,5 мм. В результате установки являются такими, что большая часть лиофилизированного состава 2 преобразуется в тонкодисперсные частицы и выбрасывается из порта 31 всасывания за один вдох пользователя (пациента).

Другой вариант осуществления ингалятора сухого порошка (управляемого вдохом) показан на фиг. 11-13.

У ингалятора сухого порошка (управляемого вдохом, тип 4), представленного на фиг. 11, рабочий элемент 48 может свободно вращаться по окружности корпуса 21, как показано стрелкой. Механический узел рабочего узла фиксатора, который не показан на чертеже, состоит из винтообразного желоба и толкателя, расположенного внутри; при вращении рабочего элемента 48, это вращение преобразуется в линейное движение узла 22 фиксации в осевом направлении узла 5 иглы. Необходимо отметить, что угол поворота рабочего элемента 48 составляет около 180°.

У ингалятора сухого порошка (управляемого вдохом, тип 5), представленного на фиг. 12 и фиг. 13, кольцеобразный рабочий элемент 49 устанавливается так, чтобы его можно было свободно вращать в корпусе 21. Механический узел рабочего узла фиксатора, который не представлен на фигуре, включает в себя подающий винт; при вращении рабочего элемента 49 это вращение преобразуется в линейное движение узла 22 фиксации в осевом направлении узла 5 иглы. Узел 22 фиксации может скрываться задней стороной корпуса 21.

Примеры 1-13. Сравнительные примеры 1-4.

Исходный раствор α -интерферона (IFN- α) (степень разведения $2 \cdot 10^7$ IU/мл) обессолили с использованием мембраны ультрафильтра (Ultrafree 15, производство Millipore). 0,25 мл полученного обессоленного исходного раствора IFN- α и 2 мг любого из различных носителей, как показано в табл. 1, насыпали во флаконы (диаметр основания 18 мм), добавляя дистиллированную воду для инъекций (дистиллированная вода для инъекций) так, чтобы объем содержимого во флаконе составлял 0,5 мл, и лиофилизировали, используя лиофилизатор с пол-

ками (Lyovac GT-4, производства Leybold). Вычислили полученный индекс дезинтеграции непорошкового (лепешкообразного) лиофилизированного состава (лиофилизированной лепешки). Затем флакон, содержащий полученный непорошковый лиофилизированный состав (лиофилизированную лепешку), установили в ингалятор сухого порошка струйного типа (имеющий сильфон 10, выполненный с возможностью подавать воздух объемом около 20 мл; фиг. 1), разработанный таким образом, что калибр канала 3 потока воздушной струи составляет 1,2 мм и калибр канала 4 потока выброса составляет 1,8 мм.

Подтвердили, что при введении воздуха количеством примерно 20 мл из ингалятора сухого порошка во флакон (что дает воздушный удар, возникающий при скорости воздуха около 35 м/с и расходе потока воздуха около 40 мл/с) непорошковая лиофилизированная лепешка во флаконе превращалась в тонкодисперсные частицы и тонкодисперсные частицы выбрасывались из флакона через канал 4 потока выброса. Тонкодисперсные частицы собирали, используя измеритель распределения частиц по размерам (Aerosizer: производство Amherst Process Instrument, Inc., USA; R. W. Niven: Pharmaceutical Technology, 72-78 (1993)), оснащенный Aerobreather (производство Amherst Process Instrument, Inc., USA, R. W. Niven: Pharmaceutical Technology, 72-78 (1993)), который является моделью искусственного легкого, выполненный с возможностью напрямую измерять распределение частиц, выброшенных из флакона, по размеру (условия измерения: расход при дыхании 60 л/мин, объем вдоха 1 л, ускорение 19); таким способом измерили распределение образовавшихся тонкодисперсных частиц по размеру частиц, из распределения частиц по размеру вычислили средний массовый аэродинамический диаметр ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$). Индекс дезинтеграции и средний массовый аэродинамический диаметр ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$) тонкодисперсных частиц, выброшенных из ингалятора, представлен в табл. 1 для каждого лиофилизированного состава.

Таблица 1

Лиофилизированный состав	Индекс дезинтеграции	Средний массовый аэродинамический диаметр ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$) (MMAI)
Примеры		
1 IFN- α + изолейцин	0,225	1,614 \pm 1,590
2 IFN- α + валин	0,173	1,091 \pm 1,390
3 IFN- α + лейцин	0,221	1,120 \pm 1,416
4 IFN- α + фенилаланин	0,264	1,053 \pm 1,405
5 IFN- α + аланин	0,168	1,456 \pm 1,403
6 IFN- α + глицин	0,171	1,951 \pm 1,419
7 IFN- α + β -аланин	0,109	2,420 \pm 1,525
8 IFN- α + γ -аминомасляная кислота	0,139	2,103 \pm 1,546
9 IFN- α + гуанин	0,136	2,132 \pm 1,526
10 IFN- α + D-маннитол	0,180	2,128 \pm 1,575
11 IFN- α + лактоза	0,077	2,848 \pm 1,837
12 IFN- α + β -циклодекстрин	0,176	3,700 \pm 1,526
13 IFN- α + PEG4000	0,161	2,759 \pm 1,577
Сравнительные примеры		
1 IFN- α + декстран 40	0,002	Полностью не разьединены, измерение невозможно
2 IFN- α + декстран 70	0,002	Полностью не разьединены, измерение невозможно

3	IFN- α + хондроитина сульфат	0,001	невозможно полностью не разьединены, измерение невозможно
4	IFN- α + пуллулан	0,001	невозможно полностью не разьединены, измерение невозможно

Для всех примеров и сравнительных примеров лиофилизированный состав, содержащий IFN- α и носитель, представленный в табл. 1, в момент лиофилизации представляли собой непорошковую лепешкообразную массу (лиофилизированную лепешку). Как можно увидеть из табл. 1, непорошковые лиофилизированные лепешки, имеющие индекс дезинтеграции 0,002 или меньше (сравнительные примеры 1-4), не распались под воздействием воздушного удара, возникающего при скорости воздуха около 35 м/с и расходе потока воздуха около 40 мл/с, и, следовательно, образование тонкодисперсных частиц было невозможно. С другой стороны, непорошковые лиофилизированные лепешки, показывающие индекс дезинтеграции 0,077 или более (примеры 1-13), распались под действием воздушного удара, возникающего при скорости воздуха около 35 м/с и расходе потока воздуха около 40 мл/с, образуя тонкодисперсные частицы со значением среднего массового аэродинамического диаметра меньше 5 микрон, т.е. образуя тонкодисперсный порошкообразный препарат, пригодный для транспульмонарного применения.

Для примеров 1, 2, 3, 4, 5 и 6 распределения тонкодисперсных частиц, выброшенных из ингалятора сухого порошка, по размеру представлены соответственно на фиг. 14, 15, 16, 17, 18 и 19.

Примеры 14-26. Сравнительные примеры 5-8.

5 мкл исходного раствора интерлейкина-1 α (IL-1 α) (активность: 1×10^8 U/мл) и 2 мг любого из различных носителей, как показано в табл. 2, насыпали во флаконы (диаметр основания 18 мм) и добавляли дистиллированную воду для инъекций так, чтобы объем содержимого флакона составлял 0,5 мл, и лиофилизировали, используя лиофилизатор с полками (Lyovac GT-4, производства Leybold). Вычислили полученный индекс дезинтеграции непорошкового (лепешкообразного) лиофилизированного состава (лиофилизированной лепешки). Затем флакон, наполненный полученным непорошковым лиофилизированным составом (лиофилизированную лепешку), установили в ингалятор сухого порошка струйного типа (имеющий сиффон 10, выполненный с возможностью подавать воздух объемом около 20 мл; фиг. 1), разработанный таким образом, что калибр канала 3 потока воздушной струи составляет 1,2 мм и калибр канала 4 потока выброса составляет 1,8 мм.

Как и в примерах 1-13, этот ингалятор подсоединили к Aerosizer (производство Amherst Process Instrument, Inc., USA), оснащенному Aerobreather, который является моделью

искусственного легкого, и во флакон из ингалятора ввели воздух количеством около 20 мл, таким образом, применяя воздушный удар, возникающий при скорости воздуха около 35 м/с и расходе потока воздуха около 40 мл/с к лиофилизированной лепешке. В результате, по каналу 3 потока воздушной струи ингалятора сухого порошка струйного типа во флакон 1 ввели воздух и наблюдали, что под воздействием воздушного удара непорошковый лиофилизированный состав во флаконе преобразовался в тонкодисперсные частицы. Измерили распределение тонкодисперсных частиц по размеру частиц, используя Aerosizer, оснащенный Aerobreather (условия измерения: скорость дыхания 60 л/мин, объем вдоха 1 л, ускорение 19). Затем из распределения тонкодисперсных частиц по размеру частиц, выброшенных из ингалятора, вычислили средний массовый аэродинамический диаметр ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$). Индекс дезинтеграции и средний массовый аэродинамический диаметр ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$) представлены в табл. 2 для каждого лиофилизированного состава.

Таблица 2

Примеры	Леофилизированный состав	Индекс дезинтеграции	Средний массовый аэродинамический диаметр ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$) (MMAI)
14	IL-1 α + изолейцин	0,172	1,539 \pm 1,527
15	IL-1 α + валин	0,195	1,337 \pm 1,440
16	IL-1 α + лейцин	0,220	1,115 \pm 1,464
17	IL-1 α + фенилаланин	0,314	1,391 \pm 1,496
18	IL-1 α + аланин	0,129	2,070 \pm 1,647
19	IL-1 α + глицин	0,110	1,978 \pm 1,420
20	IL-1 α + β -аланин	0,106	2,204 \pm 1,509
21	IL-1 α + γ -аминомасляная кислота	0,166	2,149 \pm 1,534
22	IL-1 α + таурин	0,147	2,026 \pm 1,520
23	IL-1 α + D-маннитол	0,124	1,763 \pm 1,460
24	IL-1 α + лактоза	0,097	3,681 \pm 1,851
25	IL-1 α + β -циклодекстрин	0,178	3,234 \pm 1,515
26	IL-1 α + PEG4000	0,116	2,494 \pm 1,547
Сравнительные примеры			
5	IL-1 α + декстран 40	0,001	Полностью не разьединены, измерение невозможно
6	IL-1 α + декстран 70	0,002	Полностью не разьединены, измерение невозможно
7	IL-1 α + хондроитина сульфат	0,001	Полностью не разьединены, измерение невозможно
8	IL-1 α + пуллулан	0,001	Полностью не разьединены, измерение невозможно

Каждый из лиофилизированных составов, содержащий IL-1 α и носитель, представленный в табл. 2, в момент лиофилизации представлял собой непорошковую лепешкообразную массу (лиофилизированную лепешку). Как можно увидеть из табл. 2, непорошковые лиофилизированные лепешки, имеющие индекс дезинтеграции 0,002 или менее (сравнительные примеры 5-8), не распались под воздействием воздушного удара, возникающего при скорости воздуха около 35 м/с и расходе потока воздуха около 40 мл/с, и, следовательно, образование тонкодисперсных частиц было невозможно. С другой стороны, непорошковые лиофилизированные лепешки, показывающие индекс дезин-

теграции 0,097 или более (примеры 14-26), распались под действием воздушного удара, возникающего при скорости воздуха около 35 м/с и расходе потока воздуха около 40 мл/с, образуя тонкодисперсные частицы со значением среднего массового аэродинамического диаметра менее 5 микрон, т.е. образуя тонкодисперсный порошкообразный препарат, пригодный для транспульмонарного применения.

Примеры 27-37.

Исходный раствор интерферона- γ (IFN- γ) (активность: 1×10^7 U/мл) обессолили, используя мембрану ультрафильтра (Ultrafree 15, производство Millipore). 0,01 мл полученного обессоленного исходного раствора IFN- γ и любого из различных носители, как показано в табл. 3, насыпали во флаконы (диаметр основания 18 мм) и добавляли дистиллированную воду для инъекций так, чтобы объем содержимого флакона составлял 0,5 мл, и лиофилизировали, используя лиофилизатор с полками (Lyovac GT-4, производства Leybold). Вычислили полученный индекс дезинтеграции непорошкового (лепешкообразного) лиофилизованного состава. Затем флакон, содержащий полученный непорошковый лиофилизированный состав (лиофилизированную лепешку), установили в ингалятор сухого порошка струйного типа (имеющий сильфон 10, выполненный с возможностью подавать воздух объемом около 20 мл; фиг. 1), разработанный таким образом, что калибр канала 3 потока воздушной струи составляет 1,2 мм и калибр канала 4 потока выброса составляет 1,8 мм.

Как и в примерах 1-13, этот ингалятор подсоединили к Aerosizer (производство Amherst Process Instrument, Inc., USA), оснащенному Aerobreather, который является моделью искусственного легкого, и из ингалятора во флакон ввели воздух количеством около 20 мл, таким образом, применяя воздушный удар, возникающий при скорости воздуха около 35 м/с и расходе потока воздуха около 40 мл/с, к лиофилизованной лепешке. В результате во флакон 1 по каналу 3 потока воздушной струи ингалятора сухого порошка струйного типа ввели воздух и наблюдали, что непорошковый лиофилизированный состав во флаконе преобразовался в тонкодисперсные частицы под воздействием воздушного удара. Измерили распределение тонкодисперсных частиц по размеру частиц, используя Aerosizer, оснащенный Aerobreather (условия измерения: скорость дыхания 60 л/мин, объем вдоха 1 л, ускорение 19). Затем из распределения тонкодисперсных частиц по размеру частиц, выброшенных из ингалятора, вычислили средний массовый аэродинамический диаметр ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$).

