



HU000026045T2

(19) **HU****MAGYARORSZÁG**
Szellemi Tulajdon Nemzeti Hivatala(11) Lajstromszám: **E 026 045**(13) **T2****EURÓPAI SZABADALOM**
SZÖVEGÉNEK FORDÍTÁSA(21) Magyar ügyszám: **E 06 807435**(22) A bejelentés napja: **2006. 10. 20.**(51) Int. Cl.: **A61K 9/72** (2006.01)**A61K 45/06** (2006.01)

(96) Az európai bejelentés bejelentési száma:

EP 20060807435

(86) A nemzetközi (PCT) bejelentési szám:

PCT/EP 06/067619

(97) Az európai bejelentés közzétételi adatai:

EP 1937229 A2 **2007. 04. 26.**

(87) A nemzetközi közzétételi szám:

WO 07045689

(97) Az európai szabadalom megadásának meghirdetési adatai:

EP 1937229 B1 **2015. 03. 11.**

(30) Elsőbbségi adatok:

MI20051999 **2005. 10. 21.** **IT**

(73) Jogosult(ak):

Eratech S.r.l., 20122 Milano (IT)

(72) Feltaláló(k):

ENEZIANI, Cristina, I-29010 Sarmato (pc) (IT)**CAPONETTI, Giovanni, I-29100 Piacenza (IT)****MAGGI, Loretta, I-29100 Piacenza (IT)****ZANELLOTTI, Laura, I-29100 Piacenza (IT)**

(74) Képviselő:

**dr. Fehérvári Flóra, DANUBIA Szabadalmi és
Jogi Iroda Kft., Budapest**(54) **Inhalálásra alkalmas gyógyszerkészítmények száraz porok, oldatok vagy szuszpenziók formájában**

Az európai szabadalom ellen, megadásának az Európai Szabadalmi Közlönyben való meghirdetésétől számított kilenc hónapon belül, felszólalást lehet benyújtani az Európai Szabadalmi Hivatalnál. (Európai Szabadalmi Egyezmény 99. cikk(1))

A fordítást a szabadalmas az 1995. évi XXXIII. törvény 84/H. §-a szerint nyújtotta be. A fordítás tartalmi helyességét a Szellemi Tulajdon Nemzeti Hivatala nem vizsgálta.

INHALÁLÁSRA ALKALMAS GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK SZÁRAZ POROK, OLDATOK VAGY SZUSZPENZIÓK FORMÁJÁBAN

A jelen találmány inhalálásra alkalmas száraz por formájú gyógyszerkészítményekre vonatkozik, amelyek önmagukban vagy egy folyékony közegben történő diszpergálás után inhalálással adhatók be, egy porlasztó alkalmazásával, amely gyógyszerkészítmények stabilak és nagy hatásfokkal juttathatók be vagy lélegezhetőek be.

Az aeroszolokkal végzett inhalációs kezelést hatóanyagoknak a légutakba, továbbá a nyálkahártya, a légcső és a hörgők területére történő bejuttatására használják. Az "aeroszol" kifejezés jelentése gázok által, általában levegő által a kezelés helyére szállított finom részecskékből álló porlasztott folyékony preparátum. Amikor a kezelés helye a tüdő alveolusok és a kihörgők, a hatóanyagot 5 µm közepes átmérőjűnél kisebb cseppecskékké vagy részecskékké kell diszpergálni. Amikor a cél a garat területe, megfelelőbbek a durvább részecskék.

Ilyen kezelések alkalmazhatók a következő állapotokban: hörgőgörcs, alacsony teljesítmény, nyálkahártya ödéma, tüdőfertőzések és hasonló. Manapság a hatóanyagoknak a tüdő alsóbb szakaszaiba történő beadását inhalációs eszközökkel oldják meg, ilyenek a következők:

- porlasztók, amelyekben a hatóanyag oldott vagy szuszpenzióban diszpergált formában van, és a tüdőbe finom porlasztott részecskék formájában juttatják be;
- száraz por inhalátorok, amelyek az eszközbe betöltött hatóanyagot száraz mikronizált részecskék formájában képesek bejuttatni vagy
- nyomás alatt működő inhalátorok, amelyek esetén a hatóanyag – ismét kisméretű oldat- vagy szuszpenzió-cseppecskék formájában – a nyomás alatt működő eszközből levegőn gyorsan expandáló inert gázzal juttathatók be a tüdő alsóbb szakaszaiba.

Mindegyik esetben technológiai problémát jelent hatásos és hatékony termékek kifejlesztése, amely probléma korlátozza a hatóanyagok inhalátor alkalmazásával történő bejuttatását.

Klinikai szempontból az ideális inhalációs terméket különböző beadási módokon kell beadni betegnek, mivel a vázolt inhalátorok általában különböző betegeknél és különböző beadási feltételek között használhatók. A porlasztókat általában főleg idősebb vagy gyermekkorú betegek használják, míg a száraz porok vagy nyomás alatt működő inhalátorok megfelelőbbek felnőtteknek. A porlasztók alkalmazását azonban mégis hatásosnak tekintik, mivel a beteg a hatóanyagot nyugodt körülmények között, azaz az inhalációs hatás erőltetése nélkül lélegzi be, amelyre akkor van szükség, amikor port inhalálnak. Ezzel szemben nyomás alatt működő inhalátor esetén a légzést össze kell hangolni az eszköz aktiválásával, ezzel biztosítva, hogy a bejutó részecskék ne ütközzenek a torok alsó részébe, hanem elérjék a tüdő mélyebb részeit.

Ezek miatt az említett három eszköztípusba betöltött inhalálásra alkalmas formulák alapvetően eltérnek egymástól.

A porlasztókban alkalmazható formulák alapvetően oldatok vagy szuszpenziók, amelyek kötőanyagként sókat, felületaktív anyagokat és tartósítószerket tartalmaznak, amelyek szuszpenzió esetén biztosítják a termék izotonicitását, a homogén részecskeméret eloszlást és a mikroba szennyeződésekkel szembeni tartósítást.

A nyomás alatt működő inhalátorokban alkalmazható formulák általában felületaktív anyagokat, hajtógázokat és társoldószerket tartalmaznak. A száraz inhalátorokban alkalmazható formulákban a kötőanyagok lényegében különböző részecskeméretű laktózból állnak, amelyet hígítószerként használnak.

Ezen összetételbeli korlátozások behatárolják az inhalálásra alkalmas termékek ipari fejlesztését, és a szteroidok mellett, amelyek alapvetően az összes inhalálásra alkalmas formában léteznek, a hörgőtágítók és antikolinerg hatóanyagok bizonyos formákban nincsenek kereskedelmi forgalomban. Ennek az összetételbeli korlátozásnak különös jelentősége van, mivel a jelenlegi légúti terápiáknál a különböző fajta hatóanyagok kombinált alkalmazása képviseli a jelenlegi leghatékonyabb technikát. Mostanáig azonban csak két kortikoszteroid-hörgőtágító kombináció és csak egy inhalálásra alkalmas por forma előállítását tudták megvalósítani.

A porlasztott formulák esetén a különböző kiszerelt termékek kombinálását, amelyek néha nem kompatibilisak egymással, a beteg végzi azok felhasználáskor való összekeverésével.

A kezelés szempontjából a beteg tehát korlátozva van, és nem tudja ugyanazt a hatóanyagot különböző élethelyzetekben, például otthon, munkában, utazás közben vagy vészhelyzetben bevenni. Ezért előfordulhat, hogy a betegnek a különböző helyzetekben különböző aktív alkotórészeket tartalmazó különböző termékeket kell használnia.

Az inhalálásra alkalmas termékek kifejlesztésénél felmerülő problémák között a legfontosabb a légköri anyagokkal szembeni kémiai stabilitás, mivel az inhalálásra alkalmas formula gyorsan degradálódhat, aminek következtében a benne lévő termék tárolási élettartama lerövidül.

Az inhalálásra alkalmas termékek stabilitása különösen fontos, mivel azokat a tüdő mélyebb részeibe kell beadni, miközben meg kell őrizniük fizikai jellemzőiket, amelyek elősegítik, hogy a részecskék vagy cseppecskék teljes mennyisége az alsóbb szakaszokban rakódjon le.

Azt is figyelembe kell venni, hogy az inhalálással történő beadásra jelenleg engedélyezett, a tüdőszövetre nézve nem toxikus kötőanyagok száma rendkívül korlátozott.

A szakirodalomban vannak példák olyan száraz inhalációs porokra, amelyek kis sűrűségük miatt levegőn nagy diszpergálhatósággal rendelkeznek.

Ezeket a porokat általában magas foszfolipid tartalommal, különösen dipalmitoil-foszfátidilkolin (DPPC) tartalommal szerelik ki.

Ilyen típusú porokat ismertettek az US2005/0074498 A1 számú szabadalmi leírásban, amelyek viszonylag kis sűrűségű, belső üreges morfológiájú részecskéket tartalmaztak, ezeket porlasztva szárítással állították elő felületaktív anyagok, például foszfolipidek és egy vívőanyag kombinált alkalmazásával. Leírták, hogy az üreges szerkezet a vívőanyag és a felületaktív foszfolipid pontos kombinációjának eredménye. Foszfolipidek nélkül előállított hasonló morfológiára nem találhatók példák. A foszfolipidek felületaktív anyagként való alkalmazása biztosítja a kapott termék legfontosabb jellemzőit, mindenképp légköri anyagokkal szembeni érzékenységét és stabilitását, amelyet különösen a légnedvesség befolyásol. A szabadalmi szakirodalomban (US 2001/0036481 A1) ezen túlmenően közöltek adatokat a foszfolipid üveges átalakulási hőmérsékletére, amely légnedvesség jelenlétében DPPC-re 41°C, diszteroilfoszfátidilkolinnra (DSPC) 55°C és dipalmitoilfoszfátidiletanolaminnra (DPPE) 63°C, ez a három leginkább kompatibilis foszfolipid tüdőbe történő beadásnál. Ezek a T_g értékek sokkal alacsonyabbak, mint az amorf laktóz jellemző T_g értéke. Ennek megfelelően úgy tűnik, hogy a foszfolipideket tartalmazó, inhalálással beadható porózus részecskék előállítására vonatkozó műszaki megoldás nincs alátámasztva a termék hosszú időtartamú stabilitására vonatkozó megfelelő tudományos értékeléssel.

A fent említett szabadalmi bejelentés emellett, hogy inhalálásra alkalmas száraz por alkalmazására vonatkozik, ugyanezen részecskék hajtógázzal kombinációban inhalátorban való alkalmazását is leírja. Az ilyen

típusú beadást nem lehetne megvalósítani hagyományos porlasztóval, amelynél a részecskék vízben vagy vízes oldatban vannak diszpergálva az anyagok inkompatibilitása miatt és legfőképpen mivel azok hajlamosak felúszni a folyadék felszínére.

Az említett szabadalmi bejelentésekben a „nagy porozitás” vagy „kis sűrűség” elnevezést gyakorlatilag ekvivalensen használták.