Более того, чтобы вычислить фракцию тонкодисперсных частиц (%) из тонкодисперсных частиц для каждого лиофилизованного состава и таким образом оценить эффективность

подачи в легкие, к лиофилизованной лепешке, насыпанной во флакон, применили воздушный удар, возникающий при скорости воздуха около 35 м/с и расходе потока воздуха около 40 мл/с, используя ингалятор сухого порошка, и получающийся порошкообразный тонкодисперсный лиофилизированный состав выбрасывали непосредственно в двойной импинжер (производство Corley, UK). После этого собрали растворители на этапе 1 и этапе 2, оценили растворители IFN- γ на этапе 1 и этапе 2, используя метод биопробы. Затем в качестве фракции тонкодисперсных частиц (%) вычислили значение, полученное путем деления количества (вес) IFN- γ , полученного на этапе 2, на общее количество (вес) (этап 1 + этап 2) выброшенных IFN- γ . Индекс дезинтеграции и средний массовый аэродинамический диаметр ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$) тонкодисперсных частиц, выброшенных из устройства, и фракция тонкодисперсных частиц (%) представлены в табл. 3 для каждого лиофилизованного состава.

Таблица 3

Леофилизированный состав	Индекс дезинтеграции	Срединный массовый аэродинамический диаметр ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$) ММАД	Фракция тонкодисперсных частиц (%)
Примеры			
27 IFN- γ + Leu (2,5 мг)	0,197	1,814 \pm 1,538	72,0
28 IFN- γ + Val (2,5 мг)	0,207	1,553 \pm 1,451	50,2
29 IFN- γ + Ile (2,5 мг)	0,185	1,652 \pm 1,479	53,0
30 IFN- γ + Phe (2,5 мг)	0,215	1,322 \pm 1,443	74,0
31 IFN- γ + Leu (0,5 мг) + Val (2 мг)	0,199	1,504 \pm 1,461	51,4
32 IFN- γ + Leu (0,48 мг) + Val (1,92 мг) + Arg-HCl (0,2 мг)	0,159	1,500 \pm 1,464	52,0
33 IFN- γ + Phe (1,2 мг) + Leu (0,3 мг) + Arg-HCl (0,2 мг)	0,191	1,264 \pm 1,383	67,0
34 IFN- γ + Phe (1,2 мг) + Val (0,3 мг) + Arg-HCl (0,2 мг)	0,190	1,350 \pm 1,456	64,0
35 IFN- γ + Phe (1,2 мг) + Ile (0,3 мг) + Arg-HCl (0,2 мг)	0,181	1,230 \pm 1,386	67,0
36 IFN- γ + Phe (1,0 мг) + Arg-HCl (0,2 мг)	0,269	1,280 \pm 1,473	59,0
37 IFN- γ + Leu (1,5 мг) + Val (1,0 мг) + D-маннитол (1,0 мг)	0,191	1,545 \pm 1,405	45,4

Leu: лейцин, Val: валин, Ile: изолейцин, Phe: фенилаланин, Arg-HCl: аргинина гидрохлорид.

Каждый из лиофилизированных составов, содержащих IFN- γ и носитель, представленный в табл. 3, в момент лиофилизации представлял собой лепешкообразную массу (лиофилизированную лепешку). Как можно увидеть из табл. 3, непорошковые лиофилизированные лепешки, показывающие индекс дезинтеграции 0,159 или более (примеры 27-37), распались под воздействием воздушного удара, возникающего при скорости воздуха около 35 м/с и расходе потока воздуха около 40 мл/с, образуя тонкодисперсные частицы со значением среднего массового аэродинамического диаметра менее 5 микрон, т.е. образуя тонкодисперсный порошкообраз-

ный лекарственный препарат, пригодный для транспульмонарного применения. Более того, для всех составов (IFN- γ + носитель) получили хорошую фракцию тонкодисперсных частиц.

Примеры 38-48. Сравнительные примеры 9 и 10.

К 5 μ г прокатерол гидрохлорида (производства Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.) и 1,5 мг любого из различных носителей, как показано в табл. 4, добавляли дистиллированную воду для инъекций так, чтобы объем содержимого флакона составлял 0,5 мл, налили во флаконы (диаметр основания 18 мм) и лиофилизировали, используя лиофилизатор с полками (Lyovac GT-4, производства Leybold). Вычислили полученный индекс дезинтеграции непорошкового (лепешкообразного) лиофилизированного состава (лиофилизированной лепешки). Затем флакон (диаметр основания 18 мм), наполненный полученной непорошковой лиофилизированной лепешкой, установили в управляемый вдохом ингалятор сухого порошка, разработанный таким образом, что калибр канала 17 потока ввода воздуха составляет 1,99 мм и калибр канала 16 потока всасывания составляет 1,99 мм.

Для оценки подачи полученного лиофилизированного состава в легкие вышеуказанный управляемый вдохом ингалятор сухого порошка подсоединили к двойному импинжеру (производство Sorley, UK) (применяя воздушный удар, возникающий при скорости воздуха около 95 м/с и расходе потока воздуха около 295 мл/с к лиофилизированной лепешке), растворители на этапе 1 и этапе 2, соответственно собрали и оценили каждый прокатерол гидрохлорида, содержащийся в растворителе этапа 1 и этапа 2, используя HPLC метод. Затем в качестве фракции тонкодисперсных частиц (%), доля, которая может быть ожидаемой для достижения легких) вычислили значение, полученное путем деления количества прокатерол гидрохлорида, полученного на этапе 2, на общее количество (этап 1 + этап 2) выброшенного прокатерол гидрохлорида.

Индекс дезинтеграции и фракция тонкодисперсных частиц (%) представлены в табл. 4 для каждого лиофилизированного состава.

Таблица 4

Примеры	Лиофилизированный состав	Индекс дезинтеграции	Фракция тонкодисперсных частиц (%)	
38	Прокатерол-НС1 изолейцин	+	0,199	61,1
39	Прокатерол-НС1 + валин		0,270	71,9
40	Прокатерол-НС1 + лейцин		0,260	74,0
41	Прокатерол-НС1 фенилаланин	+	0,245	70,8
42	Прокатерол-НС1 + аланин		0,048	61,6
43	Прокатерол-НС1 + глицин		0,139	60,6
44	Прокатерол-НС1 + таурин		0,110	63,3
45	Прокатерол-НС1 маннитол	+ D-	0,144	60,7
46	Прокатерол-НС1 циклодекстрин	+ β -	0,138	69,1
47	Прокатерол-НС1 + PEG4000		0,102	63,6
48	Прокатерол-НС1 + калрат натрия	+ калрат	0,222	73,4
Сравнительные примеры				
9	Прокатерол-НС1 пуллулан	+	0,001	0,0
10	Прокатерол-НС1 декстран 40	+	0,003	0,0

Прокатерол-НС1: прокатерол гидрохлорида

Как представлено в табл. 4, непорошковые лиофилизированные составы (лиофилизированные лепешки), имеющие индекс дезинтеграции 0,003 или менее (сравнительные примеры 9 и 10), не распадались под воздействием воздушного удара, возникающего при скорости воздуха около 95 м/с и расходе потока воздуха около 295 мл/с, несмотря на то, что непорошковые лиофилизированные составы (лиофилизированные лепешки), имеющие индекс дезинтеграции 0,048 или более, легче преобразовывались в тонкодисперсные частицы во флаконе под воздействием вышеуказанного воздушного удара, что давало возможность производить порошкообразный лекарственный препарат, пригодный для транспульмонарного применения.

Примеры 49-58. Сравнительные примеры 11-14.

К 5 μ г прокатерол гидрохлорида (производство Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.) и любому из различных носителей, как показано в табл. 5, добавляли дистиллированную воду для инъекций так, чтобы объем содержимого флакона составлял 0,5 мл, налили во флаконы (диаметр основания 18 мм) и лиофилизировали, используя лиофилизатор с полками (Lyovac GT-4, производства Leybold). Вычислили полученный индекс дезинтеграции непорошкового (лепешкообразного) лиофилизированного состава (лиофилизированной лепешки).

Затем, как в примерах 38-48, флакон (диаметр основания 18 мм), наполненный полученным непорошковым лиофилизированным составом, установили в управляемый вдохом ингалятор сухого порошка, разработанный таким образом, что калибр канала 17 потока ввода воздуха составляет 1,99 мм и калибр канала 16 потока всасывания составляет 1,99 мм. Применяя указанное устройство, при помощи двойного импинжера (производства Sorley, UK) (применяя воздушный удар, возникающий при скорости воздуха около 95 м/с и расходе потока воздуха около 295 мл/с к лиофилизированной лепешке) определили фракцию тонкодисперсных частиц (%). Индекс дезинтеграции и фракция тонкодисперсных частиц (%) представлены в табл. 5 для каждого лиофилизированного состава.

Таблица 5

Примеры	Лиофилизированный состав	Индекс дезинтеграции	Фракция тонкодисперсных частиц (%)	
49	Прокатерол-НС1 изолейцина	+ 4,5 мг	0,170	57,2
50	Прокатерол-НС1 изолейцина	+ 7,5 мг	0,156	52,8
51	Прокатерол-НС1	+ 4,5 мг	0,214	74,0

52	лейцина Прокатерол-НС1	+	7,5	мг	0,191	58,0
53	лейцина Прокатерол-НС1	+	4,5	мг	0,174	62,0
54	валина Прокатерол-НС1	+	4,5	мг	0,237	56,9
55	фенилаланина Прокатерол-НС1	+	4,5	мг	0,152	52,5
56	Прокатерол-НС1 РЕG4000	+	4,5	мг	0,168	51,4
57	капрата натрия Прокатерол-НС1	+	4,5	мг	0,023	58,5
58	аланина Прокатерол-НС1	+	7,5	мг	0,018	50,7
Сравнительные примеры						
11	Прокатерол-НС1 пуллулана	+	4,5	мг	0,0003	0,0
12	Прокатерол-НС1 пуллулана	+	7,5	мг	0,0002	0,0
13	Прокатерол-НС1 декстран 40	+	4,5	мг	0,0013	0,0
14	Прокатерол-НС1 декстран 40	+	7,5	мг	0,0010	0,0

Прокатерол-НС1: прокатерол гидрохлорида

Как представлено в табл. 5, непорошковые лиофилизированные составы (лиофилизированные лепешки), имеющие индекс дезинтеграции 0,0013 или менее (сравнительные примеры 11-14), не распадались под воздействием воздушного удара, возникающего при скорости воздуха около 95 м/с и расходе потока воздуха около 295 мл/с, несмотря на то, что непорошковые лиофилизированные составы (лиофилизированные лепешки), показывающие индекс дезинтеграции 0,018 или более (примеры 49-58), легче преобразовывались в тонкодисперсные частицы во флаконе под воздействием вышеуказанного воздушного удара, что давало возможность производить порошкообразный препарат, пригодный для транспульмонарного применения.

Примеры 59-64.

К 5 мкг прокатерол гидрохлорида (производство Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.) и любому из различных носителей, как показано в табл. 6, добавляли дистиллированную воду для инъекций так, чтобы объем содержимого флакона составлял 0,5 мл, налили во флаконы (диаметр основания 18 мм) и лиофилизировали, используя лиофилизатор с полками (Lyovac GT-4, производство Leybold). Вычислили полученный индекс дезинтеграции непорошкового (лепешкообразного) лиофилизированного состава (лиофилизированной лепешки). Затем, как в примерах 38-48, флакон (диаметр основания 18 мм), наполненный полученным непорошковым лиофилизированным составом, установили в управляемый вдохом ингалятор сухого порошка, разработанный таким образом, что калибр канала 17 потока ввода воздуха составляет 1,99 мм и калибр канала 16 потока всасывания составляет 1,99 мм. Используя указанное устройство, при помощи двойного импинжера (производство Sorpley, UK) (применяя воздушный удар, возникающий при скорости воздуха около 95 м/с и расходе потока воздуха около 295 мл/с к лиофилизированной лепешке) вычислили фракцию тонкодисперсных частиц (%). Индекс дезинтеграции и фракция тонкодисперсных частиц (%) представлены в табл. 6 для каждого лиофилизированного состава.

Таблица 6

		Леофилизированный состав	Индекс дезинтеграции	Фракция тонкодисперсных частиц (%)	
Примеры					
59	Прокатерол-НС1 + Leu-Val	0,5 мг	0,104	74,5	
60	Прокатерол-НС1 + Leu-Val	1,5 мг	0,073	63,0	
61	Прокатерол-НС1 + Leu-Val	4,5 мг	0,039	53,1	
62	Прокатерол-НС1 + 0,375мг Leu-Phe		+	0,168	81,9
63	Прокатерол-НС1 + Leu-Phe	0,5 мг	0,222	76,1	
64	Прокатерол-НС1 + мг Leu-Phe	0,75	0,181	79,1	

Прокатерол-НС1: прокатерол гидрохлорида, Leu-Val: лейцил-валин, Leu-Phe: лейцил-фенилаланин

Как представлено в табл. 6, непорошковые лиофилизированные составы (лиофилизированные лепешки), показывающие индекс дезинтеграции 0,039 или более, легче преобразовывались в тонкодисперсные частицы во флаконе под воздействием воздушного удара, возникающего при скорости воздуха около 95 м/с и расходе потока воздуха около 295 мл/с, что давало возможность производить порошкообразный препарат, пригодный для транспульмонарного применения.

Пример 65.

К 5 мкг прокатерол гидрохлорида (производство Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.) и 0,1 мг валина добавляли дистиллированную воду для инъекций так, чтобы объем содержимого флакона составлял 0,5 мл, налили во флаконы (диаметр основания 23 мм) и лиофилизировали, используя лиофилизатор с полками (Lyovac GT-4, производства Leybold). Вычислили полученный индекс дезинтеграции непорошкового (лепешкообразного) лиофилизированного состава (лиофилизированной лепешки). Затем флакон (диаметр основания 23 мм), наполненный полученным непорошковым лиофилизированным составом, установили в управляемый вдохом ингалятор сухого порошка, разработанный таким образом, что калибр канала 17 потока ввода воздуха составляет 4,01 мм и калибр канала 16 потока всасывания составляет 4,01 мм. Состав непосредственно выбрасывался в Aerosizer (производство Amherst Process Instrument, Inc., USA), оснащенный Aerobreather (производство Amherst Process Instrument, Inc., USA; условия измерения: скорость дыхания 1 л/мин, объем вдоха 0,1 л), который является моделью искусственного легкого, выполненный с возможностью напрямую измерять распределение частиц, выброшенных из флакона, по размеру частиц (применяя воздушный удар, возникающий при скорости воздуха около 1 м/с и расходе потока воздуха около 17 мл/с к лиофилизированной лепешке), и вычислили распределение выброшенных тонкодисперсных частиц по размеру частиц. Из распределения частиц по размеру частиц определили срединный массовый аэродинамический диаметр ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$). Индекс дезинтеграции и срединный массовый аэродинамический диаметр тонкодисперсных частиц, выбро-

шенных из ингалятора, представлены в табл. 7 для лиофилизированного состава.

Таблица 7

Леофилизированный состав	Индекс дезинтеграции	Срединный массовый аэродинамический диаметр ($\mu\text{m}\pm\text{SD}$ ММАД)
65 Прокатерол-НС1 + валин	0,273	1,582 \pm 1,552

Прокатерол-НС1: прокатерол гидрохлорида

Как представлено в табл. 7, непорошковый лиофилизированный состав (лиофилизированная лепешка), показывающий индекс дезинтеграции 0,273, легко преобразовывался в тонкодисперсные частицы во флаконе под воздействием вышеуказанного воздушного удара, более того, средний диаметр частицы был меньше, чем 5 микрон, и, следовательно, была возможность производить порошкообразный лекарственный препарат, пригодный для транспульмонарного применения.

Примеры 66-70.

К инсулину (кристаллы рекомбинантного человеческого инсулина, производство Biobras, Brazil; относительная активность: 26,4 U/мг) (1 мг, 2 мг) или инсулину и любому из различных носителей, как показано в табл. 8, добавляли дистиллированную воду для инъекций так, чтобы объем содержимого флакона составлял 0,2 мл, налили во флаконы (диаметр основания 18 мм) и лиофилизировали, используя лиофилизатор с полками (Lyovac GT-4, производства Leybold). Вычислили полученный индекс дезинтеграции непорошкового (лепешкообразного) лиофилизированного состава (лиофилизированной лепешки). Затем, как в примерах 38-48, флакон (диаметр основания 18 мм), наполненный полученным непорошковым лиофилизированным составом, установили в управляемый вдохом ингалятор сухого порошка, разработанный таким образом, что калибр канала потока ввода воздуха составляет 1,99 мм и калибр канала 16 потока всасывания составляет 1,99 мм. Используя указанное устройство, при помощи двойного импинжера (производство Sorpley, UK) (применяя воздушный удар, возникающий при скорости воздуха около 95 м/с и расходе потока воздуха около 295 мл/с к лиофилизированной лепешке) вычислили фракцию тонкодисперсных частиц (%). Индекс дезинтеграции и фракция тонкодисперсных частиц (%) представлены в табл. 8 для каждого лиофилизированного состава.

Таблица 8

Леофилизированный состав	Индекс дезинтеграции	Фракция тонкодисперсных частиц (%)
66 1 мг инсулина	0,159	75,0
67 1 мг инсулина + 1,4 мг лейцина	0,145	80,7
68 1 мг инсулина + 1,0 мг валина	0,110	79,4
69 2 мг инсулина	0,177	42,4
70 2 мг инсулина + 1,4 мг лейцина	0,137	65,1

Как можно увидеть из табл. 8, независимо, присутствует носитель или нет, непорошковые лиофилизированные составы (лиофилизированные лепешки), показывающие индекс дезинтеграции 0,110 или более, легко преобразовывались в тонкодисперсные частицы во флаконе под воздействием вышеуказанного воздушного удара, что давало возможность производить порошкообразный лекарственный препарат, пригодный для транспульмонарного применения.

Примеры 71-75.

К 1 мг инсулина (кристаллы рекомбинантного человеческого инсулина, производство Biobras, Brazil; относительная активность: 26,4 U/мг) и любому из различных носителей (1,5 мг), как показано в табл. 9 добавляли дистиллированную воду для инъекций так, чтобы объем содержимого флакона составлял 0,5 мл, налили во флаконы (диаметр основания 18 мм) и лиофилизировали, используя лиофилизатор с полками (Lyovac GT-4, производство Leybold). Вычислили полученный индекс дезинтеграции непорошкового (лепешкообразного) лиофилизированного состава (лиофилизированной лепешки). Затем флакон (диаметр основания 18 мм), наполненный полученным непорошковым лиофилизированным составом, установили в ингалятор сухого порошка струйного типа (имеющий сиффон, выполненный с возможностью подавать воздух объемом около 20 мл), разработанный таким образом, что калибр канала потока ввода воздуха составляет 1,2 мм и калибр канала потока всасывания составляет 1,8 мм, и, как в примерах 1-37, состав непосредственно выбрасывался в Aerosizer (производство Amherst Process Instrument, Inc., USA), оснащенный Aerobreather (производства Amherst Process Instrument, Inc., USA; условия измерения: скорость дыхания 60 л/мин, объем вдоха 1 л) (применяя воздушный удар, возникающий при скорости воздуха около 35 м/с и расходе потока воздуха около 40 мл/с к лиофилизированной лепешке), измерили распределение выброшенных тонкодисперсных частиц по размеру частиц и средний массовый аэродинамический диаметр ($\mu\text{m}\pm\text{SD}$).

Более того, как в примерах 38-48, флакон (диаметр основания 18 мм), наполненный полученным непорошковым лиофилизированным составом, установили в управляемый вдохом ингалятор сухого порошка, разработанный таким образом, что калибр канала потока ввода воздуха составляет 1,99 мм и калибр канала потока всасывания составляет 1,99 мм. Используя указанное устройство, при помощи двойного импинжера (производство Sorpley, UK) (применяя воздушный удар, возникающий при скорости воздуха около 95 м/с и расходе потока воздуха около 295 мл/с к лиофилизированной лепешке) вычислили фракцию тонкодисперсных частиц (%).

Индекс дезинтеграции, срединный массовый аэродинамический диаметр ($\mu\text{m}\pm\text{SD}$) тонкодисперсных частиц, выброшенных из ингалятора сухого порошка струйного типа, и фракция (%) тонкодисперсных частиц, полученная при помощи управляемого вдохом ингалятора сухого порошка, представлены в табл. 9 для каждого лиофилизированного состава.

Таблица 9

Леофилизированный состав	Индекс дезинтеграции	Срединный массовый аэродинамический диаметр ($\mu\text{m}\pm\text{SD}$ MMAD)	Фракция тонкодисперсных частиц (%)	
71 Инсулин изолейцин	+	0,124	1,759 \pm 1,425	71,1
72 Инсулин + лейцин		0,250	1,954 \pm 1,454	74,1
73 Инсулин + валин		0,124	2,007 \pm 1,438	72,1
74 Инсулин фенилаланин	+	0,204	1,872 \pm 1,477	62,0
75 Инсулин маннитол	D-	0,160	2,239 \pm 1,435	61,2

Как показано в табл. 9, непорошковые лиофилизированные составы, показывающие индекс дезинтеграции 0,124 или более, легко преобразовывались в тонкодисперсные частицы во флаконе под воздействием воздушного удара, возникающего при скорости воздуха около 35 м/с и расходе потока воздуха около 40 мл/с, или воздушного удара, возникающего при скорости воздуха около 95 м/с и расходе потока воздуха около 295 мл/с. Более того, средний диаметр тонкодисперсных частиц, образованных при помощи воздушного удара, возникающего при скорости воздуха около 95 м/с и расходе потока воздуха около 295 мл/с, составлял менее 5 микрон, и, следовательно, была возможность производить порошкообразный лекарственный препарат, пригодный для транспульмонарного применения.

Пример 76.

К 500,000 IU γ -интерферона (IFN- γ) (производство Hayashibara Biochemical Laboratories, Inc., Japan, относительная активность: 10,000,000 IU/мг) и носителю, как показано в табл. 10, добавляли дистиллированную воду для инъекций так, чтобы объем содержимого флакона составлял 0,5 мл, налили во флаконы (диаметр основания 18 мм) и лиофилизировали, используя лиофилизатор с полками (Lyovac GT-4, производство Leybold). Вычислили полученный индекс дезинтеграции непорошкового (лепешкообразного) лиофилизированного состава (лиофилизированной лепешки).

Затем, как в примерах 1-37, флакон (диаметр основания 18 мм), наполненный полученным непорошковым лиофилизированным составом, установили в ингалятор сухого порошка струйного типа (имеющий сильфон, выполненный с возможностью подавать воздух объемом около 20 мл), разработанный таким образом, что калибр канала потока воздушной струи составляет 1,2 мм и калибр канала потока всасывания составляет 1,8 мм, выброс осуществлялся непосредственно в Aerosizer (производство Amherst Process Instrument, Inc., USA), оснащенный Aerobreather (производство Amherst Process Instrument, Inc., USA; условия измерения: ско-

рость дыхания 60 л/мин, объем вдоха 1 л) (применяя воздушный удар, возникающий при скорости воздуха около 35 м/с и расходе потока воздуха около 40 мл/с к лиофилизированной лепешке), измерили распределение выброшенных тонкодисперсных частиц по размеру частиц и вычислили срединный массовый аэродинамический диаметр ($\mu\text{m}\pm\text{SD}$). Индекс дезинтеграции и срединный массовый аэродинамический диаметр ($\mu\text{m}\pm\text{SD}$) тонкодисперсных частиц, выброшенных из ингалятора, представлены в табл. 10 для каждого лиофилизированного состава.

Таблица 10

Леофилизированный состав	Индекс дезинтеграции	Срединный массовый аэродинамический диаметр ($\mu\text{m}\pm\text{SD}$, MMAD)
76 IFN- γ + 1мг Phe + 0,3 мг Leu + 0,2 мг Arg-HCl	0,336	1,212 \pm 1,384

Phe: фенилаланин, Leu: лейцин, Arg-HCl: аргинина гидрохлорид

Как можно увидеть из табл. 10, непорошковый лиофилизированный состав (лиофилизированная лепешка), показывающий индекс дезинтеграции 0,336, легко преобразовывался в тонкодисперсные частицы во флаконе под воздействием воздушного удара, возникающего при скорости воздуха около 35 м/с и расходе потока воздуха около 40 мл/с, и, более того, средний диаметр частицы составил менее 5 микрон, и следовательно была возможность производить порошкообразный лекарственный препарат, пригодный для транспульмонарного применения.

Примеры 77 и 78.

К 10,000,000 IU или 2,500,000 IU γ -интерферона (IFN- γ) (производство Hayashibara Biochemical Laboratories, Inc., Japan, относительная активность: 10,000,000 IU/мг) добавляли дистиллированную воду для инъекций так, чтобы объем содержимого флакона составлял 0,5 мл, налили во флаконы (диаметр основания 18 мм) и лиофилизировали, используя лиофилизатор с полками (Lyovac GT-4, производства Leybold). Вычислили полученный индекс дезинтеграции непорошкового (лепешкообразного) лиофилизированного состава (лиофилизированной лепешки). Затем, как в примерах 1-37, флакон (диаметр основания 18 мм), наполненный полученным непорошковым лиофилизированным составом, установили в ингалятор сухого порошка струйного типа (имеющий сильфон, выполненный с возможностью подавать воздух объемом около 20 мл), разработанный таким образом, что калибр канала потока воздушной струи составляет 1,2 мм и калибр канала потока всасывания составляет 1,8 мм, и выброс осуществлялся непосредственно в Aerosizer (производство Amherst Process Instrument, Inc., USA), оснащенный Aerobreather (производство Amherst Process Instrument, Inc., USA; условия измерения: скорость дыхания 60 л/мин, объем

вдоха 1 л) (применяя воздушный удар, возникающий при скорости воздуха около 35 м/с и расходе потока воздуха около 40 мл/с к лиофилизированной лепешке), измерили распределение выброшенных тонкодисперсных частиц по размеру частиц и вычислили средний массовый аэродинамический диаметр ($\mu\text{m}\pm\text{SD}$). Индекс дезинтеграции и средний массовый аэродинамический диаметр ($\mu\text{m}\pm\text{SD}$) тонкодисперсных частиц, выброшенных из ингалятора, представлены в табл. 11 для каждого лиофилизированного состава.

Таблица 11

Леофилизированный состав	Индекс дезинтеграции	Средний массовый аэродинамический диаметр ($\mu\text{m}\pm\text{SD}$, MMAD)
77 10,000,000 IU IFN- γ	0,206	2,355 \pm 1,439
78 2,500,000 IU IFN- γ	0,160	2,244 \pm 1,514

Как показано в табл. 11, несмотря на отсутствие носителя, непорошковые лиофилизированные составы (лиофилизированные лепешки), показывающие индекс дезинтеграции 0,160 или более, легко преобразовывались в тонкодисперсные частицы во флаконе под воздействием воздушного удара, и, более того, средний диаметр частицы составил менее 5 микрон, и, следовательно, была возможность производить порошкообразный лекарственный препарат, пригодный для транспульмонарного применения.

Примеры 79-83.

К 28 μg pUC19 ДНК (2686 bp, производство Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd., далее в этом описании упоминаемое как "pUC19 ДНК"), которая является плазмидной ДНК, и 2,0 мг любого из различных носителей, как показано в табл. 12, добавляли дистиллированную воду для инъекций так, чтобы объем содержимого флакона составлял 0,5 мл, налили во флаконы (диаметр основания 18 мм) и лиофилизировали, используя лиофилизатор с полками (Lyovac GT-4, производства Leybold). Вычислили полученный индекс дезинтеграции непорошкового (лепешкообразного) лиофилизированного состава (лиофилизированной лепешки). Затем, как в примерах 71-78, флакон (диаметр основания 18 мм), наполненный полученным непорошковым лиофилизированным составом, установили в ингалятор сухого порошка струйного типа (имеющий сильфон, выполненный с возможностью подавать воздух объемом около 50 мл), разработанный таким образом, что калибр канала потока воздушной струи составляет 1,2 мм и калибр канала потока всасывания составляет 1,8 мм, и выброс осуществлялся непосредственно в Aerosizer (производство Amherst Process Instrument, Inc., USA), оснащенный Aerobreather (производство Amherst Process Instrument, Inc., USA; условия измерения: скорость дыхания 60 л/мин, объем вдоха 1 л) (применяя воздушный удар, возникающий при скорости воздуха около

89 м/с и расходе потока воздуха около 100 мл/с к лиофилизированной лепешке), измерили распределение выброшенных тонкодисперсных частиц по размеру частиц и вычислили средний массовый аэродинамический диаметр ($\mu\text{m}\pm\text{SD}$). Индекс дезинтеграции и средний массовый аэродинамический диаметр ($\mu\text{m}\pm\text{SD}$) тонкодисперсных частиц, выброшенных из ингалятора, представлены в табл. 12 для каждого лиофилизированного состава.