Közelebbről, a „sűrűség” kifejezést nem a részecskék abszolút sűrűségére hivatkozva használták, mivel ez hélium-piknométerrel mérve a por és a részecskék részét képező szilárd anyagok sűrűségét adná meg a következő egyenlet szerint:

$$\rho = P/V \text{ (g/cm}^3\text{)}$$

Ehelyett az „sűrűség” kifejezést a részecske „bezárt sűrűségére” vonatkozóan használták, tekintettel ennek gátolt térfogatára, nevezetesen ez a részecske tömegének a részecske „bezárt térfogatára” vonatkoztatott aránya. Tekintettel arra, hogy a bezárt sűrűség mindenegyes részecskére történő meghatározása műszaki nehézségbe ütközik, különösen nem gömb alak esetében, az említett szabadalmi bejelentésekben a por térfogati paramétereire (ezt követően sűrűségére) hivatkoztak, úgy mint töltőtérfogat és tömörített térfogat.

A WO 2005/102283 A1 számú nemzetközi közzétételi iratban száraz por formájú gyógyszerkészítményt ismertetnek, amely egy hidrofób hatóanyagot, egy vagy több vízoldható kötőanyagot és egy vagy több felületaktív anyagot tartalmaz, ahol a részecskékre jellemző, hogy térfogat szerinti közepes átmérőjük (VMD_p) nagyobb mint az említett készítményből vízes közegben szokásos diszpergálási körülmények között előállított szuszpenzió részecskéinek térfogat szerinti közepes átmérője (VMD_s).

A WO 03/0350030 A1 számú nemzetközi közzétételi irat inhalálással történő beadásra alkalmas kit előállítását ismerteti, amely kiterjed egy oldat fagyaszttva történő szárításával előállított hatóanyagot tartalmazó szilárd száraz forma előállítására. A példákban is ismertetett eljárás ipari szempontból jelentős nehézségekkel jár, mindenekelőtt nem garantálható, hogy az idő múlásával a hatóanyag stabilitásának jelentős javulása érhető el. Fagyaszttva történő szárításkor a formulában lévő hatóanyagot egy olyan kötőanyag hálózathoz diszpergálják, amelyre jellemző a nagymértékű porozitás, amely az eljárás folyamán nem módosítható vagy változtatható. Habár az említett porozitás hasznos a szilárd forma gyors oldódásánál, a hatóanyag a légköri anyagok hatásának jobban ki van téve, ami káros a stabilitásra nézve. A konkrét esetben nincs adat a példákban bemutatott fagyaszttva szárított termékek porozitásáról, de a közvetett mérésekkel kapott szakirodalmi adatok a cukrot és felületaktív anyagokat tartalmazó fagyaszttva szárított tabletták látszólagos sűrűségét (töltősűrűsége vonatkozik) $0,05 \text{ g/cm}^3$ és $0,2 \text{ g/cm}^3$ közé állítják be.

Az összes fenti megfontolás fényében előnyös lenne, ha egyetlen ipari eljárásban olyan inhalálásra alkalmas formulát tudnánk előállítani, amely különböző inhalálási utakon használható. Ez akkor volna figyelemre méltó előny, ha az egyik beadási úton a terméket akár önmagában mint port, akár egy porlasztóval folyadékban diszpergálva/oldva esetleg más aktív alkotórészekkel együtt be lehetne adni.

Azonban továbbra is megoldatlan maradna vagy nem lenne megfelelően megoldva az olyan hatóanyagokat tartalmazó inhalálásra alkalmas készítmény kifejlesztésének problémája, amely hatóanyagok stabilak és egy porlasztóval száraz porként vagy oldat vagy szuszpenzió formájában megfelelően bejuttathatók és belélegezhetőek, továbbá amelyek kereskedelmi célokra megfelelő eljárással előállíthatók.

A jelen találmány egyrészt egy inhalálásra alkalmas száraz szilárd gyógyszerkészítményre vonatkozik, amely egy hatóanyagot, egy oldható kötőanyagot, amelynek oldhatósága vízben 5 g/l-nél nagyobb, és egy felületaktív anyagot tartalmaz, amely készítményre jellemzők a következők:

- az említett oldódó kötőanyag leucint tartalmaz, amely 10 tömeg% és kevesebb mint 100 tömeg% közötti mennyiségben van jelen;
- az említett felületaktív anyag és az említett hatóanyag tömegaránya 0,01 és 10 között van;
- az említett por részecskéi legalább 50%-ának részecskemérete (X_{50}) 5 μm alatt van;
- az említett por d_v töltőszűrősége 0,1 g/cm³ és 0,3 g/cm³ között van;
- az említett por d_t tömörített sűrűsége 0,15 g/cm³ és 0,7 g/cm³ között van;
- a d_v/d_t arány 0,2 és 0,65 között van;

Másképpen a találmány egy inhalálásra alkalmas, felhasználáskor elkészített oldatra vagy szuszpenzióra vonatkozik, amelyet úgy állítunk elő, hogy az említett gyógyszerészeti porkészítményt érintkezésbe hozunk megfelelő térfogatú folyadékkal.

A találmány kiterjed egy kitre is, amely egy inhalálással alkalmazható oldatnak vagy szuszpenzióknak felhasználáskor történő előállítására alkalmas, amely megfelelő mennyiségű említett gyógyszerkészítményt és megfelelő térfogatú folyadékot tartalmaz, továbbá amely felhasználható a por további kezelés nélküli közvetlen beadására.

Terápiás megfontolásokból ugyanazon termék mind száraz por, mind porlasztott formában történő alkalmazásának bizonyos előnyei vannak, mivel a beteg szükség esetén használni tudja ugyanazt a terméket, és nem kell más termékeket használnia. További terápiás előny, hogy lehetőség van különböző fajta, folyadékként beadható hatóanyagok kombinálására is, valamint megvalósítható az adott beteg igényeihez igazított kezelés. Száraz por formában történő beadás esetén a preparátumnak megfelelő aerodinamikai tulajdonságokkal kell rendelkeznie ahhoz, hogy a beteg a terméket minimális erőfeszítéssel belélegezve gyorsan aeroszollá tudja alakítani.

Folyadék formában történő beadás esetén ugyanezen preparátum porának gyorsan diszpergálhatónak lennie, hogy a hatóanyag nagyon rövid idő alatt és beteg erőfeszítése nélkül mikroszuspenzióvá vagy oldattá alakítható legyen. A száraz formulának már tartalmaznia kell azokat a kötőanyagokat, amelyek biztosítják a termék hatásos és teljes mennyiségben történő porlasztását és amelyek bármilyen fajta porlasztóval kompatibilisek. Az inhalációs porokkal foglalkozó szakirodalom nem zárja annak lehetőségét, hogy bizonyos esetekben bizonyos részecskék a porlasztásra alkalmas vizes közegben diszpergálódnak, de ennél a megoldásnál valószínűleg jelzik, hogy a folyadékba már előzőleg olyan lehetséges kötőanyagokat vettek be, amelyek biztosítják a termék hatékony porlasztását. Ezzel szemben ideális esetben a diszpergálási fázis nem foglalja magában a folyadék olyan lényegi módosítását, ami lehetővé teszi a különböző fajta porlasztókkal történő porlasztást. A formula kötőanyagokként – a kezdetektől – tartalmaz olyan anyagokat, amelyek elősegítik az összes fajta porlasztóval történő porlasztást, ezáltal optimalizálva az idő során beadott hatóanyag mennyiségét és a porlasztott termék aerodinamikai tulajdonságait, emellett a részecskék diszpergálását és stabilizálását.

Ami a stabilitást illeti, a hatóanyag valójában kötőanyagok mátrixában van rögzítve, ami egyidejűleg biztosítja a műveletek során a száraz állapotú termék stabilitását, valamint tárolási élettartamát, mivel a termék nem tapad össze szabályozott hőmérséklet- és légnedvesség viszonyok között.

A találmány kiterjed továbbá egy dózis kltre, amely alkalmas egy hatóanyag por formában történő beadására, ha a betegnek erre van szüksége, vagy adott esetben beadható vizes diszperzióként, amely könnyen átvihető egy porlasztó ampullába. A klt előnyösen egy olyan bejuttató eszközt tartalmaz, amelyben a szükséges komponensek kiadagolt mennyiségekben egymástól elválasztva vannak jelen, és csak alkalmazásuk előtt kerülnek érintkezésbe.

A találmány szerinti száraz állapotú por előállítása előnyösen porlasztva szárítással történik laktóz vizes oldatából és egy olyan felületaktív anyagból kiindulva, amelyben a hatóanyag oldva vagy diszpergálva van, így szuszpenziót vagy emulziót állítunk elő.

Az előnyös morfológia egy belül üreges részecske, amellyel csökkent töltőssűrűség érhető el.

Ezzel a megoldással javítható az inhalátorral történő beadás két alapvető szempontja. Por formában történő beadás esetén a kisebb sűrűség a por gyors aeroszollá alakítását segíti elő, mivel az ilyen részecskék kisebb aerodinamikai átmérővel rendelkeznek. A por feloldása után végzett beadásnál az üreges morfológia biztosítja a por mátrix gyors oldódását, ennek következtében a hatóanyag oldatban vagy porlasztott szuszpenzióban történő felszabadítását.

Ezzel a porral tehát olyan részecske eloszlás biztosítható, ahol a részecskék legalább 50 %-ának mérete (X_{50}) 5 μm alatt van, és a folyadékkal érintkező felszín is nő, por formában történő beadás esetén pedig optimalizálható a tüdő mélyebb részein való lerakódás. A találmány szerinti szilárd száraz gyógyszerkészítmény felhasználáskor történő diszpergálásával olyan, vizes közegben stabil hatóanyagoldat/suszpenzió állítható elő, amely oldat vagy szuszpenzió standard dózisának pneumatikus porlasztóval történő bejuttatása többfokozatú folyadék részecskeszámológóban (Multi Stage Liquid Impinger) 30 lpm értéken 5 perc alatt legalább 25% lerakódott frakciót tartalmaz az említett többfokozatú folyadék részecskeszámológóban aktív frakcióként (A.F.) kiszámítva, ahogy ezt a későbbiekben bemutatjuk.

A találmány szerinti megoldásban a „hatóanyag” vagy „aktív alkotórész” kifejezés bármilyen olyan anyagra vonatkozik, amelynek kívánt gyógyászati vagy biológiai hatása van.

Inhalálással beadható gyógyászati hatóanyagok például a következők: β_2 agonisták (például salbutamol, terbutaline, clenbuterol, salmeterol, formoterol); szteroidok, mint a glikokortikoszteroidok, előnyösen gyulladásgátló hatóanyagok (például Ciclesonide, Mometasone, Flunisolide, Triamcinolon, Beclomethasone, Budesonide, Fluticasone); antikolinerg hatóanyagok (például ipratropium, tiotropium, oxitropium); leukotrién antagonisták (például zafirlukast, montelukast, pranlukast); xantínok (például aminophylline, theobromine, theophylline); hiszámsejt stabilizátorok (például cromoglicate, nedocromil); leukotrién szintézis inhibitorok (például azelastina, oxatomide ketotifen); nyálkaoldók (például N-acetilcisztein, karbocisztein); antibiotikumok, (például Aminoglikozidok, mint az amikacin, gentamicin, kanamycin, neomycin, netilmicin streptomycin, tobramycin; karbacefemek, mint a loracarbef; karbapenemek, mint az ertapenem, imipenem/cilastatin meropenem; cefalosporinok - első generáció - mint a cefadroxil, cefaxofin, cephalixin; cefalosporinok - második generáció - mint a cefaclor, cefamandole, defoxitin, cefproxil, cefuroxime; cefalosporinok - harmadik generáció - cefixime, cefdinir, ceftaxidime, defotaxime, cefpodoxime, ceftriaxone; cefalosporinok - negyedik generáció - mint a maxipime; glikopeptidek, mint a vancomycin, teicoplanin; makrolidek, mint az azithromycin, clarithromycin, Dirithromycin, Erythromycin, troleandomycin; monobaktám, mint az aztreonam; penicillinek, mint az Amoxicillin, Ampicillin, Azlocillin, Carbenicillin, Cloxacillin, Dicloxacillin, Flucloxacillin, Mezlocillin, Nafcillin, Penicillin, Piperacillin, Ticarcillin; polipeptidek, mint a bacitracin, colistin, polymyxin B;

kinolonok, mint a Ciprofloxacín, Enoxacin, Gatifloxacín, Levofloxacín, Lomefloxacín, Moxifloxacín, Norfloxacín, Ofloxacín, Trovafloxacín; szulfonamidok, mint a Mafenide, Prontosil, Sulfacetamide, Sulfamethizole, Sulfanilimide, Sulfasalazine, Sulfsoxazole, Trimethoprim, Trimethoprim-Sulfamethoxazole Co-trimoxazole (TMP-SMX); Tetraciklinek, mint a Demeclocycline, Doxycycline, Minocycline, Oxytetracycline, Tetracycline; és egyébek, mint a Chloramphenicol, Clindamycin, Ethambutol, Fosfomycin, Furazolidone, Isoniazid, Linezolid, Metronidazole, Nitrofurantoin, Pyrazinamide, Quinupristin/Dalfopristin, Rifampin, Spectinomycin); fájdalomcsillapítók általában, mint az analgetikumok és gyulladásgátló hatóanyagok, beleértve a szteroidokat (például hidrokortizon, kortizon-acetát, prednizon, prednizolon, metilprednizolon, dexametazon, betametazon, triamcinolon, beklometazon, fludrokortizon-acetát, dezoxikortikoszteron-acetát, aldoszteron); és nem-szteroid gyulladásgátló hatóanyagok (például szalicilátok, mint az aspirin, amoxiprin, benorilate, cofine-magnézium-szalicilát, diflunisal, faislamine, metil-szalicilát, szalicil-szalicilát); Arilakánsavak, mint a diclofenac, aceclofenac, acemeticin, etodolac, indometacin, ketorolac, nabumetone, sulindac tolmecin; 2-arilpropionsavak (profenek) mint a ibuprofen, carprofen, fenbufen, fenoprofen, flurbiprofen, ketoprofen, loxoprofen, naproxen, tiaprofensav; N-arilnitrilsavak (fenaminsavak), mint a mefenaminsav, meclofenamsav, tolfenaminsav; pirazolidin-származékok, mint a phenylbutazone, azapropazone, metamizole, oxyphenbutazone; oxikámok, mint a piroxicam, meloxicam, tenoxicam; coxib, mint a celecoxib, etoricoxib lumiracoxib parecoxib rofecoxib (kivonva a kereskedelemről), valdecoxib (kivonva a kereskedelemről); szulfonanilidek, mint a nimesulide; egyébek, mint a licofelone, omega-3 zsírsavak; szív-érrendszeri hatóanyagok, mint a glikozidok (például strophantin, digoxin, digitoxin, proscillaridine A); légúti hatóanyagok; asztmaellenes szerek; hörgőtágítók (adrenergikumok: albuterol, bitolterol, epinephrine, fenoterol, formoterol, isotharine, isoproterenol, metaproterenol, pirbuterol, procaterol, salmeterol, terbutaline); rákellenes szerek (például cyclophosphamide, doxorubicine, vinceristine, methotrexate); alkaloidok (azaz ergot alkaloidok) vagy triptánok, mint a sumatriptan, rizatriptan, naratriptan, zolmitriptan, eletriptan és almotriptan, amelyek migrén ellen használható; cukorbetegséggel és rokon rendellenességekkel szemben használt hatóanyagok (azaz szulfonilkarbamid) (például metformin, chlorpropamide, glibenclamide, gliclazide, glimepiride, tolazamide, acarbose, pioglitazone, nateglinide, sitagliptin); nyugtatók és altatók (például Barbiturátok, mint a secobarbital, pentobarbital, amobarbital, nem kategorizált nyugtatók, mint az eszopiclone, ramelteon, methaqualone, ethchlorvynol, klorál-hidrát, meprobamate, glutethimide, methypylon); pszichikai energizálók; étvágycsökkentők (például amfetamin); ízületi gyulladásellenes szerek (NSAID-k); maláriaellenes hatóanyagok (például kinin, kinidin, meflokin, halofantrin, primakin, klorokin, amodiakin); antiepileptikus hatóanyagok és görcsoldó hatóanyagok, mint a barbiturátok (például Barbexalon, Metarbitál, Metilfenobarbitál, Fenobarbitál, Primidon), szukcinimidek (például Ethosuximide, Mesuximide, Phensuximide), benzodiazepinek, karboxamidok (például Carbamazepine, Oxcarbazepine, Rufinamide) zsírsav-származékok (például Valpromide, Valnoctamide); karbonsavak (például valpronsav, Tiagabine); gaba analógok (például Gabapentin, Pregabalin, Pregabide, Vigabatrin); topiramát, karbamidok (például Phenacetamide, Pheneturide), karbamátok (például emylcamate Felbamate, Meprobamate); pirrolidinek (például Levetiracetam Nefiracetam, Seletiracetam); szulfa hatóanyagok (például Acetazolamide, Ethoxzolamide, Sulfamer, Zonisamide) Beclanode; paraldehyd, kálium-bromid; trombózisellenes hatóanyagok, mint a K vitamin antagonisták (például Acenocoumarol, Dicoumarol, Phenprocoumon, Phenindione, Warfarin); vértelmezke aggregáció inhibitorok (például antithrombin III, Bemiparin, Deltaparin, Danaparoid, Enoxaparin, Heparin, Nadroparin, Parnaparin, Reviparin, Tinzaparin); más vértelmezke aggregáció inhibitorok (például

Abeiximab, Acetilszalícilsav, Aloxiprin, Diltazole, Clopidogrel, Dipyridamole, Epoprostenol, Eptifibatide, Indobufen, Prasugrel, Ticlopidine, Tirofiban, Treprostinil, Trifusal); enzimek (például Alteplase, Ancrod, Anistreplase, fibrinolizin, sztreptokináz, tenektepláz, urokináz); közvetlen trombin inhibitorok (például Argatroban, Bivalirudin, Lepirudin, Melagatran, Ximelagatran); egyéb antirombotikumok (például Dabigatran, Defibrotide, Dermatan-szulfát, Fondaparinux, Rivaroxaban); vérnyomáscsökkentő hatóanyagok, mint a diuretikumok (például Bumetanide, Furosemide, Torsemide, Chlortalidone, Hydrochlorothiazide, Chlorothiazide, Indapamide, metolaxone, Amiloride, Triamterene); antiadrenerg hatóanyagok (például atenolol, metoprolol, oxprenolol, pindolol, propranolol, doxazosin, prazosin, teraxosin, labetalol); kalcium csatorna blokkolók (például Amlodipine, felodipine, isradipine, nifedipine, nimodipine, diltiazem, verapamil); Ace inhibitorok (például captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, perindopril, quinapril, ramipril, benzapril); angiotenzin II receptor antagonisták (például candesartan, irbesartan, losartan, telmisartan, valsartan); aldoszteron antagonisták, mint a spironolaktonek; központiagon ható adrenerg hatóanyagok (például clonidine, guanabenz, methyldopa); I osztályba tartozó antiaritmikus hatóanyagok, amelyek kölcsönhatásba lépnek a nátrium csatornáival (például kinidin, procainamide, disodyramide, lidocaine, mexiletine, tocainide, phenytoin, encainide, flecainide, moricizine, propafenone), II osztályba tartozók, amelyek béta-blokkolók (például esmolol, propranolol, metoprolol); III osztályba tartozók, amelyek befolyásolják a kálium effluxot (például amiodarone, azimilide, bretylium, clorilium, dofetilide, tedisamil, ibutilide, sotalol); IV osztályba tartozók, amelyek befolyásolják az AV csomópontokat (például verapamil, diltiazem); V osztályba tartozók, amelyek mechanizmusa ismeretlen (például adenoide, digoxin); antioxidáns hatóanyagok, mint az A vitamin, C vitamin, E vitamin, Q10 koenzim, melanonin, karotenoid terpenoidok, nem-karotenoid terpenoidok, flavonoid polifenolok; antidepresszánsok (például mirtazapine, trazodone); antipszichotikus hatóanyagok (például fluphenazine, haloperidol, thiotixene, trifluoroperazine, loxapine, perphenazine, clozapine, quetiapine, risperidone, olanzapine); szorongásgátlók (benzodiazepinek, mint a diazepam, clonazepam, alprazolam, temazepam, chlordiazepoxide, flunitrazepam, lorazepam, clorazepam; imidaxopiridinek, mint a zolpidem, alpidem; pirazolopirimidinek, mint a zaleplon); antiemetikus hatóanyagok, mint a szerotonin receptor antagonisták (dolasetron, granisetron, ondansetron), dopamin antagonisták (domperidone, droperidol, haloperidol, chlorpromazine, promethazine, metoclopramide) antihisztaminok (cycizine, diphenhydramin, dimenhydrinate, meclizine, promethazine, hydroxyzine); fertőzésgátlók, antihisztaminok (például mepyramin, antazoline, diphenhydramin, carbinoxamin, doxylamin, clemastine, dimethydrinate, cyclizine, chlorcyclizine, hydroxyzine, meclizine, promethazine, cyproheptadine, azatidine, ketotifen, acrivastine, loratadine, terfenadine, cetirizidine, azelastine, levocabastine, olopatadine, levocetirizine, desloratadine, fexofenadine, cromoglicate nedocromil, thiperamide, impromidine); gombaellenes szerek (például Nystatin, amphotericin B., natamycin, rimocidin, filipin, pimarin, miconazole, ketoconazole, clotrimazole, econazole, mebendazole, bifonazole, oxiconazole, sertaconazole, sulconazole, tioconazole, fluconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole, terbinafine, amorolfine, butenafine, anidulafungin, caspofungin, flucytosine, griseofulvin, fluocinonide) és vírusellenes hatóanyagok, mint a herpeszvírus-ellenes szerek (például Aciclovir, Cidofovir, Docosanol, Fanciclovir, Fomivirsen, Foscarnet, Ganciclovir, Idoxuridine, Penciclovir, Trifluridine, Tromantadine, Valaciclovir, Valganciclovir, Vidarabine); influenzaellenes szerek (Amantadine, Oseltamivir, Peramivir, Rimantadine, Zanamivir); retrovírus-ellenes hatóanyagok (abacavir, didanosine, emtricitabine, lamivudine, stavudine, tenofovir, zalcitabine, zidovudine, adefovir, tenofovir, efavirenz, delavirdine, nevirapine, amprenavir, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir,

nelfinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir); egyéb vírusellenes szerek (Enfuvirtide, Fomivirsen, Iniquimod, Inosine, Interferon, Podophyllotoxin, Ribavirin, Viramidine); neurológiai rendellenességekkel, például Parkinson betegséggel szembeni hatóanyagok (például dopamin agonisták, L-dopa, Carbidopa, benzerazide, bromocriptine, pergolide, pramipexole, ropinipole, apomorphine, lisuride); alkoholizmus (például naltrexone, vivitrol), és egyéb addikció formák kezelésére alkalmas hatóanyagok; merevedési rendellenesség kezelésére alkalmas értágítók (például Sildenafil, vardenafil, tadalafil), izom relaxánsok (például benzodiazepinek, methocarbamol, baclofen, carisoprodol, chlorzoxazone, cyclobenzaprine, dantrolene, metaxalone, orphenadrine, tizanidine); izomösszehúzó; opioidok; stimuláló hatóanyagok (például amfetamin, kokain, koffein, nikotin); trankvillánsok; antibiotikumok, mint a makrolidok; aminoglikozidok; fluorkinolonok és β -laktámok; vakcinák; citokinek; növekedési faktorok; hormonok, beleértve születésszabályozó hatóanyagokat; szimpatomimetikus hatóanyagok (például amfetamin, benzilpiperazin, katinon, klórfentermin, klobenzorex, kokain, ciklopentamin, efedrin, fenfluramin, metilón, metilfenidát, Pemolin, fendimetrazin, fentermin, fenilefrin, propilhexedrin, pszeudoefedrin, szibutramin, szimefrin); diuretikumok; lipid szabályzó szerek; antiandrogén szerek (például bicalutamide, cyproterone, flutamide, nilutamide); parazitaellenes szerek; vérhigítók (például warfarin); neoplasztikus hatóanyagok; antineoplasztikus hatóanyagok (például chlorambucil, chlormethine, cyclophosphamide, melphalan, carmustine, fotemustine, lomustine, karboplatin, busulfan, dacarbazine, procarbazine, ifosfamide, uramustine, mechlorethamin, methotrexate, cladribine, clofarabine, fludarabine, mercaptopurine, fluorouracil, vinblastine, vincristine, daunorubicin, epirubicin, bleomycin, hidroxikarbamid, alemtuzumar, cetuximab, aminolevulinssav, altretamin, amsacrine, anagrelide, pentostatin, tretinoín); hipoglikémiás szerek; natritív és integrátor szerek; növekedés integrátorok; antienterális hatóanyagok; vakcinák; antitestek; diagnózis és radiológiailag átlátszatlan anyagok; vagy a fent említett anyagok keverékei (például szteroidokat és β -agonistákat tartalmazó, asztma kezelésére alkalmas kombinációk).

A fent említett hatóanyagok egy vagy több szerkezeti osztályba tartoznak, ilyenek például a kis molekulák (előnyösen oldhatatlan kis molekulák), peptidek, polipeptidek, fehérjék, poliszacharidok, szteroidok, nukleotidok, oligonukleotidok, polinukleotidok, zsírok, elektrolitok és hasonlóak, de nem korlátozódnak ezekre.

Ezek specifikus példái a β_2 agonisták, mint a salbutamol, salmeterol (például salmeterol-xinafoát), formoterol és formoterol-fumarát, fenoterol, carmeterol, indacaterol, kortikoszteroidok, mint a beclomethasone-dipropionát, budesonide, fluticasone (például fluticasone-dipropionát), mometasone (például mometasone-furoát) és ciclesonide. A peptidek és fehérjék vonatkozásában a jelen találmány kiterjed a szintetikus, rekombináns, natív, glikozilát és nem-glikozilát típusokra, a biológiailag aktív fragmensekre és analógokra.

Olyan hatóanyagok, amelyek esetében a gyors farmakológiai hatás szempontjából különösen előnyös a véráramban történő azonnali felszabadulás, például a migrén, hányinger, álmatlanság, allergiás reakció (beleértve az anafilaktikus reakciókat), neurológiai és pszichiátriai rendellenességek (különösen pánikrohamok és pszichózisok és neurózisok), erektiles rendellenességek, cukorbetegség és rokon betegségek, szívbetegségek, görcsösödő hatóanyagok, hörgőtágítók, fájdalom- és gyulladás-ellenes hatóanyagok. A jelen találmány szerint beadhatók antitestekkel, sejtekkel, korpuszkulákkal és sejtrészekkel készült vakcinák is.

A hatóanyag tartalmazhat két vagy több egyült készített anyagot, például az egyiket bevonva a másikkal, vagy az egyiket diszpergálva egy másik anyag mátrixában vagy két vagy több hatóanyagot összekeverve. Ilyen formulák általában például a kötőanyagokkal bevont hatóanyagok, amelyeknél a kötőanyag funkciója a felszabadulási sebesség módosítása vagy a hatóanyag célba juttatása.

Hatóanyagok asszociátuma esetén a hatóanyagok egyike részben vagy egészben helyettesítheti az oldódó kötőanyagot, ami a hatóanyag mellett a szilárd részecske szerkezeti komponense. Ezek az esetek is a jelen találmány szerinti megoldás részét képezik. Ilyen anyagok például az N-acetilcisztein és a karbocisztein, ezek megfelelő oldhatóságúak, alapvetően kis toxicitásúak és nyálkaoldó hatásúak. Hatóanyagokra vonatkozó további példák a szteroidok és ezek sói, például a budeszolid, tesztoszteron, progeszteron, flunizolid, triamkinolon, beklometazon, betametazon, dexametazon, flutikazon, metilprednizolon, prednizon, hidrokortizon és hasonló; a peptidok, mint a ciklosporin és egyéb vízben oldhatatlan peptidok; a retinoidok, mint a cisz-retinasav, 13-transz-retinasav és egyéb A vitamin és béta-karotin-származékok; a D, E és K vitaminok és egyéb prekursorok és vízben oldhatatlan származékok; a prosztaglandinok, leukotriének és ezek aktivátorai és inhalátorai, például prosztaciklin, prosztaglandin E₁ és E₂, tetrahidrokannabinol, pulmonáris lipid felületaktív anyagok; az olajban oldódó antioxidánsok; a hidrofób antibiotikumok és a kemoterápiás hatóanyagok, például amphotericin B, adriamycin és hasonló.

A találmány szerinti gyógyszerkészítmények oldható kötőanyagai és alkotórészei vízoldhatósága nagyobb mint 5 g/l és gyakran nagyobb mint 100 g/l vagy ennél is nagyobb. Ezeket előnyösen cukrok, sók és aminosavak közül választjuk, és kettős funkciójuk van, minimalizálják az inhalált készítményeknek a folyadékok sejtekből való távozására gyakorolt hatását és stabilizálják a száraz készítményből nyert vizes szuszpenziót. A szilárd száraz formájú készítményben a kötőanyag képezi a szilárd mátrixot is, amelyben a hatóanyag vagy az aktív alkotórész diszpergálva van. A találmány szerinti készítményben használható oldható kötőanyagok például a következők: alitame, aceszulfám-kálium aszpartám, szacharin, nátrium-szacharin, nátrium-ciklamát, szukralóz, trelalóz, xilit, citromsav, borkősav, ciklodextrinek, dextrinek, hidroxietil-cellulóz, zselatin, almasav, maltit, maltodextrin, maltóz, polidextróz, borkősav, nátrium- vagy kálium-bikarbonát, nátrium- vagy kálium-klorid, nátrium- vagy kálium-citrát, foszfolipidek, laktóz, szacharóz, glükóz, fruktóz, mannit, szorbit, természetes aminosavak, alanin, glicin, szerin, cisztein, fenilalanin, tirozin, triptofán, hisztidin, metionin, treonin, valin, izoleucin, leucin, arginin, lizin, aszparaginsav, glutaminsav, aszparagin, glutamin, prolin, ezek sói és ezek lehetséges egyszerű kémiai módosulatai, mint az N-acetilcisztein és a karbocisztein.

Az oldható kötőanyagok közül előnyösek az alkáliföldfém-sók, például a nátrium-klorid vagy a kálium-klorid, és cukrok, például laktóz. Ami a részecskék üreges morfológiáját illeti, a készítmény oldható kötőanyagok, előnyösen cukorszerű laktóz jelenlétét kívánják meg, amelyek az oldószert elpárologtatási szakasz elején a porlasztva szárítás során képesek kialakítani a részecske vázát, ezáltal nagy porozitású részecskéket hozva létre.

A találmány szerinti megoldásban gyógyszerkészítmény felületaktív anyaga a gyógyszerészeti alkalmazású felületaktív anyagok különböző osztályaiból választhatók.

A jelen találmány szerinti alkalmazható megfelelő felületaktív anyagok az összes közepes vagy kis molekulatömeggel jellemzett anyag, amely hidrofób tulajdonságú, szerves oldószerben általában gyorsan oldódik, de gyengén oldódik vagy nem oldódik vízben, vagy hidrofíl (vagy poláros) tulajdonságú, szerves oldószerben gyengén oldódik vagy oldhatatlan, de könnyen oldódik vízben. A felületaktív anyagokat poláros tulajdonságuk szerinti osztályozzák. Ennek megfelelően egy negatívan töltött poláros csoportot tartalmazó felületaktív anyagot anionos felületaktív anyagnak neveznek, míg a kationos felületaktív anyagoknak pozitívan töltött poláros csoportja van. A töltetlen felületaktív anyagokat általában nem-ionosnak nevezik, míg a mind pozitívan, mind negatívan töltött felületaktív anyagot zwitterionosnak nevezik. Anionos felületaktív anyagok például a zsírsavak sói

(szappanként jobban ismertek), a szulfátok, a szulfát-éterek és a foszfát-éterek. A kationos felületaktív anyagok gyakran alapulnak aminos csoportokat tartalmazó poláros csoportokon. A leggyakoribb nem-ionos felületaktív anyagok oligo-(etilén-oxid) csoportokat tartalmazó poláros csoportokon alapulnak. A beíósó felületaktív anyagokra általában jellemző egy kvaterner amin és egy kénsavas csoport vagy karboxilcsoport által képzett poláros csoport.

A jelen bejelentés specifikus példái a következő felületaktív anyagok: benzalkónium-klorid, cetrimid, dokuzát-nátrium, gliceril-monolaurát, szorbitán-észterek, nátrium-lauril-szulfát, poliszorbátok, epesavak.

Előnyösek a nem-ionos felületaktív anyagok, például a poliszorbátok és a polietilén és polioxipropilén blokk kopolimerek, amelyeket "Poloxamerek"-nek is neveznek. A poliszorbátokat a CIPA Nemzetközi Kozmetikai Kötőanyag Szótár szorbit és etilén-oxiddal kondenzált szorbit-anhidrid zsírsav-észterek keverékékként írja le. Különösen előnyösek a "Tween" néven ismert sorozatba tartozó nem-ionos felületaktív anyagok, különösen a kereskedelemben beszerezhető "Tween 80" néven ismert polioxietilénszorbitán-monolaurát felületaktív anyag.