Таблица 12

Леофилизированный состав	Индекс дезинтеграции	Средний массовый аэродинамический диаметр ($\mu\text{m}\pm\text{SD}$, MMAD)
79 PUC19 ДНК + изолейцин	0,103	2,168 \pm 1,586
80 PUC19 ДНК + лейцин	0,096	1,603 \pm 1,580
81 PUC19 ДНК + валин	0,110	1,789 \pm 1,486
82 PUC19 ДНК + фенилаланин	0,149	1,375 \pm 1,545
83 PUC19 ДНК + D-маннитол	0,126	1,969 \pm 1,503

Как показано в табл. 12, непорошковые лиофилизированные составы (лиофилизированные лепешки), показывающие индекс дезинтеграции 0,096 или более, легко преобразовывались в тонкодисперсные частицы во флаконе под воздействием воздушного удара, возникающего при скорости воздуха около 89 м/с и расходе потока воздуха около 100 мл/с, и, более того, средний диаметр частицы составил менее 5 микрон, и, следовательно, была возможность производить порошкообразный лекарственный препарат, пригодный для транспульмонарного применения.

Примеры 84-87.

К 100 μg антитела к интерлейкину-1 β (антитело к IL-интерлейкину-1 β) (производство Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd., Japan) и 2,0 мг любого из различных носителей, как показано в табл. 13, добавляли дистиллированную воду для инъекций так, чтобы объем содержимого флакона составлял 0,5 мл, налили во флаконы (диаметр основания 18 мм) и лиофилизировали, используя лиофилизатор с полками (Lyovac GT-4, производства Leybold). Вычислили полученный индекс дезинтеграции непорошкового (лепешкообразного) лиофилизированного состава (лиофилизированной лепешки). Затем, флакон (диаметр основания 18 мм), наполненный полученным непорошковым лиофилизированным составом, установили в ингалятор сухого порошка струйного типа (имеющий сильфон, выполненный с возможностью подавать воздух объемом около 20 мл), разработанный таким образом, что калибр канала потока воздушной струи составляет 1,2 мм и калибр канала потока всасывания составляет 1,8 мм, и выброс осуществлялся непосредственно в Aerosizer (производство Amherst Process Instrument, Inc., USA), оснащенный Aerobreather (производство Amherst Process Instrument, Inc., USA; условия измерения: скорость дыхания 60 л/мин, объем вдоха 1 л) (применяя воздушный удар, возникающий при скорости воздуха около 40 мл/с к лиофилизированной лепешке), измерили

распределение выброшенных тонкодисперсных частиц по размеру частиц и вычислили срединный массовый аэродинамический диаметр ($\mu\text{m}\pm\text{SD}$). Индекс дезинтеграции и срединный массовый аэродинамический диаметр ($\mu\text{m}\pm\text{SD}$) тонкодисперсных частиц, выброшенных из ингалятора, представлены в табл. 13 для каждого лиофилизированного состава.

Таблица 13

	Леофилизированный состав	Индекс дезинтеграции	Срединный массовый аэродинамический диаметр ($\mu\text{m}\pm\text{SD}$, MMAD)
84	Антитело против IL-1 β + Ile	0,272	1,668 \pm 1,434
85	Антитело против IL-1 β + Leu	0,195	1,681 \pm 1,404
86	Антитело против IL-1 β + Val	0,277	1,890 \pm 1,392
87	Антитело против IL-1 β + Phe	0,358	1,462 \pm 1,396

Ие: изолейцин, Leu: лейцин, Val: валин, Phe: фенилаланин

Каждый из лиофилизированных составов в момент лиофилизации представлял собой непорошковую лепешкообразную массу (лиофилизированную лепешку). Как можно увидеть из табл. 13, непорошковые лиофилизированные лепешки, которые показали индекс дезинтеграции 0,195 или более, легко распадались при помощи воздушного удара, возникающего при скорости воздуха около 35 м/с и расходе потока воздуха около 40 мл/с, образуя срединный массовый аэродинамический диаметр менее 5 микрон, т.е. образуя порошкообразный лекарственный препарат, пригодный для транспульмонарного применения.

Примеры 88-91.

К 100 μg антитела к интерлейкину-1 α (антитело к IL-интерлейкину-1 α) (производство Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd., Japan) и 2,0 мг любого из различных носителей, как показано в табл. 14, добавляли дистиллированную воду для инъекций так, чтобы объем содержимого флакона составлял 0,5 мл, налили во флаконы (диаметр основания 18 мм) и лиофилизировали, используя лиофилизатор с полками (Lyovac GT-4, производства Leybold). Вычислили полученный индекс дезинтеграции непорошкового (лепешкообразного) лиофилизированного состава (лиофилизированной лепешки). Затем, флакон (диаметр основания 18 мм), наполненный полученным непорошковым лиофилизированным составом, установили в ингалятор сухого порошка струйного типа (имеющий сильфон, выполненный с возможностью подавать воздух объемом около 20 мл), разработанный таким образом, что калибр канала потока воздушной струи составляет 1,2 мм и калибр канала потока всасывания составляет 1,8 мм, и, как в примерах 84-87, воздушный удар, возникающий при скорости воздуха около 35 м/с и расходе потока воздуха около 40 мл/с применили к лиофилизированной лепешке, измерили распределение выброшенных тонкодисперсных частиц по раз-

меру частиц и вычислили срединный массовый аэродинамический диаметр ($\mu\text{m}\pm\text{SD}$). Индекс дезинтеграции и срединный массовый аэродинамический диаметр ($\mu\text{m}\pm\text{SD}$) тонкодисперсных частиц, выброшенных из ингалятора, представлены в табл. 14 для каждого лиофилизированного состава.

Таблица 14

	Леофилизированный состав	Индекс дезинтеграции	Срединный массовый аэродинамический диаметр ($\mu\text{m}\pm\text{SD}$, MMAD)
88	Антитело против IL-1 α + Ile	0,253	1,515 \pm 1,433
89	Антитело против IL-1 α + Leu	0,204	1,787 \pm 1,435
90	Антитело против IL-1 α + Val	0,257	1,957 \pm 1,393
91	Антитело против IL-1 α + Phe	0,258	1,707 \pm 1,426

Ие: изолейцин, Leu: лейцин, Val: валин, Phe: фенилаланин

Каждый из лиофилизированных составов в момент лиофилизации представлял собой непорошковую лепешкообразную массу (лиофилизированную лепешку). Как видно из табл. 14, непорошковые лиофилизированные лепешки, показывающие индекс дезинтеграции 0,204 или более, легко распадались под воздействием воздушного удара, возникающем при скорости воздуха около 35 м/с и расходе потока воздуха около 40 мл/с, образуя срединный массовый аэродинамический диаметр менее 5 микрон, т.е. образуя порошкообразный лекарственный препарат, пригодный для транспульмонарного применения.

Примеры 92-95.

К 10 μg кальцитонина (производство Sigma, USA) и 2,0 мг любого из различных носителей, как показано в табл. 15, и добавляли дистиллированную воду для инъекций так, чтобы объем содержимого флакона составлял 0,5 мл, налили во флаконы (диаметр основания 18 мм) и лиофилизировали, используя лиофилизатор с полками (Lyovac GT-4, производства Leybold). Вычислили полученный индекс дезинтеграции непорошкового (лепешкообразного) лиофилизированного состава (лиофилизированной лепешки). Затем, флакон (диаметр основания 18 мм), наполненный полученным непорошковым лиофилизированным составом, установили в ингалятор сухого порошка струйного типа (имеющий сильфон, выполненный с возможностью подавать воздух объемом около 20 мл), разработанный таким образом, что калибр канала потока воздушной струи составляет 1,2 мм и калибр канала потока всасывания составляет 1,8 мм, и, как в примерах 84-87, воздушный удар, возникающий при скорости воздуха около 35 м/с и расходе потока воздуха около 40 мл/с применили к лиофилизированной лепешке, измерили распределение частиц по размеру выброшенных тонкодисперсных частиц и вычислили срединный массовый аэродинамический диаметр ($\mu\text{m}\pm\text{SD}$). Индекс дезинтеграции и сре-

динный массовый аэродинамический диаметр ($\mu\text{m}\pm\text{SD}$) тонкодисперсных частиц, выброшенных из ингалятора, представлены в табл. 15 для каждого лиофилизированного состава.

Таблица 15

Лиофилизированный состав	Индекс дезинтеграции	Срединный массовый аэродинамический диаметр ($\mu\text{m}\pm\text{SD}$, MMAD)
92 Кальцитонин + изолейцин	0,209	1,531 \pm 1,457
93 Кальцитонин + лейцин	0,273	1,699 \pm 1,434
94 Кальцитонин + валин	0,248	1,421 \pm 1,466
95 Кальцитонин + фенилаланин	0,150	1,653 \pm 1,408

Каждый из лиофилизированных составов в момент лиофилизации представлял собой непорошковую лепешкообразную массу (лиофилизированную лепешку). Как можно увидеть из табл. 15, непорошковые лиофилизированные лепешки, показывающие индекс дезинтеграции 0,150 или более, легко распадались при помощи воздушного удара, возникающем при скорости воздуха около 35 м/с и расходе потока воздуха около 40 мл/с, образуя срединный массовый аэродинамический диаметр менее 5 микрон, т.е. образуя порошкообразный лекарственный препарат, пригодный для транспульмонарного применения.

Примеры 96-100.

К 12 μg эритропозтина (производство Wako Pure Chemical Industries, Ltd., Japan) и 2,0 мг любого из различных носителей, как показано в табл. 16, добавляли дистиллированную воду для инъекций так, чтобы объем содержимого флакона составлял 0,5 мл, налили во флаконы (диаметр основания 18 мм) и лиофилизировали, используя лиофилизатор с полками (Lyovac GT-4, производства Leybold). Вычислили полученный индекс дезинтеграции непорошкового (лепешкообразного) лиофилизированного состава (лиофилизированной лепешки). Затем, флакон (диаметр основания 18 мм), наполненный полученным непорошковым лиофилизированным составом, установили в ингалятор сухого порошка струйного типа (имеющий сильфон, выполненный с возможностью подавать воздух объемом около 20 мл), разработанный таким образом, что калибр канала потока воздушной струи составляет 1,2 мм и калибр канала потока всасывания составляет 1,8 мм, и, как в примерах 84-87, воздушный удар, возникающий при скорости воздуха около 35 м/с и расходе потока воздуха около 40 мл/с применили к лиофилизированной лепешке, измерили распределение выброшенных тонкодисперсных частиц по размеру частиц и вычислили срединный массовый аэродинамический диаметр ($\mu\text{m}\pm\text{SD}$). Индекс дезинтеграции и срединный массовый аэродинамический диаметр ($\mu\text{m}\pm\text{SD}$) тонкодисперсных частиц, выброшенных из ингалятора, представлены в табл. 16 для каждого лиофилизированного состава.

Таблица 16

Лиофилизированный состав	Индекс дезинтеграции	Срединный массовый аэродинамический диаметр ($\mu\text{m}\pm\text{SD}$, MMAD)
96 Эритропозтин + изолейцин	0,287	1,214 \pm 1,396
97 эритропозтин + лейцин	0,213	1,833 \pm 1,429
98 эритропозтин + валин	0,254	1,670 \pm 1,444
99 Эритропозтин + фенилаланин	0,309	1,923 \pm 1,447
100 Кальцитонин + маннитол	0,155	1,795 \pm 1,412

Каждый из лиофилизированных составов в момент лиофилизации представлял собой непорошковую лепешкообразную массу (лиофилизированную лепешку). Как можно увидеть из табл. 16, непорошковые лиофилизированные лепешки, показывающие индекс дезинтеграции 0,155 или более, легко распадались под воздействием воздушного удара, возникающем вследствие скорости воздуха около 35 м/с и расходе потока воздуха около 40 мл/с, образуя срединный массовый аэродинамический диаметр менее 5 микрон, т.е. образуя порошкообразный препарат, пригодный для транспульмонарного применения.

Пример 101.

К 20 μg гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF) (производство Evermore Bio, China) и 2,5 мг D-маннитола добавляли дистиллированную воду для инъекций так, чтобы объем содержимого флакона составлял 0,5 мл, налили во флаконы (диаметр основания 18 мм) и лиофилизировали, используя лиофилизатор с полками (Lyovac GT-4, производство Leybold). Вычислили полученный индекс дезинтеграции непорошкового (лепешкообразного) лиофилизированного состава (лиофилизированной лепешки). Затем, флакон (диаметр основания 18 мм), наполненный полученным непорошковым лиофилизированным составом, установили в ингалятор сухого порошка струйного типа (имеющий сильфон, выполненный с возможностью подавать воздух объемом около 20 мл), разработанный таким образом, что калибр канала потока воздушной струи составляет 1,2 мм и калибр канала потока всасывания составляет 1,8 мм, и, как в примерах 84-87, воздушный удар, возникающий при скорости воздуха около 35 м/с и расходе потока воздуха около 40 мл/с, применили к лиофилизированной лепешке, измерили распределение выброшенных тонкодисперсных частиц по размеру частиц и вычислили срединный массовый аэродинамический диаметр ($\mu\text{m}\pm\text{SD}$). Индекс дезинтеграции и срединный массовый аэродинамический диаметр ($\mu\text{m}\pm\text{SD}$) тонкодисперсных частиц, выброшенных из ингалятора, представлены в табл. 17 для лиофилизированного состава.

Таблица 17

Лиофилизированный состав	Индекс дезинтеграции	Срединный массовый аэродинамический диаметр ($\mu\text{m}\pm\text{SD}$, MMAD)
101 G-CSF + D-маннитол	0,049	1,795 \pm 1,412

Лиофилизированный состав в момент лиофилизации представлял собой непорошковую лепешкообразную массу (лиофилизированную лепешку). Как можно увидеть из табл. 17, непорошковая лиофилизированная лепешка, показывающая индекс дезинтеграции 0,049, легко распалась под воздействием воздушного удара, возникающего при скорости воздуха около 35 м/с и расходе потока воздуха около 40 мл/с, образуя срединный массовый аэродинамический диаметр менее 5 микрон, т.е. образуя порошкообразный лекарственный препарат, пригодный для транспульмонарного применения.

Примеры 102-104.

К 100 мкг гормона роста (производство Wako Pure Chemical Industries, Ltd., Japan) и любому из различных носителей, как показано в табл. 18, и добавляли дистиллированную воду для инъекций так, чтобы объем содержимого флакона составлял 0,5 мл, налили во флаконы (диаметр основания 18 мм) и лиофилизировали, используя лиофилизатор с полками (Lyovac GT-4, производства Leybold). Вычислили полученный индекс дезинтеграции непорошкового (лепешкообразного) лиофилизированного состава (лиофилизированной лепешки). Затем, флакон (диаметр основания 18 мм), наполненный полученным непорошковым лиофилизированным составом, установили в ингалятор сухого порошка струйного типа (имеющий сиффон, выполненный с возможностью подавать воздух объемом около 20 мл), разработанный таким образом, что калибр канала потока воздушной струи составляет 1,2 мм и калибр канала потока всасывания составляет 1,8 мм, и, как в примерах 84-87, воздушный удар, возникающий при скорости воздуха около 35 м/с и расходе потока воздуха около 40 мл/с, применили к лиофилизированной лепешке, измерили распределение выброшенных тонкодисперсных частиц по размеру частиц и вычислили срединный массовый аэродинамический диаметр ($\mu\text{m}\pm\text{SD}$). Индекс дезинтеграции и срединный массовый аэродинамический диаметр ($\mu\text{m}\pm\text{SD}$) тонкодисперсных частиц, выброшенных из ингалятора, представлены в табл. 18 для каждого лиофилизированного состава.

Таблица 18

Лиофилизированный состав	Индекс дезинтеграции	Срединный массовый аэродинамический диаметр ($\mu\text{m}\pm\text{SD}$, MMAD)
102 GH + 1,5 мг Ile + 0,1 мг маннитола + 0,02 мг Gly	0,250	1,626±1,473
103 GH + 1,5 мг Val + 0,1 мг маннитола + 0,02 мг Gly	0,270	1,675±1,461
104 GH + 1,5 мг Phe + 0,1 мг маннитола + 0,02 мг Gly	0,362	1,286±1,375

GH: гормон роста, Ile: изолейцин, Val: валин, Gly: глицин, маннитол: D-маннитол, Phe: фенилаланин

Каждый из лиофилизированных составов в момент лиофилизации представлял собой непорошковую лепешкообразную массу (лиофилизированную лепешку). Как можно увидеть из таблицы 18, непорошковые лиофилизированные лепешки, показывающие индекс дезинтеграции 0,250 или более, легко распались при помощи

воздушного удара, возникающего при скорости воздуха около 35 м/с и расходе потока воздуха около 40 мл/с, образуя срединный массовый аэродинамический диаметр менее 5 микрон, т.е. образуя порошкообразный лекарственный препарат, пригодный для транспульмонарного применения.

Примеры 105-107.

К 1 мг дезоксирибонуклеазы (ДНК-аза) (производство Sigma, USA) и 2 мг любого из различных носителей, как показано в табл. 19, добавляли дистиллированную воду для инъекций так, чтобы объем содержимого флакона составлял 0,5 мл, налили во флаконы (диаметр основания 18 мм) и лиофилизировали, используя лиофилизатор с полками (Lyovac GT-4, производство Leybold). Вычислили полученный индекс дезинтеграции непорошкового (лепешкообразного) лиофилизированного состава (лиофилизированной лепешки). Затем, флакон (диаметр основания 18 мм), наполненный полученным непорошковым лиофилизированным составом, установили в ингалятор сухого порошка струйного типа (имеющий сиффон, выполненный с возможностью подавать воздух объемом около 20 мл), разработанный таким образом, что калибр канала потока воздушной струи составляет 1,2 мм и калибр канала потока всасывания составляет 1,8 мм, и, как в примерах 84-87, воздушный удар, возникающий при скорости воздуха около 35 м/с и расходе потока воздуха около 40 мл/с, применили к лиофилизированной лепешке, измерили распределение выброшенных тонкодисперсных частиц по размеру частиц и вычислили срединный массовый аэродинамический диаметр ($\mu\text{m}\pm\text{SD}$). Индекс дезинтеграции и срединный массовый аэродинамический диаметр ($\mu\text{m}\pm\text{SD}$) тонкодисперсных частиц, выброшенных из ингалятора, представлены в табл. 19 для каждого лиофилизированного состава.

Таблица 19

Лиофилизированный состав	Индекс дезинтеграции	Срединный массовый аэродинамический диаметр ($\mu\text{m}\pm\text{SD}$, MMAD)
105 Dnase + изолейцин	0,142	1,737±1,452
106 Dnase + валин	0,209	2,014±1,449
107 Dnase + фенилаланин	0,078	2,425±1,462

Каждый из лиофилизированных составов в момент лиофилизации представлял собой непорошковую лепешкообразную массу (лиофилизированную лепешку). Как можно увидеть из табл. 19, непорошковые лиофилизированные лепешки, показывающие индекс дезинтеграции 0,078 или более, легко распались при помощи воздушного удара, возникающего вследствие скорости воздуха около 35 м/с и расходе потока воздуха около 40 мл/с, образуя срединный массовый аэродинамический диаметр менее 5 микрон, т.е. образуя порошкообразный лекарствен-

ный препарат, пригодный для транспульмонарного применения.

Примеры 108 и 109.

К 10 мг паратироидного гормона (PTH) (производство Sigma, USA) и 2 мг любого из различных носителей, как показано в табл. 20, добавляли дистиллированную воду для инъекций так, чтобы объем содержимого флакона составлял 0,5 мл, налили во флаконы (диаметр основания 18 мм) и лиофилизировали, используя лиофилизатор с полками (Lyovac GT-4, производства Leybold). Вычислили полученный индекс дезинтеграции непорошкового (лепешкообразного) лиофилизированного состава (лиофилизированной лепешки). Затем, флакон (диаметр основания 18 мм), наполненный полученным непорошковым лиофилизированным составом, установили в ингалятор сухого порошка струйного типа (имеющий сиффон, выполненный с возможностью подавать воздух объемом около 20 мл), разработанный таким образом, что калибр канала потока воздушной струи составляет 1,2 мм и калибр канала потока всасывания составляет 1,8 мм, и, как в примерах 84-87, воздушный удар, возникающий при скорости воздуха около 35 м/с и расходе потока воздуха около 40 мл/с, применили к лиофилизированной лепешке, измерили распределение выброшенных тонкодисперсных частиц по размеру частиц и вычислили срединный массовый аэродинамический диаметр ($\mu\text{m}\pm\text{SD}$). Индекс дезинтеграции и срединный массовый аэродинамический диаметр ($\mu\text{m}\pm\text{SD}$) тонкодисперсных частиц, выброшенных из ингалятора, представлены в табл. 20 для каждого лиофилизированного состава.

Таблица 20

Лиофилизированный состав	Индекс дезинтеграции	Срединный массовый аэродинамический диаметр ($\mu\text{m}\pm\text{SD}$, MMAD)
108 PTH + фенилаланин	0,273	1,090 \pm 1,346
109 PTH + D-маннитол	0,234	1,603 \pm 1,504

Каждый из лиофилизированных составов в момент лиофилизации представлял собой непорошковую лепешкообразную массу (лиофилизированную лепешку). Как можно увидеть из табл. 20, непорошковые лиофилизированные лепешки, показывающие индекс дезинтеграции 0,234 или более, легко распадались под воздействием воздушного удара, возникающего при скорости воздуха около 35 м/с и расходе потока воздуха около 40 мл/с, образуя срединный массовый аэродинамический диаметр менее 5 микрон, т.е. образуя порошкообразный лекарственный препарат, пригодный для транспульмонарного применения.

Пример 110.

К 100 μg лейпролида (производство Sigma, USA) и 2 мг фенилаланина добавляли дистиллированную воду для инъекций так, чтобы объем содержимого флакона составлял 0,5 мл, на-

лили во флаконы (диаметр основания 18 мм) и лиофилизировали, используя лиофилизатор с полками (Lyovac GT-4, производства Leybold). Вычислили полученный индекс дезинтеграции непорошкового (лепешкообразного) лиофилизированного состава (лиофилизированной лепешки). Затем, флакон (диаметр основания 18 мм), наполненный полученным непорошковым лиофилизированным составом, установили в ингалятор сухого порошка струйного типа (имеющий сиффон, выполненный с возможностью подавать воздух объемом около 20 мл), разработанный таким образом, что калибр канала потока воздушной струи составляет 1,2 мм и калибр канала потока всасывания составляет 1,8 мм, и, как в примерах 84-87, воздушный удар, возникающий при скорости воздуха около 35 м/с и расходе потока воздуха около 40 мл/с, применили к лиофилизированной лепешке, измерили распределение выброшенных тонкодисперсных частиц по размеру частиц и вычислили срединный массовый аэродинамический диаметр ($\mu\text{m}\pm\text{SD}$). Индекс дезинтеграции и срединный массовый аэродинамический диаметр ($\mu\text{m}\pm\text{SD}$) тонкодисперсных частиц, выброшенных из ингалятора, представлены в табл. 21 для лиофилизированного состава.

Таблица 21

Лиофилизированный состав	Индекс дезинтеграции	Срединный массовый аэродинамический диаметр ($\mu\text{m}\pm\text{SD}$, MMAD)
110 лейпролид + Phe	0,358	1,115 \pm 1,350

Phe: фенилаланин

Лиофилизированный состав в момент лиофилизации представлял собой непорошковую лепешкообразную массу (лиофилизированную лепешку). Как можно увидеть из табл. 21, непорошковая лиофилизированная лепешка, показывающая индекс дезинтеграции 0,0358, легко распадалась под воздействием воздушного удара, возникающего при скорости воздуха около 35 м/с и расходе потока воздуха около 40 мл/с, образуя срединный массовый аэродинамический диаметр менее 5 микрон, т.е. образуя порошкообразный лекарственный препарат, пригодный для транспульмонарного применения.

Промышленное применение

Согласно системе для ингаляции сухим порошком для транспульмонарного применения настоящего изобретения лиофилизированный состав может преобразовываться в тонкодисперсные частицы с размером, необходимым для попадания в легкие, и, помимо этого, возможно применение тонкодисперсных частиц в легкие путем ингаляции. Таким образом, согласно системе ингаляции сухим порошком для транспульмонарного применения настоящего изобретения, лиофилизированный состав, приготовленный в непорошковом виде, может преобразовываться в тонкодисперсные частицы в мо-

мент использования (в момент применения) и в то же самое время применяться при помощи ингаляции, и, следовательно, отпадает необходимость в специальной операции преобразования лекарственного препарата в тонкодисперсные частицы. Следовательно, в системе для ингаляции сухим порошком для транспульмонарного применения (система приготовления) настоящего изобретения отсутствует риск потери во время производственного процесса (деактивация лекарства или накапливаемые потери в процессе операции наполнения) или потери во время хранения (например, деактивация лекарства в результате хранения в форме тонкодисперсных частиц), или загрязнения примесями во время процесса производства; таким образом, может применяться устойчиво требуемое постоянное количество. Это является полезным, в частности, с лекарственными препаратами, имеющими в качестве активного ингредиента обычно дорогостоящее фармакологически активное вещество такое, как протеин или пептид.

Доля эффективных частиц (фракция тонкодисперсных частиц), достигаемая в системе для ингаляции сухим порошком для транспульмонарного применения данного изобретения составляет по меньшей мере 10% и может быть увеличена по меньшей мере до 20%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30% или по меньшей мере 35%. В патенте США № 6,153,224 указывается, что у многих ингаляторов сухого порошка настоящего уровня техники, доля активного ингредиента (частиц), осевшего в нижней части легких, составляет только около 10% от количества вдыхаемого активного ингредиента. Кроме этого, в нерассмотренной заявке на патент Японии № 2001-151673 указывается, что количество лекарственного препарата для ингаляции, достигшего легких (доля, достигшая легкого), обычно составляет около 10% лекарства, высвобожденного из лекарственного препарата. Следовательно, система ингаляции сухим порошком данного изобретения является полезной тем, что она способна достигать более высокой доли эффективных частиц (фракции тонкодисперсных частиц), чем лекарственные препараты для ингаляции сухим порошком настоящего уровня техники.

Согласно лиофилизированному составу и ингалятору сухого порошка струйного типа настоящего изобретения, лиофилизированный состав может быть преобразован в тонкодисперсные частицы всего лишь при помощи введения струи воздуха во флакон из канала потока воздушной струи, используя средство сжатия и подачи воздуха и, таким образом, применяя слабый воздушный удар к лиофилизированному составу. Таким образом, преобразование в тонкодисперсные частицы может осуществляться в момент использования ингалятора сухого порошка простой конструкции и, помимо этого, простого в применении. Кроме этого, поскольку ингалятор сухого порошка имеет простую

структуру, он может производиться при низкой стоимости производства, и, следовательно, возможно его широкое распространение.

Кроме этого, согласно ингалятору сухого порошка струйного типа при помощи регулировки скорости сжатия средства увеличения давления воздуха, например такого как сиффон, количество всосанного аэрозоля (порошкообразного лекарственного препарата) может регулироваться в соответствии с дыхательной способностью пользователя. Более того, при применении одного интегрированного узла иглы операция прокола пробки флакона узлом иглы становится простой.