A felületaktív anyag, előnyösen Tween 80 jelenléte a formulákban található elektrosztatikus töltések csökkentéséhez szükséges anélkül, hogy gátolná a por szabadon folyását és a homogén szilárd állapot megőrzését a kristályosodás megkezdődése nélkül.

A jelen találmány szerinti a foszfolipidek nem foglaltatnak benne felületaktív anyagok és kötőanyagok fent említett meghatározásában.

Ahogy már jeleztük, egy cukor, például laktóz alkalmazása jobb eredményt biztosít, mint a foszfolipidek, amelyek ugyanazon technikával alacsonyabb átalakulási hőmérsékletű részecskéket biztosítanak és ezért nedvességre érzékenyebbek.

Ami ezek morfológiáját illeti, a foszfolipidekkel előállított részecskék a választott párolgási paraméterekkel szemben érzékenységet mutatnak, vannak példák az eredeti részecske üreges szerkezetének összeomlásával kapott porózus részecskékre.

A közvetlenül alkalmazás előtt feloldott inhalálásra alkalmas termék esetében az oldódási arány lehetővé teszi, hogy a beteg ugyanazon terméket kevesebb, mint 30 perc alatt oldja, még előnyösebben kevesebb, mint 15 másodperc alatt oldja a szükséges mennyiségű folyadékban.

Ilyen értelemben, még akkor is, ha a laktóz oldhatósága szobahőmérsékleten desztillált vízben 20 g/100 ml, ezen oldhatósági szint csak az oldat hosszú időn át melegítve történő oldásával érhető el. Valójában a laktóz, még ha nagymértékben oldható is, kis oldódási sebességet mutat.

Előnyös, ha a termék vízben való oldása szobahőmérsékleten megy végbe; ezért szükséges a formula oldhatóságát javítani a részecskeméret csökkentésével és az oldódás elősegítésével üreges morfológiával és a formulában felületaktív anyag alkalmazásával.

Az oldódási sebesség tovább javul, ha a túlnyomórészt képező kötőanyag szilárd állapotban amorf.

A találmány szerinti, 0,1 g/cm³ és 0,3 g/cm³ közötti töltéssűrűségű, 5 µm-nél kisebb közepes részecskeméretű belső üreges részecskék oldódási ideje szobahőmérsékleten desztillált vízben kevesebb mint 15 másodperc.

Ipari gyártás szempontjából a gyógyszerészeti terméknek szabályozott reprodukálható eljárással magas kitermeléssel, következetesen kis költséggel kell előállíthatónak lennie. A találmány szerinti inhalálásra alkalmas formula a légnedvességre való érzékenység csökkentése céljából tartalmazhat egy hidrofób anyagot. Ilyen hidrofób anyag előnyösen a leucin, amely könnyebben széteső részecskét alkot.

A por formájú szilárd termékek előállítására a gyógyszeriparban különböző jól kidolgozott technikák vannak.

Ipari előállításnál kétségtelenül előnyös a fagyasztva szárítás, a porlasztva szárítás, amely jelenleg a legköltségesebb szárítási eljárás, mind az alkalmazott berendezés, mind a hozam és előállítási idő szempontjából. Továbbá a fagyasztva szárítással nagymértékben porózus porok képződnek, ami nem kívánatos a jelen találmány szerinti megoldásban.

A találmány szerinti gyógyszerkészítmény tartalmazhat egyéb komponenseket, például pH puffereket és tartósítószerket is, de ezek általában nem szükségesek, mivel a készítményt szilárd száraz állapotban tároljuk, továbbá a megfelelő vizes szuszpenziót közvetlenül felhasználás előtt kell előállítani.

A „szilárd száraz készítmény” kifejezés porra, granulátumra, tablettá formájú készítményre vagy bármilyen más szilárd formára vonatkozik, amelynek nedvességtartalma biztosítja a készítmény időbeli kémiai stabilitását. Pontosabban a „száraz” kifejezés olyan szilárd készítményre vonatkozik, amelynek víztartalma kevesebb, mint 10 tömeg%, rendszerint kevesebb mint 5 tömeg% és előnyösen kevesebb mint 3 tömeg%.

A találmány szerinti száraz szilárd készítményben a felületaktív anyag mennyisége széles tartományban változhat. A felületaktív anyag és a hatóanyag tömegaránya előnyösen 0,01 és 10 közötti.

A találmány szerinti száraz szilárd készítmény részecskemérete X_{50} közepes átmérővel megadva 5 μm -nél kevesebb, előnyösen 4 μm -nél kevesebb, még előnyösebben 1 és 3 μm közötti.

A szilárd száraz készítmény előállítási eljárása a következő műveleteket foglalhatja magában:

- a) előállítunk egy első fázist (A), amelyben egy hatóanyag megfelelő folyékony közegben van;
- b) előállítunk egy második fázist (B), amelyben oldható kötőanyagokat oldunk, továbbá felületaktív anyagokat oldunk vagy diszpergálunk vizes közegben;
- c) az említett (A) és (B) fázisokat összekeverjük, így egy harmadik fázist (C) kapunk, amely homogén folyékony közegből áll;
- d) az említett (C) fázist ellenőrzött körülmények között megszárítjuk, így száraz port kapunk, amelynek közepes részecskemérete 15 μm -nél kisebb;
- e) az említett száraz port összegyűjtjük, és megfelelően tároljuk a szuszpenzió felhasználáskor történő előállításához.

Az (A) fázis lehet a hatóanyag vizes vagy nem vizes közegben készült szuszpenziója vagy a hatóanyag megfelelő oldószerben készült oldata.

Előnyösen oldatot állítunk elő és a szerves oldószert vízoldhatók közül választjuk ki. Ebben az esetben a (C) fázis is a kívánt készítmény összes komponensének oldata.

Ezzel szemben amikor az (A) fázis egy hidrofób hatóanyag vizes közegben készült szuszpenziója, és a (C) fázis is egy vizes közegben készült szuszpenzió, amely az oldható komponenseket, például a kötőanyagokat és a felületaktív anyagokat oldani fogja.

A (d) művelet a folyékony oldó vagy diszpergáló közeg (C) fázisból történő eltávolításából áll, amelynek célja kívánt méretbeli jellemzőkkel rendelkező száraz por előállítása. Ezt a szárítást előnyösen porlasztva szárítással végezzük. A fűvoka jellemzőit és az eljárási paramétereket úgy választjuk meg, hogy a folyékony közeg a (C) oldatból vagy szuszpenzióból kiszáradjon és kívánt részecskeméretű port kapjunk.

Ezután a kapott port önmagában tároljuk vagy tablettában vagy egyéb megfelelő formában kiszereljük. A találmány szerinti száraz készítmény viszonylag nagy részecskeméretű, ami különösen előnyös különböző

okokból. Ahogy korábban már említettük, a durva részecskék kevésbé hajlamosak aggregálódni, mint a finom részecskék. Továbbá a porlasztásos szárítási eljárás hozama magasabb lehet, mint azok a kereskedelemben ismert eljárások, amelyeket megfelelő száraz állapotú inhalációs részecskék előállítására használnak. Végül, a porok összegyűjtése és kezelése könnyebb.

A fent leírt száraz szilárd gyógyszerkészítmény, amely inhalálható önmagában vagy felhasználható a hatóanyag vagy az aktív alkotórész megfelelő térfogatú diszpergáló folyadékban, előnyösen vízben vagy fiziológiás oldatban képzett felhasználáskor készített stabil szuszpenziójának vagy oldatának előállítására.

A jelen találmány kiterjed arra az esetre, amikor a fent ismertetett száraz szilárd gyógyszerkészítményt a hatóanyag vagy az aktív alkotórész megfelelő térfogatú vízben vagy fiziológiás oldatban készült, felhasználáskor készített stabil szuszpenziója vagy oldata előállítására használjuk.

Ahogy ez a szakterületen ismert, a felhasználáskor történő előállítás a preparátum közvetlenül felhasználás előtt végzett előállítása, amely közvetlenül a hatóanyag betegnek történő beadás előtt történő előállítását jelenti. A jelen leírásban a „felhasználáskor történő előállítás” kifejezés olyan előállítást is magában foglal, amelyet a gyógyszerész végez, és a betegnek a készítményt ezen előállítástól számított viszonylag rövid időtartam alatt kell felhasználnia. Általánosabban, a „felhasználáskor történő előállítás” kifejezés minden olyan esetre vonatkozik, amikor az oldatot vagy szuszpenziót nem a gyógyszeriparban közvetlenül állítják elő és nem felhasználás-kész formában hozzák kereskedelmi forgalomba, hanem egy olyan pillanatban van előállítva, amely követi a száraz szilárd készítmény előállítását, és ez általában egy a betegnek történő beadáshoz közeli pillanat.

A felhasználáskor történő előállítás koncepciója magában foglalja az oldat oly módon történő előállítását, ahol a száraz készítményt a folyadékkal a bejuttató eszköz belsejében hozzuk érintkezésbe.

A találmány szerint előállított por beadása a következőkkel végezhető:

- száraz por inhalátor
- porlasztó
- nyomás alá helyezett inhalátor
- nyomás alá nem helyezett inhalátor, lágy-köd típusú.

A találmány szerinti inhalációs por $0,3 \text{ g/cm}^3$ -nél kisebb töltőszűrűségű részecskéket foglal magában. Előnyösen, ez a töltőszűrűség kisebb, mint $0,2 \text{ g/cm}^3$ és részecskemérete olyan, hogy a részecskék legalább 50%-ának közepes átmérője kisebb, mint $5 \text{ }\mu\text{m}$.

Porlasztóval történő beadás esetén a (köötőanyagot és felületaktív anyagot tartalmazó) készítmény nem befolyásolhatja negatívan a termék minőségi és mennyiségi bejuttatását.

Úgy találtuk, hogy a porlasztók különböző működtető mechanizmusok szerint működtethetők.

Ezek a következők:

- pneumatikus porlasztók
- ultrahangos porlasztók
- hálós vagy lágy-köd porlasztók.

A találmány szerinti megoldás ezen porlasztók sokkal hatékonyabb és rugalmasabb alkalmazását biztosítja az alkalmazott formulával.

A kapott eredmények azt mutatják, hogy egy oldható köötőanyag és egy felületaktív anyag kombinálása jobb tulajdonságú formulákat biztosít, mint azok, amelyek csak pufferral vagy csak vízzel készültek.

Rendszerint a hatóanyag sós pufferben vagy hasonló hordozókban készült oldatát használják aeroszol előállítására egy porlasztóban. Egy hagyományos, levegővel működő porlasztó ampulla belsejében van egy kis egység, amely létrehozza az aeroszol cseppecskéket. Az ampulla falai deflektorként működve eltávolítják az aeroszorból a nagy cseppeket. A nagy cseppek a fal mentén lefutnak és visszaesnek csészébe, ezzel távoznak a kis cseppecskék ködéből, amely be tud hatolni a tüdőbe. Az aeroszolt levegő- vagy oxigénáram viszi át a porlasztó szájnyílásán.