Помимо этого, согласно управляемому вдохом ингалятору сухого порошка лиофилизированный состав может быть преобразован в аэрозоль (преобразован в тонкодисперсные частицы) под действием воздушного удара, генерируемого давлением, создаваемым при вдохе пользователем и, следовательно, преобразование в тонкодисперсные частицы и применение в легкие лиофилизированного состава может осуществляться в момент вдоха пользователя, и, таким образом, можно ожидать, что лекарство будет применяться с постоянными порциями и без потерь. Кроме этого, не являются необходимыми отдельные особые операции для преобразования в аэрозоль (преобразование в тонкодисперсные частицы), следовательно, обслуживание устройства упрощается. Кроме этого, как и в ингаляторе струйного типа, при использовании одного интегрированного узла иглы операция прокола эластичной пробки отверстия флакона узлом иглы становится простой.

Согласно ингалятору сухого порошка настоящего изобретения при помощи прокола пробки флакона острием узла иглы, имеющего канал потока всасывания и канал потока ввода воздуха, и последующего всасывания воздуха во флакон через порт всасывания благодаря давлению, создаваемому при вдохе пользователя (пациента), воздух втекает во флакон из канала потока ввода воздуха узла иглы, нанося тем самым воздушный удар по лиофилизированному составу, и лиофилизированный состав, преобразованный в порошок, может всасываться из флакона.

Кроме этого, в случае ингалятора сухого порошка данного изобретения, раскрытого в варианте 4 осуществления изобретения, проявляются нижеследующие эффекты.

Для применения эффективного воздушного удара к лиофилизированному составу и всасывания из флакона порошкообразного лиофилизированного состава, преобразованного в тонкодисперсные частицы, площадь сечения канала потока всасывания и канала потока ввода воздуха должны быть большими, и, следовательно, диаметр узла иглы должен быть большим.

Однако, в случае прокола пробки узлом иглы, имеющей большой диаметр, необходимо надежно удерживать флакон, и в этом положении продвигать флакон вперед к острию иглы без отклонения в сторону от оси узла иглы, и прижимать пробку к острию иглы с большой силой.

Как описано выше, ингалятор сухого порошка настоящего изобретения имеет узел фиксации, который удерживает флакон, направляющий узел узла фиксации и рабочую часть узла фиксации, имеющего механический узел и рабочий элемент, который приводит в действие механический узел. Таким образом, при удержании флакона узлом фиксации движение флакона вдоль оси узла иглы следует направляющему узлу в направлении к острию иглы, и действуя рабочим элементом, возможно проколоть узлом иглы пробку флакона, используя относительно небольшое усилие.

В этом случае согласно ингалятору сухого порошка настоящего изобретения пробка флакона может быть проколота узлом иглы легко и надежно.

Кроме этого, если применяется исполнение, в котором корпус изготавливается в виде цилиндра, отверстие всасывания формируется в верхней части корпуса, в корпусе формируется камера корпуса для флакона, узел иглы располагается в корпусе таким образом, чтобы острие иглы было направлено к камере корпуса, порт ввода для введения внешнего воздуха, который связан с каналом потока ввода воздуха узла иглы, предусмотрен в стенке корпуса, и узел фиксации движется вперед и назад в направлении оси корпуса в камере корпуса, используя рабочий узел фиксатора, то ингалятору сухого порошка может быть придана форма карандаша, что дает легкость применения и удобство в силу портативности.

Более того, если применяется исполнение, в котором корпус формируется из основного корпуса, имеющего порт удаления/вставки для флакона в позиции, в которой узел фиксации отодвинут назад, и крышки для порта удаления/вставки, которая связывается с основным корпусом при помощи шарнира, рабочий узел фиксатора имеет механический узел, который двигает узел фиксации вперед, когда крышка опускается и порт удаления/вставки закрывается, и двигает узел фиксации назад, когда крышка поднимается и порт удаления/вставки открывается, и крышка используется как рабочий элемент механического узла, то механический узел рабочего узла фиксатора может быть упрощен, что отразится на цене производства. Кроме этого, порт удаления/вставки флакона может закрываться в то же самый момент, когда прокалывается пробка флакона острием иглы, и следовательно, использование устройства становится проще.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Система для ингаляции сухим порошком для транспульмонарного применения, содержащая в комбинации

(1) флакон, содержащий лиофилизированный состав, содержащий одну дозу активного ингредиента и имеющий

(i) непорошковую лепешкообразную форму,

(ii) индекс дезинтеграции 0,015 или более и

(iii) способный преобразовываться в тонкодисперсные частицы, имеющие средний диаметр 10 микрон или менее, или фракцию тонкодисперсных частиц 10% или более при воздействии воздушного удара со скоростью воздуха по меньшей мере 1 м/с и расходом потока воздуха по меньшей мере 17 мл/с; и

(2) устройство, содержащее средство, выполненное с возможностью применения указанного воздушного удара к лиофилизированному составу в указанном флаконе, и средство для выброса лиофилизированного состава в порошковой форме, который был преобразован в тонкодисперсные частицы.

2. Система для ингаляции сухим порошком для транспульмонарного применения по п.1, в которой флакон и устройство используют в сочетании во время ингаляции.

3. Система для ингаляции сухим порошком для транспульмонарного применения по п.1, в которой индекс дезинтеграции лиофилизированного состава равен 0,02 или более.

4. Система для ингаляции сухим порошком для транспульмонарного применения по п.1, в которой воздушный удар для осуществления по (iii) генерируется воздухом, имеющим скорость воздуха по меньшей мере 2 м/с и расход потока воздуха по меньшей мере 17 мл/с.

5. Система для ингаляции сухим порошком для транспульмонарного применения по п.1, в которой воздушный удар для осуществления (iii) генерируется воздухом, имеющим скорость воздуха по меньшей мере 1 м/с и расход потока воздуха по меньшей мере 20 мл/с.

6. Система для ингаляции сухим порошком для транспульмонарного применения по п.1, в которой лиофилизированный состав имеет свойство преобразовываться в тонкодисперсные частицы, имеющие средний диаметр 5 микрон или менее, или фракцию тонкодисперсных частиц 20% или более при воздействии воздушного удара.

7. Система для ингаляции сухим порошком для транспульмонарного применения по п.1, в которой лиофилизированный состав содержит в качестве активного ингредиента синтетическое лекарственное вещество с низким молекулярным весом.

8. Система для ингаляции сухим порошком для транспульмонарного применения по п.1, в

которой лиофилизированный состав содержит в качестве активного ингредиента лекарственное вещество с высоким молекулярным весом.

9. Система для ингаляции сухим порошком для транспульмонарного применения по п.1, в которой устройство представляет собой

i) ингалятор сухого порошка для транспульмонарного применения, являющийся устройством, применяемым для преобразования лиофилизированного состава, содержащегося во флаконе в непорошковой форме, в тонкодисперсные частицы и применения полученных в результате тонкодисперсных частиц пользователем путем ингаляции,

содержащий узел иглы, имеющий канал потока воздушной струи, узел иглы, имеющий канал потока выброса, средство сжатия и подачи для подачи воздуха в канал потока воздушной струи указанного узла иглы и ингаляционный порт, соединяющийся с каналом потока выброса указанного узла иглы,

отличающийся тем, что выполнен таким образом, что пробку, запечатывающую указанный флакон, прокалывают указанными узлами иглы, таким образом соединяя канал потока воздушной струи и канал потока выброса с внутренней частью указанного флакона, причем воздух вдувают в указанный флакон через указанный канал потока воздушной струи при помощи указанного средства сжатия и подачи воздуха, таким образом, измельчая указанный лиофилизированный состав до тонкодисперсных частиц при воздействии удара входящего воздуха и выбрасывая полученные тонкодисперсные частицы из ингаляционного порта через указанный канал потока выброса, или

ii) ингалятор сухого порошка для транспульмонарного применения, являющийся устройством, применяемым для преобразования лиофилизированного состава, содержащегося во флаконе в непорошковой форме в тонкодисперсные частицы, и применения полученных в результате тонкодисперсных частиц пользователем путем ингаляции,

содержащий узел иглы, имеющий канал потока всасывания, узел иглы, имеющий канал потока ввода воздуха и ингаляционный порт, соединяющийся с указанным каналом потока всасывания,

отличающийся тем, что выполнен таким образом, что в состоянии, в котором пробка, запечатывающая указанный флакон, проткнута указанными узлами иглы, воздух в указанном флаконе вдыхается через указанный ингаляционный порт посредством давления, создаваемого при вдохе пользователя, и в то же время внешний воздух проходит в указанный флакон под действием отрицательного давления через указанный канал потока ввода воздуха, и в результате указанный лиофилизированный состав измельчается до тонкодисперсных частиц при воздействии удара входящего воздуха и полу-

ченные тонкодисперсные частицы выбрасываются из ингаляционного порта через указанный канал потока всасывания.

10. Система для ингаляции сухим порошком для транспульмонарного применения по п.1, содержащая в комбинации

(1) флакон, содержащий лиофилизированный состав, содержащий одну дозу активного ингредиента и имеющий

(1) непорошковую лепешкообразную форму,

(ii) индекс дезинтеграции в пределах от 0,015 до 1,5 и

(iii) способный преобразовываться в тонкодисперсные частицы, имеющие средний диаметр частиц 10 микрон или менее, или фракцию тонкодисперсных частиц 10% или более при воздействии воздушного удара, имеющего скорость воздуха в пределах от 1 до 300 м/с и расход потока воздуха в пределах от 17 мл/с до 15 л/с; и

(2) устройство, содержащее средство, выполненное с возможностью применения указанного воздушного удара к лиофилизированному составу в указанном флаконе, и средство для выброса лиофилизированного состава в порошковой форме, который был преобразован в тонкодисперсные частицы.

11. Лиофилизированный состав для транспульмонарного применения, имеющий следующие свойства (i)-(iii):

(i) имеет непорошковую лепешкообразную форму,

(ii) имеет индекс дезинтеграции 0,015 или более и

(iii) преобразуется в тонкодисперсные частицы, имеющие средний диаметр частиц 10 микрон или менее, или фракцию тонкодисперсных частиц 10% или более при воздействии воздушного удара, имеющего скорость воздуха по меньшей мере 1 м/с и расход потока воздуха по меньшей мере 17 мл/с.

12. Лиофилизированный состав по п.11, в котором индекс дезинтеграции равен 0,02 или более.

13. Лиофилизированный состав по п.11, в котором индекс дезинтеграции равен от 0,015 до 1,5.

14. Лиофилизированный состав по п.11, преобразующийся в тонкодисперсные частицы, имеющие средний диаметр частиц 10 микрон или менее, или фракцию тонкодисперсных частиц 10% или более при воздействии воздушного удара, имеющего скорость воздуха по меньшей мере 2 м/с и расход потока воздуха по меньшей мере 17 мл/с.

15. Лиофилизированный состав по п.11, преобразующийся в тонкодисперсные частицы, имеющие средний диаметр частиц 10 микрон или менее, или фракцию тонкодисперсных частиц 10% или более при воздействии воздушного удара, имеющего скорость воздуха по меньшей

мере 1 м/с и расход потока воздуха по меньшей мере 20 мл/с.

16. Лиофилизированный состав по п.11, преобразующийся в тонкодисперсные частицы, имеющие средний диаметр частиц 5 микрон или менее, или фракцию тонкодисперсных частиц 20% или более при воздействии воздушного удара.

17. Лиофилизированный состав по п.11, содержащий в качестве активного ингредиента синтетическое лекарственное вещество с низким молекулярным весом.

18. Лиофилизированный состав по п.11, содержащий в качестве активного ингредиента лекарственное вещество с высоким молекулярным весом.

19. Лиофилизированный состав по п.18, содержащий в качестве активного ингредиента лекарственное вещество с высоким молекулярным весом и по меньшей мере один, выбранный из группы, состоящей из аминокислот, дипептидов, трипептидов и сахаридов, в качестве носителя.

20. Лиофилизированный состав по п.11, представляющий собой лиофилизированный состав для транспульмонарного применения, имеющий свойства (i)-(iii)

(i) имеет непорошковую лепешкообразную форму,

(ii) имеет индекс дезинтеграции в пределах от 0,015 до 1,5 и

(iii) преобразуется в тонкодисперсные частицы, имеющие средний диаметр частиц 10 микрон или менее, или фракцию тонкодисперсных частиц 10% или более при воздействии воздушного удара, имеющего скорость воздуха в пределах от 1 до 300 м/с и расход потока воздуха в пределах от 17 мл/с до 15 л/с.

21. Ингалятор сухого порошка для транспульмонарного применения, используемый для преобразования лиофилизированного состава, содержащегося во флаконе в непорошковой форме, в тонкодисперсные частицы при воздействии воздушного удара и применения полученных в результате тонкодисперсных частиц пользователем при помощи ингаляции.

22. Ингалятор сухого порошка для транспульмонарного применения по п.21, являющийся устройством, применяемым для преобразования лиофилизированного состава, содержащегося во флаконе в непорошковой форме, в тонкодисперсные частицы и применения полученных в результате тонкодисперсных частиц пользователем путем ингаляции,

содержащий узел иглы, имеющий канал потока воздушной струи, узел иглы, имеющий канал потока выброса, средство сжатия и подачи для подачи воздуха в канал потока воздушной струи указанного узла иглы и ингаляционный порт, соединяющийся с каналом потока выброса указанного узла иглы,

и созданный таким образом, что пробка, запечатывающая указанный флакон, выполнена

с возможностью прокалывания указанными узлами иглы, таким образом соединяя канал потока воздушной струи и канал потока выброса с внутренней частью указанного флакона, причем воздух вдувается в указанный флакон через указанный канал потока воздушной струи при помощи указанного средства сжатия и подачи воздуха для измельчения таким образом указанного лиофилизированного состава до тонкодисперсных частиц при воздействии удара входящего воздуха и выбрасывания полученных тонкодисперсных частиц из ингаляционного порта через указанный канал потока выброса.