A leghatékonyabb porlasztók Bernoulli elmélet szerint működnek és levegő- vagy oxigén-áramot használnak a spray részecskék előállítására. A kifinomultabb porlasztók ultrahangot vagy vibráló piezoelektromos részecskéket használnak a spray részecskék előállítására. Mindkét típus ismert a szakterületen, és ezeket leírták a gyógyszerészeti szakirodalomban.

Mivel az aeroszol spray kifejlesztéséhez az összes porlasztó esetében folyékony közegre van szükség, és mivel a spray-t közvetlenül a tüdőbe kell belegezteni, a víz a legmegfelelőbb használatos közeg. Probléma akkor merül fel, amikor a hatóanyag önmaga nem elegendően stabil vízben ahhoz, hogy a vizes formulának hosszan tartó stabilitást biztosítson.

A már előállított oldat vagy szuszpenzió lehűtésének egyik alternatívája a gyógyszerészeti oldat közvetlenül alkalmazás előtt történő előállítása.

A hatóanyagok pulmonáris beadását egy eszközből egy folyadék vagy száraz részecskeszámlálóba bejutatott formulák jellemzése útján és az FPF (Fine Particle Fraction, azaz finom részecske frakció) meghatározása útján fejlesztették ki, ahol az FPF azon hatóanyag mennyisége, amelynek aerodinamikai átmérője 5 μm -nél kisebb. Ez a paraméter nem nyújt információt az alveolusokban vagy a hörgőkben lerakódott hatóanyag mennyiségéről, miközben ismert, hogy a hörgőtágítók alkalmazása nem jár reális előnnyel, ha azok az alveolusokban rakódnak le.

Ilyen értelemben, ha egy 30 lpm értéken működő többfokozatú folyadék részecskeszámláló 4. és 5. fokozatában való %-os lerakódást vizsgálunk, annak mennyisége, ahol a 4. fokozat = 40% és az 5. fokozat = 20%, egyenértékű annak mennyiségével, ahol a 4. fokozat = 20% és az 5. fokozat = 40%, de a két terméknek két különböző farmakológiai hatása lehet.

Az ilyen különbségek könnyen felismerhetők, ha ugyanazon formulát különböző porlasztókban használjuk. Ezért jelen találmányunkkal új műszaki megközelítést bocsátunk rendelkezésre, amellyel a formula előállítása után optimalizálható egy hatóanyag beadása porlasztó vagy légy-köd eszköz inhalátor alkalmazásával, amely megvalósítható a következő utakon:

- kvantitatív: nagyobb mennyiségű hatóanyag beadása adott idő alatt
- kvalitatív: finom cseppecskék beadása
- a porlasztott cseppecske méretének előzetes definiálása a tüdő célba vétele alapján
- a termék hosszú időtartamú stabilitásának javítása.

A készítmény előállítójának igényei szerinti megfelelő kombinációval lehetővé válik a porlasztótól vagy a terápiától függő kívánt méreteloszlású formulák előállítása.

Ilyen módon elméletileg lehetőségessé válik olyan inhalálásra alkalmas termék előállítása, amely finom részecskeméretű, előnyösen a tüdőben történő lerakódásra, és durvább részecskeméretű a hörgőkben történő

vagy központi lerakódásra, anélkül hogy módosítanunk kellene az eszközi vagy a két különböző inhalálásra alkalmas szemesekhez két különböző porlasztót kellene használnunk.

A szilárd állapotú termék a gyógyszer egy vagy több egységdózisát és megfelelő térfogatú diszpergáló közeget tartalmazhat.

A termék egy másik konfigurációjában a hatóanyag tárolható önmagában szilárd állapotban, és a diszpergálás eszköze tartalmazhatja a poliszacharid és a felületaktív anyag szükséges mennyiségét.

A példákban bemutatott formulákból látható, hogy megfelelő kiszerelés útján optimalizálni lehet a következőket:

- az eszközből beadott hatóanyag mennyiségét
- a porlasztott cseppecskék méretét
- a légúti rendszer lerakódott mennyiségét.

A formula beadható szokásos porlasztóból vagy lágy-köd eszközből. Egy kit, amely a hatóanyag por formában történő beadására alkalmas, ha a beteg ezt igényli, vagy ha lehetséges, a por vizes diszperziójának beadására és egy porlasztó ampullába való könnyű bejuttatására alkalmas, egy a kívánt komponensek kémért mennyiségeit tartalmazó eszközből áll. Az ilyen eszköz egy a 8. ábrán bemutatott üveg vagy műanyag esőből van kialakítva, ahol A-tól E-ig jelöltük a különböző működési helyzeteket. A bejuttató eszköz lényegében a következőkből áll: egy 10 cső, amely két 12, 14 szakaszra van osztva, két gumí vagy műanyag 15, 17 tömítés, amely a cső mentén elcsúsztható, ezzel nyomást gyakorolva egy külső 18 dugattyúra. A 10 cső el van látva egy átkötéssel, amely oldalnézetben megnöveli a 20 csövet magát. A felső 12 szakasz tartalmazza a por állapotú inhalálásra alkalmas formulát, míg a alsó 14 szakasz megfelelő mennyiségű folyadékot tartalmaz, ami a 22 por teljes diszpergálásához elegendő, ez lehet egyetlen vagy több dózis.

A cső teteje egy gyógyszerészeti alkalmazotti közönséges (például alumínium) csomagolóanyaggal van lezárva, amely 26 átlukasztható tömítést képez. Por bejuttatása esetén a 26 tömítést átlukasztjuk egy 30 lyukasztó pálcával ellátott 28 szájnnyílással, amely körülvesz egy a por bejuttatására alkalmas centrális csövet, ahogy ez a 8B ábrán látható. A 9A ábrán a 28 szájnnyílás felemelt helyzetben van ábrázolva, ahol látható, hogy ez egy sor kis 32 nyílással van ellátva a levegő ampullába jutásához. A 9B ábrán a 28 szájnnyílás felülnézetben látható. Folyadék beadása esetén a 18 dugattyút az alsó 17 tömítést felfelé mozgatja, ezáltal a folyadék az átkötésen keresztül átjut a felső szakaszba, ahol összekeveredik a porral és azt feloldja (5C ábra). Ezért finom adagoláshoz a tömítés egy vékonyabb 30 adagoló pálcával van átlukasztva, amely egy 28 szájnnyílásban helyezkedik el, és a dózis bejuttatásához további nyomást alkalmazunk, mint egy fecskendőben (8E ábra). A 10A és 10B ábra a 28 szájnnyílást mutatja rendre emelt helyzetben és fentről készített nézetben.

A porlasztott termék részecskeméretének bemutatása

Annak bemutatására, hogy a kereskedelemben beszerezhető négy különböző működési mechanizmusú hagyományos porlasztóval bejuttatott porlasztott termék, amely porlasztókat rendre a következő M, A, C és N pontban mutatunk be, ahol

M, A: bálóval vagy piezoelektromos eszközzel ellátott porlasztó

C: pneumatikus porlasztó (jet porlasztó)

N: ultrahangos porlasztó,

javított tulajdonságokat mutat a porlasztott termék cseppecske átmérője szempontjából és/vagy a betegbe szokásos bejuttatási idő alatt bejuttatott dózis szempontjából, amely bejuttatási idő 5 percnél kevesebb, 2 ml desztill-

lált vízben diszpergáltunk 40 mg port, amelyet a később bemutatásra kerülő 4. példa szerinti állítottunk elő, ez 240 µg salbutamol dózisnak felel meg, összehasonlítva 2 ml desztillált vízben oldott salbutamol-szulfáttal ekvivalens dózissal.

A szóban forgó két készítmény 2 ml oldatát vittük be a négy porlasztóba, ezeket 5 percig aktiváltuk és megmértük az erő kifejtés nélküli inhalálással bevitt mennyiségeket.

Ugyanezt a formulát megvizsgáltuk úgy, hogy a folyamatos bejuttatás első perce után megmértük a bejuttatott cseppecske méreteloszlását oly módon, hogy az eszközt egy Sympatec Helos fényszóráson alapuló részecskeméret analízátor lézersugara elé helyeztük, amely analízátor RI mérőlencsékkel volt ellátva 0,1-35 µm tartományhoz.

A következő táblázatban mutatott eredményekből látható, hogy a mért paraméterek egyike vagy mindkettő javult a vizsgált porlasztók mindegyikének használata esetén, ami azt mutatja, hogy a formula gyakorlatilag független a porlasztó típusától.

	4. Referenciapélda		Salbutamol-szulfát	
	Bejuttatott dózis (%)	X ₅₀ (µm)	Bejuttatott dózis (%)	X ₅₀ (µm)
M	51,3	5,94	14,1	10,17
A	24,1	5,13	26,1	8,21
C	75,3	7,18	56,7	8,67
N	83,3	6,11	58,5	6,52

A hatóanyag előnyös célba juttatásának bemutatása

5 ismert inhalációs hatóanyag sóoldatával vagy szuszpenziójával elért lerakódásra vonatkozóan kimutatható, hogy módosítani tudjuk az 5 µm-nél kisebb méretű részecskék pulmonáris lerakódását a tüdő mélyebb részein.

A tüdő mélyebb részeit elérni képes szemcsék számának kiszámítása

100 µg l g/cm³ sűrűségű és 2 µm geometrikus átmérőjű monodiszperz gömb alakú részecskékből előállított inhalálásra alkalmas száraz por dózisa esetén a por ezen tömegében jelentésvő részecskék száma (n) a következő egyenlettel számítható ki:

$$(1) \quad n = \frac{m}{DV_i}$$

ahol

D = a por töltőssűrűsége

m = a por tömege

V_i = az egyes szemcsék térfogata

n = részecskék száma.

A fent leírt $2\text{ }\mu\text{m}$ geometrikus átmérőjű részecske esetén a V_i egyedi térfogat a következő egyenlet szerint számítható ki:

$$(2) \quad V_i = \frac{d^3 \pi}{6} = 4.19 \mu\text{m}^3$$

ha

$$m = 100\text{ }\mu\text{g}$$

$$V_i = 4.19\text{ }\mu\text{m}^3$$

$$D = 1\text{ g/cm}^3, \text{ ami } 10^{-6}\text{ }\mu\text{g}/\mu\text{m}^3\text{-rel ekvivalens}$$

n megfelelően $2.38 \cdot 10^7$ részecskének.

A részecskék átmérőjének $2\text{ }\mu\text{m}$ -ról $1\text{ }\mu\text{m}$ -re való csökkenése $0.52\text{ }\mu\text{m}^3$ -nek megfelelő V_i értéket eredményezne, tehát $100\text{ }\mu\text{g}$ esetén a részecskék száma $1.92 \cdot 10^8$ -ra növekszik.

Feltételezve, hogy a $2\text{ }\mu\text{m}$ -es por, amelyre a részecskék becsült elméleti száma n , egy emberi tüdő belélegezhető tartományába van bejuttatva a kereskedelembe beszerezhető szokásos száraz por inhalátorokkal elérhető hatékonysággal összehasonlítható hatékonysággal (körülbelül 20%), az aktuális belélegezhető dózis $n/5$ vagy $4.76 \cdot 10^6$.