23. Ингалятор сухого порошка для транспульмонарного применения по п.21, являющийся устройством, применяемым для измельчения лиофилизированного состава, содержащегося во флаконе в непорошковой форме, в тонкодисперсные частицы и для применения полученных в результате тонкодисперсных частиц пользователем путем ингаляции,

содержащий узел иглы, имеющий канал потока всасывания, узел иглы, имеющий канал потока ввода воздуха и ингаляционный порт, соединяющийся с указанным каналом потока всасывания,

и отличающийся тем, что выполнен таким образом, что в состоянии, в котором пробка, запечатывающая указанный флакон, проткнута указанными узлами иглы, воздух в указанном флаконе вдыхается через указанный ингаляционный порт посредством давления, создаваемого при вдохе пользователя, и в то же время внешний воздух проходит в указанный флакон под действием отрицательного давления через указанный канал потока ввода воздуха для измельчения указанного лиофилизированного состава до тонкодисперсных частиц при воздействии удара входящего воздуха и выбрасывания полученных тонкодисперсных частиц из ингаляционного порта через указанный канал потока всасывания.

24. Ингалятор сухого порошка для транспульмонарного применения по п.23, в котором указанный канал потока воздушной струи и указанный канал потока выброса сформированы в одном узле иглы.

25. Ингалятор сухого порошка для транспульмонарного применения по п.24, содержащий

узел фиксации для закрепления флакона, который запечатан пробкой и содержит лиофилизированный состав в непорошковом лепешкообразном виде, который преобразовывается в тонкодисперсные частицы при воздействии воздушного удара,

устройство для применения воздушного удара к вышеуказанному лиофилизированному составу в указанном флаконе и всасывания указанного лиофилизированного состава в порошкообразном виде, который преобразовался в

тонкодисперсные частицы при воздействии воздушного удара из указанного флакона,

узел иглы, имеющий канал потока всасывания для всасывания указанного лиофилизированного состава из указанного флакона, и канал потока ввода воздуха для ввода внешнего воздуха в указанный флакон,

порт всасывания, связанный с указанным каналом потока всасывания указанного узла иглы,

направляющий узел для направления указанного узла фиксации в осевом направлении указанного узла иглы,

рабочий узел фиксатора, имеющий механический узел, который, если указанный флакон закреплен при помощи указанного узла фиксации, предназначен для продвижения флакона по направлению к острию указанного узла иглы для прокалывания пробки флакона указанным острием иглы и возвратного движения флакона от указанного острия иглы для отделения пробки флакона от указанного острия иглы, рабочий элемент для приведения в движение механического узла и выполненный с возможностью приведения в движение с силой меньшей, чем сила, необходимая для механического узла, чтобы проколоть пробку флакона указанным узлом иглы,

и корпус, который служит опорой указанному узлу иглы и служит для обеспечения указанного порта всасывания, указанной направляющей части и указанного рабочего узла фиксатора,

и выполнен таким образом, что, находясь в состоянии, в котором указанная пробка проколота указанным узлом иглы для соединения канала потока всасывания и канала потока ввода воздуха указанного узла иглы с внутренней частью указанного флакона и позиционирования концевой отверстия канала потока ввода воздуха около указанного лиофилизированного состава вследствие давления создаваемого при вдохе пользователя, воздух в указанном флаконе вдыхается из указанного порта всасывания, и воздух вынужден втекать в указанный флакон по каналу потока ввода воздуха, таким образом нанося воздушный удар по лиофилизированному составу в указанном флаконе.

26. Способ изготовления сухого порошкообразного препарата для транспульмонарного применения, заключающийся в том, что

вводят воздух во флакон для нанесения по лиофилизированному составу воздушного удара, имеющего скорость воздуха по меньшей мере 1 м/с и расход потока воздуха по меньшей мере 17 мл/с, с использованием устройства, выполненного с возможностью применения указанного воздушного удара по лиофилизированному составу во флаконе,

преобразуют таким образом указанный лиофилизированный состав в тонкодисперсные частицы со средним диаметром частиц 10 мик-

рон или менее или фракцию тонкодисперсных частиц 10% или более,

лиофилизированный состав содержит одну дозу активного ингредиента и имеет следующие свойства:

(i) имеет непорошковую лепешкообразную форму,

(ii) имеет индекс дезинтеграции 0,015 или более и

(iii) преобразуется в тонкодисперсные частицы, имеющие средний диаметр частиц 10 микрон или менее, или фракцию тонкодисперсных частиц 10% или более при воздействии воздушного удара.

27. Способ изготовления сухого порошкообразного препарата для транспульмонарного применения по п.26, в котором полученные тонкодисперсные частицы имеют средний диаметр частиц 5 микрон или менее или фракцию тонкодисперсных частиц 20% или более.

28. Способ изготовления сухого порошкообразного препарата для транспульмонарного применения по п.26, в котором индекс дезинтеграции лиофилизированного состава равен 0,02 или более.

29. Способ изготовления сухого порошкообразного препарата для транспульмонарного применения по п.26, в котором лиофилизированный состав содержит в качестве активного ингредиента синтетическое лекарственное вещество с низким молекулярным весом.

30. Способ изготовления сухого порошкообразного препарата для транспульмонарного применения по п.26, в котором лиофилизированный состав содержит в качестве активного ингредиента лекарственное вещество с высоким молекулярным весом.

31. Способ изготовления сухого порошкообразного препарата для транспульмонарного применения по п.26, который выполняют с применением устройства, имеющего средство, выполненное с возможностью применения воздушного удара, имеющего скорость воздуха по меньшей мере 2 м/с и расход потока воздуха по меньшей мере 17 мл/с, по лиофилизированному составу во флаконе, и вводят воздух для нанесения воздушного удара во флакон, содержащий лиофилизированный состав.

32. Способ изготовления сухого порошкообразного препарата для транспульмонарного применения по п.26, который выполняют с применением устройства, имеющего средство, выполненное с возможностью применения воздушного удара, имеющего скорость воздуха по меньшей мере 1 м/с и расход потока воздуха по меньшей мере 20 мл/с, по лиофилизированному составу во флаконе, и вводят воздух для нанесения воздушного удара во флакон, содержащий лиофилизированный состав.

33. Способ изготовления сухого порошкообразного препарата для транспульмонарного применения по п.26, отличающийся тем, что

лиофилизированный состав преобразуют в тонкодисперсные частицы с применением в качестве устройства ингалятора сухого порошка по п.22 или 23.

34. Способ изготовления сухого порошкообразного препарата для транспульмонарного применения по п.26, в котором

вводят воздух во флакон для нанесения по лиофилизированному составу воздушного удара, имеющего скорость воздуха в пределах от 1 до 300 м/с и расход потока воздуха в пределах от 17 мл/с до 15 л/с, с использованием устройства, выполненного с возможностью применения указанного воздушного удара по лиофилизированному составу во флаконе,

преобразуют таким образом указанный лиофилизированный состав в тонкодисперсные частицы со средним диаметром частиц 10 микрон или менее или с фракцией тонкодисперсных частиц 10% или более,

лиофилизированный состав содержит одну дозу активного ингредиента и имеет следующие свойства:

(i) имеет непорошковую лепешкообразную форму,

(ii) имеет индекс дезинтеграции в пределах от 0,015 до 1,5 и

(iii) преобразуется в тонкодисперсные частицы, имеющие средний диаметр частиц 10 микрон или менее или фракцию тонкодисперсных частиц 10% или более при воздействии воздушного удара.

35. Способ транспульмонарного применения, заключающийся в том, что

преобразуют лиофилизированный состав в тонкодисперсные частицы со средним диаметром частиц 10 микрон или менее или с фракцией тонкодисперсных частиц 10% или более при помощи нанесения воздушного удара, имеющего скорость воздуха по меньшей мере 1 м/с и расход потока воздуха по меньшей мере 17 мл/с, по лиофилизированному составу в момент применения и применяют полученный в результате тонкодисперсный порошок пользователем при помощи ингаляции,

лиофилизированный состав содержит одну дозу активного ингредиента и имеет следующие свойства:

(i) имеет непорошковую лепешкообразную форму,

(ii) имеет индекс дезинтеграции 0,015 или более и

(iii) преобразуется в тонкодисперсные частицы, имеющие средний диаметр частиц 10 микрон или менее, или фракцию тонкодисперсных частиц 10% или более при воздействии воздушного удара.

36. Способ транспульмонарного применения по п.35, в котором лиофилизированный состав находится во флаконе и тонкодисперсный порошок образуют с использованием устройства, содержащего средство, выполненное с воз-

можностью применения воздушного удара по лиофилизированному составу во флаконе, и средство для выброса полученных в результате тонкодисперсных частиц порошкового лиофилизированного состава из флакона.

37. Способ транспульмонарного применения по п.36, в котором индекс дезинтеграции лиофилизированного состава равен 0,02 или более.

38. Способ транспульмонарного применения по п.36, в котором воздушный удар по (iii) генерируют воздухом, имеющим скорость по меньшей мере 2 м/с и расход потока воздуха по меньшей мере 17 мл/с.

39. Способ транспульмонарного применения по п.36, в котором воздушный удар по (iii) генерируют воздухом, имеющим скорость по меньшей мере 1 м/с и расход потока воздуха по меньшей мере 20 мл/с.

40. Способ транспульмонарного применения по п.36, в котором лиофилизированный состав содержит в качестве активного ингредиента синтетическое лекарственное вещество с низким молекулярным весом.

41. Способ транспульмонарного применения по п.36, в котором лиофилизированный состав содержит в качестве активного ингредиента лекарственное вещество с высоким молекулярным весом.

42. Способ транспульмонарного применения по п.36, в котором в качестве устройства используют ингалятор сухого порошка по п.22 или 23.

43. Способ транспульмонарного применения по п.36, в котором лиофилизированный состав имеет следующие свойства:

(i) имеет непорошковую лепешкообразную форму,

(ii) имеет индекс дезинтеграции в пределах от 0,015 до 1,5 и

(iii) преобразуется в тонкодисперсные частицы, имеющие средний диаметр частиц 10 микрон или менее, или фракцию тонкодисперсных частиц 10% или более при воздействии воздушного удара, имеющего скорость воздуха в пределах от 1 до 300 м/с и расход потока воздуха в пределах от 17 мл/с до 15 л/с, и тонкодисперсный порошок образуют с использованием устройства, содержащего средство, выполненное с возможностью применения воздушного удара по лиофилизированному составу во флаконе, и средство для выброса полученных в результате тонкодисперсных частиц лиофилизированного состава в порошковой форме из флакона.

44. Применение лиофилизированного состава для транспульмонарного применения посредством ингаляции,

лиофилизированного состава, содержащего одну дозу активного ингредиента и имеющие следующие свойства:

(i) имеет непорошковую лепешкообразную форму,

(ii) имеет индекс дезинтеграции 0,015 или более и

(iii) преобразуется в тонкодисперсные частицы, имеющие средний диаметр частиц 10 микрон или менее, или фракцию тонкодисперсных частиц 10% или более при воздействии воздушного удара, имеющего скорость воздуха по меньшей мере 1 м/с и расход потока воздуха по меньшей мере 17 мл/с,

и применяемого путем преобразования в тонкодисперсные частицы, имеющие указанный средний диаметр частиц или указанную фракцию тонкодисперсных частиц.

45. Применение лиофилизированного состава для транспульмонарного применения по п.44, в котором лиофилизированный состав находится во флаконе и тонкодисперсный порошок образуется с использованием устройства, содержащего средство, выполненное с возможностью применения воздушного удара по лиофилизированному составу во флаконе, и средство для выброса полученных в результате тонкодисперсных частиц порошкового лиофилизированного состава из флакона.

46. Применение лиофилизированного состава для транспульмонарного применения по п.45, в котором индекс дезинтеграции лиофилизированного состава равен 0,02 или более.

47. Применение лиофилизированного состава для транспульмонарного применения по п.45, в котором лиофилизированный состав преобразуется в тонкодисперсные частицы, имеющие средний диаметр частиц 10 микрон или менее, или фракцию тонкодисперсных частиц 10% или более при воздействии воздушного удара, имеющего скорость воздуха по меньшей мере 2 м/с и расход потока воздуха по меньшей мере 17 мл/с.

48. Применение лиофилизированного состава для транспульмонарного применения по п.45, в котором лиофилизированный состав преобразуется в тонкодисперсные частицы, имеющие средний диаметр частиц 10 микрон или менее, или фракцию тонкодисперсных частиц 10% или более при воздействии воздушного удара, имеющего скорость воздуха по меньшей мере 1 м/с и расход потока воздуха по меньшей мере 20 мл/с.

49. Применение лиофилизированного состава для транспульмонарного применения по п.45, в котором лиофилизированный состав преобразуется в тонкодисперсные частицы, имеющие средний диаметр частиц 5 микрон или менее, или фракцию тонкодисперсных частиц 20% или более при воздействии воздушного удара.

50. Применение лиофилизированного состава для транспульмонарного применения по п.45, в котором лиофилизированный состав содержит в качестве активного ингредиента син-

тетическое лекарственное вещество с низким молекулярным весом.

51. Применение лиофилизированного состава для транспульмонарного применения по п.45, в котором лиофилизированный состав содержит в качестве активного ингредиента лекарственное вещество с высоким молекулярным весом.

52. Применение лиофилизированного состава для транспульмонарного применения по п.45, с использованием в качестве устройства ингалятора сухого порошка по п.22 или 23.

53. Применение лиофилизированного состава для транспульмонарного применения по п.45, в котором лиофилизированный состав имеет следующие свойства:

(i) имеет непорошковую лепешкообразную форму,

(ii) имеет индекс дезинтеграции в пределах от 0,015 до 1,5 и

(iii) преобразуется в тонкодисперсные частицы, имеющие средний диаметр частиц 10 микрон или менее, или фракцию тонкодисперсных частиц 10% или более при воздействии воздушного удара, имеющего скорость воздуха в пределах от 1 до 300 м/с и расход потока воздуха в пределах от 17 мл/с до 15 л/с,

и тонкодисперсный порошок образуется с использованием устройства, содержащего средство, выполненное с возможностью применения воздушного удара по лиофилизированному составу во флаконе, и средство для выброса полученных в результате тонкодисперсных частиц лиофилизированного состава в порошковой форме из флакона.

54. Применение лиофилизированного состава для изготовления сухого порошкообразного препарата для транспульмонарного применения посредством ингаляции, причем лиофилизированный состав имеет следующие свойства:

(i) имеет непорошковую лепешкообразную форму,

(ii) имеет индекс дезинтеграции 0,015 или более и

(iii) преобразуется в тонкодисперсные частицы, имеющие средний диаметр 10 микрон или менее, или фракцию тонкодисперсных частиц 10% или более при воздействии воздушного удара, имеющего скорость воздуха по меньшей мере 1 м/с и расход потока воздуха по меньшей мере 17 мл/с,

и применяется путем преобразования в момент использования в тонкодисперсные частицы, имеющие указанный средний диаметр частиц, или указанную фракцию тонкодисперсных частиц.

55. Применение лиофилизированного состава для изготовления сухого порошкообразного препарата для транспульмонарного применения по п.54, в котором индекс дезинтеграции лиофилизированного состава равен 0,02 или более.

56. Применение лиофилизированного состава для изготовления сухого порошкообразного препарата для транспульмонарного применения по п.54, в котором лиофилизированный состав преобразуется в тонкодисперсные частицы, имеющие средний диаметр 10 микрон или менее, или фракцию тонкодисперсных частиц 10% или более, при воздействии воздушного удара, имеющего скорость воздуха по меньшей мере 2 м/с и расход потока воздуха по меньшей мере 17 мл/с.

57. Применение лиофилизированного состава для изготовления сухого порошкообразного препарата для транспульмонарного применения по п.54, в котором лиофилизированный состав преобразуется в тонкодисперсные частицы, имеющие средний диаметр частиц 10 микрон или менее, или фракцию тонкодисперсных частиц 10% или более при воздействии воздушного удара, имеющего скорость воздуха по меньшей мере 1 м/с и расход потока воздуха по меньшей мере 20 мл/с.

58. Применение лиофилизированного состава для изготовления сухого порошкообразного препарата для транспульмонарного применения по п.54, в котором лиофилизированный состав преобразуется в тонкодисперсные частицы, имеющие средний диаметр 5 микрон или менее, или фракцию тонкодисперсных частиц 20% или более при воздействии воздушного удара.

59. Применение лиофилизированного состава для изготовления сухого порошкообразного препарата для транспульмонарного применения по п.54, в котором лиофилизированный состав содержит в качестве активного ингредиента синтетическое лекарственное вещество с низким молекулярным весом.

60. Применение лиофилизированного состава для изготовления сухого порошкообразного препарата для транспульмонарного приме-

нения по п.54, в котором лиофилизированный состав содержит в качестве активного ингредиента лекарственное вещество с высоким молекулярным весом.

61. Применение лиофилизированного состава для изготовления сухого порошкообразного препарата для транспульмонарного применения по п.54, в котором лиофилизированный состав находится во флаконе и тонкодисперсный порошок приготавливается с использованием устройства, содержащего средство, выполненное с возможностью применения требуемого воздушного удара по лиофилизированному составу, содержащемуся во флаконе, и средство для выброса полученных в результате тонкодисперсных частиц порошкового лиофилизированного состава из флакона.

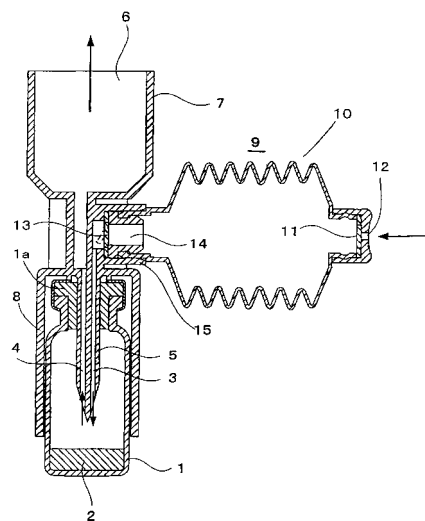
62. Применение лиофилизированного состава для изготовления сухого порошкообразного препарата для транспульмонарного применения по п.61 с использованием в качестве устройства ингалятора сухого порошка по п.22 или 23.

63. Применение лиофилизированного состава для изготовления сухого порошкообразного препарата для транспульмонарного применения по п.54 с использованием лиофилизированного состава, имеющего следующие свойства:

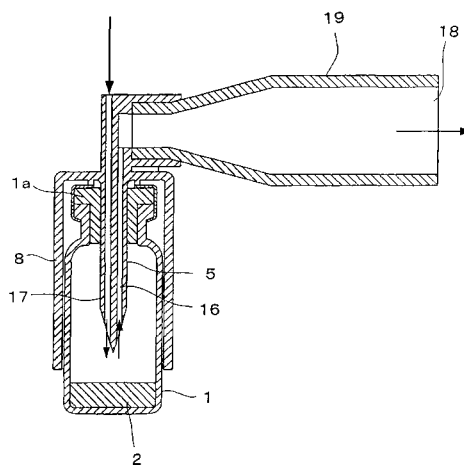
(i) имеет непорошковую лепешкообразную форму,

(ii) имеет индекс дезинтеграции в пределах от 0,015 до 1,5 и

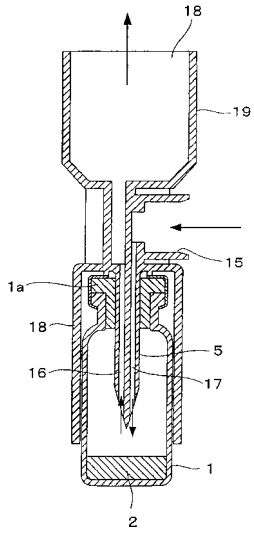
(iii) преобразуется в тонкодисперсные частицы, имеющие средний диаметр частиц 10 микрон или менее, или фракцию тонкодисперсных частиц 10% или более при воздействии воздушного удара, имеющего скорость воздуха в пределах от 1 до 300 м/с и расход потока воздуха в пределах от 17 мл/с до 15 л/с.



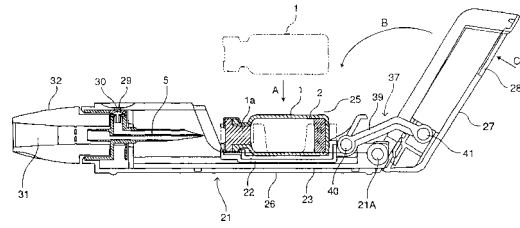
Фиг. 1



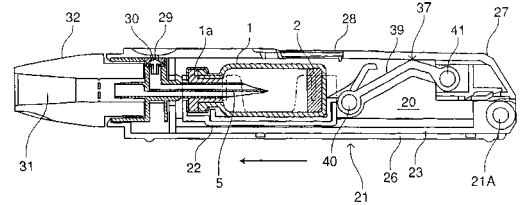
Фиг. 2



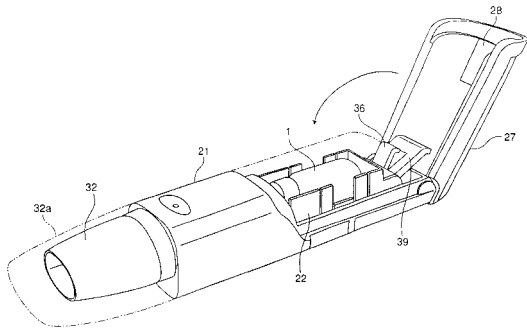
Фиг. 3



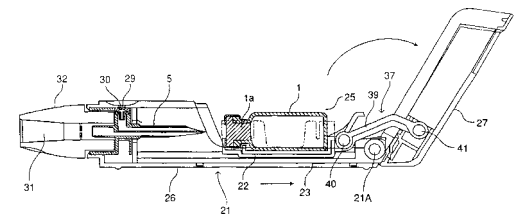
Фиг. 7



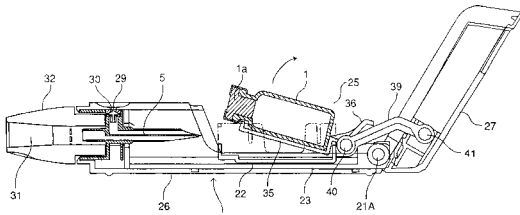
Фиг. 8



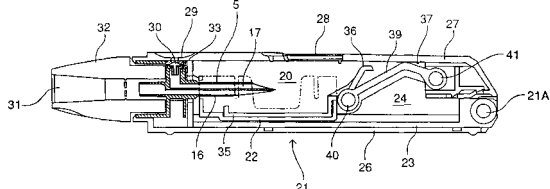
Фиг. 4



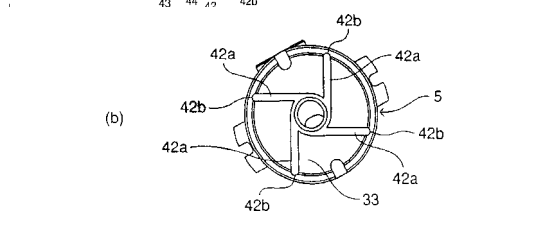
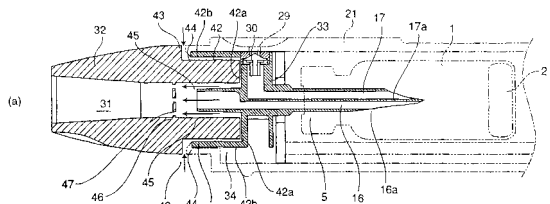
Фиг. 9



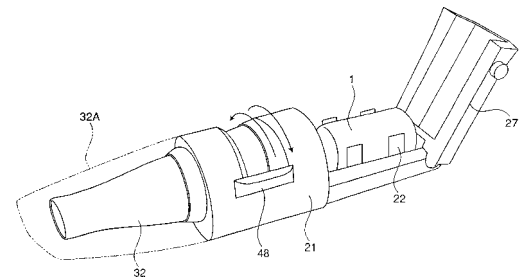
Фиг. 10



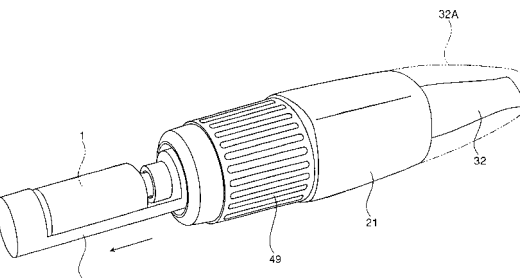
Фиг. 5



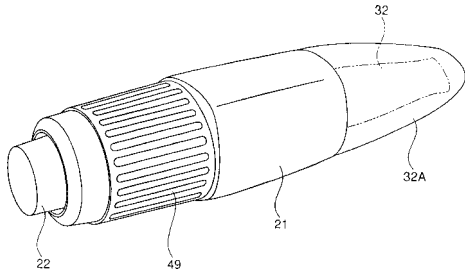
Фиг. 6



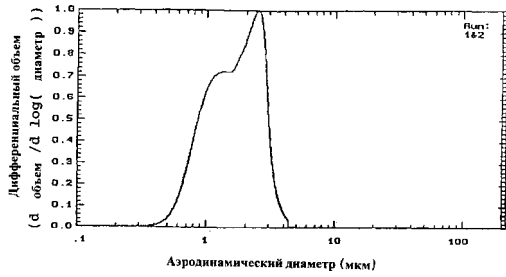
Фиг. 11



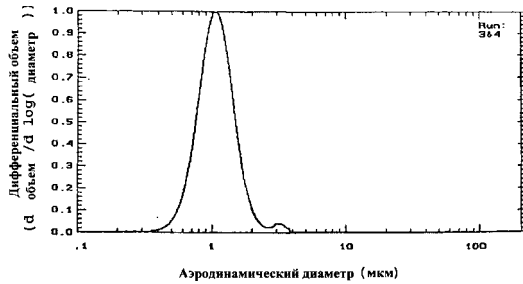
Фиг. 12



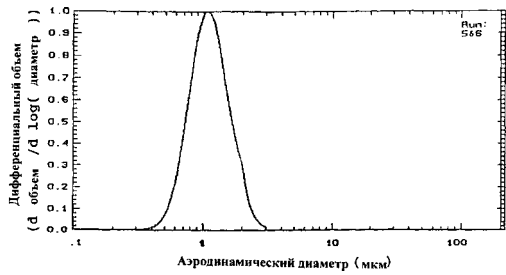
Фиг. 13



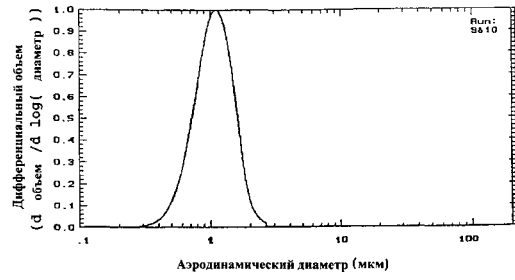
Фиг. 14



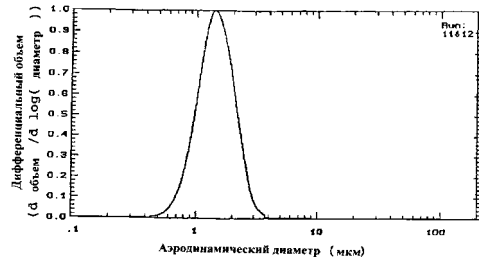
Фиг. 15



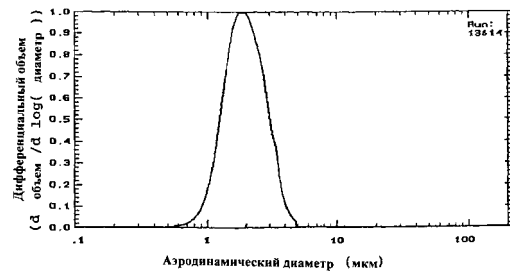
Фиг. 16



Фиг. 17



Фиг. 18



Фиг. 19