Az ezen belélegezhető dózis által lefedett elméleti tüdőfelszín kiszámítható a tüdőbe bejuttatott szemcsék számából és egy a szemcsével ekvivalens átmérőjű gömbnek egy síkra vetített A területből kiindulva. Ebben az esetben

$$(3) \quad A = \frac{\pi}{4} d^2 = 3.14 \mu\text{m}^2$$

Ezt az egyedi A területet kell ezután beszorozni a belélegezhető területre bejuttatott n részecskeszámmal:

$$(4) \quad A_{\text{tot}} = A \times n = 4.76 \cdot 10^6 \times 3.14 = 1.49 \cdot 10^7 \mu\text{m}^2 \approx 0.15\text{ cm}^2$$

A tüdőben ugyanilyen lerakódási hatékonyságot mutató $1\text{ }\mu\text{m}$ -es részecskék által lefedett terület kiszámítására ugyanezen eljárást használva a következőt kapjuk:

$$= 3.84 \cdot 10^7 \times 0.78 = 2.99 \cdot 10^7 \mu\text{m}^2 \approx 0.30\text{ cm}^2$$

Az előzőkhöz képest fele akkora geometrikus átmérőjű kisebb részecskék dózisének frakcionálása körülbelül 8-szorosára növeli a belélegezhető tartományba bejuttatott részecskék számát, de a bevont tüdőterület csak megkétszereződik.

Ha most megvizsgáljuk a hatóanyag és a kötőanyag szokásos technikával, például porlasztva történő száritásával kapott száraz por részecskék esetét, ahol a hatóanyag a teljes részecsketömegnek csak 1 %-át teszi ki, ez azt fogja jelenteni, hogy $100\text{ }\mu\text{g}$ hatóanyag dózist kell bejuttatni 10 mg por dózisban.

Ha $d_g = 2\text{ }\mu\text{m}$ méretű monodiszpergált gömböses részecskéket vizsgálunk, a részecskék n számát az (1) egyenlet szerint számíthatjuk ki, amely egyenlő lesz $2.38 \cdot 10^8$ részecskével és $d_g = 1$ esetén $1.92 \cdot 10^{10}$ részecskével.

Mindkét esetben, ha a lerakódás hatékonysága 20% marad, ugyanezen belélegezhető dózis 100-szor nagyobb felszínt borít be, mint amit az (4) egyenlet szerint fentebb kiszámítottunk.

$$\text{Vagy: } = 4.76 \cdot 10^8 \times 3.14 = 1.49 \cdot 10^9 \mu\text{m}^2 \approx 15\text{ cm}^2$$

$$\text{és } = 3.84 \cdot 10^9 \times 0.78 = 2.99 \cdot 10^9 \mu\text{m}^2 \approx 30\text{ cm}^2$$

A hatóanyag kötőanyag mátrixban való hígítására irányuló műveleteknél 1%-ból kiindulva 0,1% vagy ennél kevesebb beviteléhez, ami a por belélegezhetőségét 20%-ról 50%, sőt 70% elérhető szintekre növeli, 750 cm² lerakódási területet kapunk ($d_g = 1 \mu\text{m}$; 0,1% hatóanyag bevitel; a dózis belélegezhető frakciója 50%). Ez a lerakódási terület kiszámíthatóbb hatást és a terápia jobb szabályozását eredményezi.

Tekintettel arra, hogy a részecske ideális, 1 μm -nél kisebb méretűre történő csökkentését nagyon nehéz megvalósítani, különösen szárazpor részecskék esetén, a hatóanyag kötőanyag mátrixban való diszpergálása megfelelő megközelítést jelent, ami a tüdőben való lerakódást és a részecske-részecske kölcsönhatásokat is optimalizálja. A hatóanyag diszpergálható egy előzőleg megtervezett, kívánatos tulajdonságú kötőanyag mátrixban, amelyben a hatóanyag nem mutat semmilyen potenciálisan negatív hatást.

Arra a meglepő felismerésre jutottunk, hogy a hatóanyagoknak egy olyan kötőanyag mátrixban történő hígítására vonatkozó technológiai megközelítés, amivel inhalálásra alkalmas száraz részecskék állíthatók elő, az inhalálásra alkalmas formulák bizonyos meghatározott típusainál jobban használhatók.

Ha egy 100 μg -os hatóanyag dózist vizsgálunk, ezt ki szerelhetjük 3 különböző technológiai megközelítéssel, amelyek 2 μm elméleti aerodinamikai átmérőjű száraz por részecskéket eredményeznek,

- sűrű részecskék (elméleti sűrűsége körülbelül 1 g/cm³)
- könnyű részecskék (elméleti sűrűsége körülbelül <0,1 g/cm³)
- közepes sűrűségű részecskék (elméleti sűrűsége 0,1 g/cm³ és 1 g/cm³ közötti).

Az alábbi egyenlet a geometrikus átmérő (d_g) és az aerodinamikai átmérő (d_{ae}) között állapít meg összefüggést a részecskék sűrűsége (ρ) alapján,

$$(5) \quad d_{ae} = d_g \times \sqrt{\rho}$$

az alábbi táblázatban bemutatott részecskék tulajdonságai a sűrű, könnyű és közepes száraz részecskékre vonatkozó szemléltető példák.

	Típus	d_g (μm)	d_{ae} (μm)	ρ (g/cm ³)
A	Sűrű	2,0	2,0	1,0
B	Könnyű	10,0	2,0	0,04
C	Közepes	3,0	2,0	0,44

A 0,4 % bemért hatóanyagot tartalmazó készítményből kiindulva, porlasztva azáritással előállított B és C típusú formulák esetében a beadandó por dózis 25 mg-nak felel meg. Ha a por készítmény a fenti táblázatban bemutatott d_g értéknek megfelelő gömb alakú morfológiájú monodiszperz részecskékből áll, kiszámítható a részecskék száma, amelyben a por dózis el van osztva a táblázatban bemutatott sűrűség paraméter alkalmazásával.

	Típus	Por dózisa (mg)	Por térfogata (μm^3)	ρ (g/cm ³)	Részecskék száma
A	Sűrű	0,1	1×10^8	1,0	$2,38 \times 10^7$
B	Könnyű	25,0	$6,25 \times 10^{11}$	0,04	$1,2 \times 10^9$
C	Közepes	25,0	$5,63 \times 10^{10}$	0,44	$4,0 \times 10^9$

Feltételezve, hogy a tüdőben mint célhelyen a megfelelő lerakódási hatékonyság körülbelül 50 %, a célba juttatott részecskék elméleti számát és a lerakódásnak megfelelő felzint a (3) és (4) egyenlet szerint számíthatjuk ki.

	Típus	Célba jutó részecskék száma	Részecske terület (μm^2)	Lerakódás területe (cm ²)
A	Sűrű	$1,19 \times 10^7$	3,14	0,37
B	Könnyű	$6,0 \times 10^8$	15,7	94,2
C	Közepes	$2,0 \times 10^9$	4,71	94,2

A számítás azt mutatja, hogy elméleti értelenben a hatóanyag kötőanyag mátrixban való hígítása előnyös lehet, mivel ez a hatóanyag által elért lerakódási területet növekedéshez vezet.

Azt is érdemes észrevenni, hogy ebben a számításban a közepes és kis sűrűségű száraz porok szimulációja ekvivalens lerakódási terület értékhez vezet, ami azt mutatja, hogy terápiás szempontból a két technológiai megközelítés bármelyike megfelelő.

A tüdőben történő helyi vagy szisztémás kezelésre általában előnyösen alkalmazhatók a hígított, inhalálásra alkalmas formulák.

Fontos észrevenni, hogy helyi kezelés esetén, mint a hörgőtágítókval való kezelés, ezek a hatóanyagok valóban nagy hatásúak, azaz terápiás dózisuk néha nagyon alacsony, néhány mikrogramm nagyságrendű, például formoterol (12 μg egyetlen dózis) vagy carmoterol (1 μg egyetlen dózis) esetében. Ezen hatóanyagokkal a simaizom sejtek által alkotott hörgőtartományt vesszük célba. A szakirodalomban leírták, hogy a β_2 receptorok (a hörgőtágító hatóanyagokkal ezeket vesszük célba) koncentrációja egyetlen simaizom sejten a számítások szerint 30 - 40 000 receptor/sejt nagyságrendű. Világos, hogy ilyen nagyszámú cél nagyon jól elfedi a jelenleg inhalálásra alkalmazott formulák hatástalanságát. A tüdőben való lerakódás a bejuttatott hatóanyag mennyiségben és beborított felszínben kifejezett hatékonyságának növelése a hörgőtágítók hatékonyabb alkalmazását eredményezheti, ahol a hatóanyag dózisok lényegesen alacsonyabbak a jelenlegiekénél.

A hígítás hasonló megközelítése jól használható az alveoláris tartományba történő pulmonáris beadás esetén, akárcsak gyulladásgátló kortikoszteroid esetében vagy szisztémás terápiák esetén. Ebben az esetben a referenciapontot a tüdőben lévő alveolusok száma képviseli, amely a mérések szerint körülbelül 480 millió (274-790 millió tartományban), ami összehasonlítható egy hígított száraz por formula beadásával.

Ha összehasonlítjuk a könnyű és közepes száraz por formulákat mint a tüdőbe történő beadáshoz ideális készítményeket, nagyon fontos szem előtt tartanunk azt a tényt, hogy a két esetben a kissűrűségű száraz porok alkalmazása általában egyetlen dózis inhalátorok, például Aerolizer® vagy Turbospin® alkalmazását igényli.

Aerolizer® esetében az eszközben #3 méretű zselatin kapszulát alkalmaznak, amelynek belső térfogata 0,3 ml.

Hasonló módon Turbospin® esetén az alkalmazott zselatin kapszula #2 méretű, amelynek belső térfogata 0,37 ml.

Általában azt javasolják, hogy az inhalálásra alkalmazott zselatin kapszulák hozzáférhető belső tömegének csak legfeljebb 50%-a legyen kitöltve.

Így a nagyon kis sűrűségű formulák alkalmazása jelentős korlátozó faktor, amikor ez a porok legelőnyösebben $0,05 \text{ g/cm}^3$ -nél kisebb töltőszűrűségeket képviselnek, ahogy ezt Tarara és munkatársai leírták (US 2005/0074498A1).

Ahogy fentebb a könnyű részecske formuláknál példaként bemutattuk, a nagyon könnyű száraz porokból, amelynek töltőszűrűsége $0,04 \text{ g/cm}^3$, csak 6 és $7,4 \text{ mg}$ -ot lehet betölteni #3 és #2 méretű zselatin kapszulákba. Ez súlyos korlátozó faktort jelent, mivel amikor nagy mennyiségű hatóanyagot kell beadni, nem elegendően nagy kapszula töltőtér fogat esetén többszöri beadásra van szükség.

Érdekes módon az előző szakcikk szerzői sosem számították ki inhalációs poraik töltő- és tömörített sűrűségét, hanem az egyikről vagy a másiktól eltekintettek munkájuk során.

Tarara és munkatársai (US 2005/0074498A1) az inhalálásra alkalmas könnyű száraz porok releváns paramétereként a töltőszűrűséget tüntették fel, ahol az előnyös töltőszűrűség $0,1 \text{ g/cm}^3$ -nél kevesebb volt.

Másrészt Edwards és munkatársai (US 5,874,064) aerodinamikai szempontból könnyű poraik fő paramétereiként a tömörített sűrűséget tüntették fel, és ezt $0,4 \text{ g/cm}^3$ értékre állították be.

Pilcer és munkatársai [Pharm. Res. Vol. 23, 5, 931-940 (2006. május)] egy mikronizált hatóanyag folyékony szuszpenziójából kiindulva porlasztással történő szárítással állítottak elő száraz por formulákat, amelyeket lipidekkel vontak be a por szabadon folyóságának és aeroszolizálhatóságának fokozására.

A Pilcer által bemutatott formulák olyan töltőszűrűség (d_p) és tömörített sűrűség (d_t) értékeket mutatnak, amelyek aránya (d_t/d_p) $0,64$ és $0,73$ között van és nincs túl messze a tisztán porlasztva szárított hatóanyag formulájától ($0,76$). Ezzel az előállítási módszerrel belül tömör szerkezetű porokat kaptak, amelyek kompatibilitási tulajdonságai nem jelentősek, ahogy ezt a magas d_t/d_p értékeik jelzik.

Azt találtuk, hogy alternatív módon előállíthatók alacsony részecskeméretű száraz por részecskék ($X_{50} < 5 \mu\text{m}$), ahol d_p értéke $0,1$ - $0,3 \text{ g/cm}^3$ tartományban van, d_t értéke $0,15$ - $0,7 \text{ g/cm}^3$ tartományban van és a d_t/d_p arány $0,2$ - $0,65$ tartományban van, továbbá rendelkeznek azzal a tulajdonsággal, hogy nagy tömegeik kis térfogatokban képesek eloszlni, miközben megőrzik aerodinamikai tulajdonságaikat.

Az ömlesztett por töltőszűrűsége (d_p) az Európai Gyógyszerkönyv (European Pharmacopoeia, Ph. Eur.) szerint meghatározható meg ismert tömegű por térfogatának mérésével, amelyet egy szitán át egy osztással ellátott hengerbe töltünk.

Szintén az Európai Gyógyszerkönyvben írják le, hogy az ömlesztett por tömörített sűrűsége (d_t) egy, a por mintát tartalmazó mérőhenger mechanikus tömörítésével határozható meg. A kezdeti térfogat feljegyzése után a hengert mechanikusan tömörítik, és a térfogatot addig olvassák le, amíg további térfogat változást már nem észlelnek.

A fent leírt meghatározás alapján egyes formulák esetében, amelyekben a hatóanyagot úgy hígítottuk egy kötőanyag mátrixban, mint a porlasztva szárított részecskék esetében, kiszámítható a tüdő mély rézeit elérni képes részecskék száma ($d_{ae} < 5,0 \mu\text{m}$).

Ez a számítás bizonyos faktorok ismeretében lehetséges ezek:

- a részecske átmérője
- a részecske sűrűsége
- a finom részecske frakció.
- a hatóanyag hígítási faktora a porban, amelyet a por tömegének a porban lévő hatóanyag tömegével elosztva kapott aránnyal fejezzük ki.

Azt várhatnánk, hogy a kevesebb, mint 0,1 µg-tól 100 µg-ig terjedő tartományba eső hatóanyag dózisok addig a pontig hígíthatók, ahol a por dózisa 0,5-50 mg tartományban van.

Hasonló módon a 100 µg - 1 mg tartományba eső hatóanyag dózis 1,18-50 mg tartományba eső por dózissá alakítható át.

Egy 1-10 mg tartományba eső hatóanyag dózis 11,8-50 mg tartományba eső por dózissá alakítható át.

Egy 10-100 mg tartományba eső hatóanyag dózis 118-500 mg tartományba eső por dózissá alakítható át.

Egy 100 mg - 1,0 g tartományba eső hatóanyag dózis 1,18-5,0 g tartományba eső por dózissá alakítható át.

Feltételezve, hogy az előállított porok átmérője 0,1-5,0 µm tartományban lesz, a finom részecske frakció (FPF<5,0 µm) a kezdeti dózis 35%-a és 80%-a közötti lesz, továbbá a por tömörített sűrűsége (d_t - a részecske bezárt sűrűségének felel meg) 0,15-0,70 g/cm³ tartományban lesz, az (1) és (2) egyenlet alkalmazásával mind-egyik formulára kiszámítható a por adott dózisában a részecskék száma, valamint ennek FPF-fel történő beszorzásával a finom részecske dózisok tartománya, mégpedig nem csak a lerakódott hatóanyag tömegben kifejezve, mint a szokásos eljárásokkal, hanem a részecskék számában is kifejezve, ahogy ezt az alábbi táblázatban bemutatjuk.

Dózis tartomány	Por dózisa	Hígítási faktor	Részecske-méret (µm)	d_t (g/cm ³)	FPF	Részecskeszám tartomány
<1 µg	0,5 -50 mg	5,000-500,000	0,1-5,0	0,15-0,7	0,35-0,80	$3,8 \times 10^6$ - $5,1 \times 10^{11}$
1-10 µg	0,5 -50 mg	50-50,000	0,1-5,0	0,15-0,7	0,35-0,80	$3,8 \times 10^6$ - $5,1 \times 10^{11}$
10-100 µg	0,5 -50 mg	5-5,000	0,1-5,0	0,15-0,7	0,35-0,80	$3,8 \times 10^6$ - $5,1 \times 10^{11}$
100 µg-1 mg	1,18-50 mg	1,18-500	0,1-5,0	0,15-0,7	0,35-0,80	$9,0 \times 10^8$ - $5,1 \times 10^{11}$
1 mg-10 mg	11,8-50 mg	1,18-50	0,1-5,0	0,15-0,7	0,35-0,80	$9,0 \times 10^7$ - $5,1 \times 10^{11}$
10 mg-100 mg	118-500 mg	1,18-50	0,1-5,0	0,15-0,7	0,35-0,80	$9,0 \times 10^8$ - $5,1 \times 10^{12}$
100 mg-1 g	1,18-5 g	1,18-50	0,1-5,0	0,15-0,7	0,35-0,80	$9,0 \times 10^9$ - $5,1 \times 10^{13}$

A találmányt az alábbiakban a következő nem korlátozó értelmű példákra hivatkozva szemléltetjük.

PÉLDÁK**A SZILÁRD SZÁRAZ KÉSZÍTMÉNY ELŐÁLLÍTÁSA**

1. Táblázat: Összetétel

Példa	Összetétel	Felületaktív anyag/hatóanyag	X ₅₀ (µm)	Töltőszűrűség d _b (g/cm ³)	Tömörített sűrűség d _t (g/cm ³)	d _b /d _t
1. Referen- cia	Budesonide 1,0%	1,90	2,51	0,16	0,26	0,61
	Formoterol-fumarát 0,05%					
	Laktóz 96,95%					
	Tween 80 2%					
2. Referen- cia	Budesonide 1,0%	1,90	2,45	0,15	0,25	0,60
	Formoterol-fumarát 0,05%					
	Laktóz 96,95%					
	Tween 80 2%					
3. Referen- cia	Salbutamol-szulfát 0,3%	2,33	2,41	0,10	0,17	0,59
	Laktóz 99,0%					
	Tween 80 0,7%					
4. Referen- cia	Salbutamol-szulfát 0,6%	2,33	4,20	0,13	0,25	0,52
	Laktóz 98,0%					
	Tween 80 1,4%					
5. Referen- cia	Formoterol-fumarát 0,03%	2,33	2,64	0,18	0,28	0,64
	Tween 80 0,07%					
	Laktóz 99,9%					
6. Referen- cia	BDP 0,5%	2,40	2,70	0,11	0,24	0,45
	Tween 20 1,0%					
	Span 20 0,2%					
	NaCl 11,25%					
	Laktóz 87,05%					

Példa	Összetétel	Felületaktív anyag/hatóanyag	X_{50} (μm)	Töltőszűrűség d_p (g/cm^3)	Tömörített sűrűség d_t (g/cm^3)	d_p/d_t
7. Referen- cia	Budesonide 1,0%	2,0	2,89	0,19	0,30	0,64
	Tween 80 2,0%					
	Laktóz 97,0%					
8. Referen- cia	Budesonide 1,0%	0,57	2,50	0,19	0,31	0,61
	Salbutamol-szulfát 2,5%					
	Tween 80 2,0%					
	Laktóz 94,5%					
9. Referen- cia	BDP 0,5%	0,70	2,91	0,10	0,23	0,43
	Salbutamol-szulfát 1,2%					
	Tween 20 1,0%					
	Span 20 0,2%					
	NaCl 11,25%					
	Laktóz 85,85%					
10. Referen- cia	Salbutamol-szulfát 2,5%	0,80	2,89	0,14	0,24	0,58
	Tween 80 2,0%					
	Laktóz 95,5%					
11. Referen- cia	Ceftazidime 48,1%	0,20	3,37	0,20	0,66	0,30
	Tween 80 9,6%					
	Laktóz 42,3%					
12. Referen- cia	BDP 0,5%	2,40	3,53	0,12	0,23	0,52
	Tween 20 1,0%					
	Span 20 0,2%					
	NaCl 11,25%					
	Laktóz 87,05%					
13. Referen- cia	Budesonide 1,0%	2	2,97	0,15	0,25	0,60
	Tween 80 2,0%					
	Laktóz 97,0%					

Példa	Összetétel	Felületaktív anyag/hatóanyag	X_{20} (μm)	Töltőszűrűség d_p (g/cm ³)	Tömörített sűrűség d_t (g/cm ³)	d_p/d_t
14. Referencia	Budesonide 1,0%	2	3,96	0,12	0,25	0,46
	Tween 80 2,0%					
	Maltodextrin 97,0%					
15.	Budesonide 2,0%	0,25	2,48	0,12	0,23	0,52
	Tween 80 0,5%					
	L-Leucin 10%					
	Laktóz 87,5%					
16.	Budesonide 1,0%	0,50	2,39	0,14	0,27	0,52
	Tween 80 0,5%					
	L-Leucin 10%					
	Laktóz 88,5%					
17.	Formoterol-fumarát 0,08%	6,25	2,44	0,16	0,43	0,37
	Tween 30 0,5%					
	L-Leucin 15%					
	Laktóz 84,42%					
18.	Formoterol-fumarát 0,08%	6,25	2,64	0,10	0,24	0,43
	Tween 80 0,5%					
	L-Leucin 30%					
	Laktóz 69,42%					
19.	Inszulin 10%	0,05	3,23	0,18	0,56	0,32
	Tween 80 0,5%					
	L-Leucin 10%					
	Laktóz 79,5%					
20.	Inszulin 3,5%	0,143	2,32	0,20	0,58	0,34
	Tween 80 0,5%					
	L-Leucin 10%					
	Laktóz 86%					

Példa	Összetétel	Felületaktív anyag/hatóanyag	X_{50} (μm)	Töltőszűrűség d_p (g/cm^3)	Tömörített szűrűség d_t (g/cm^3)	d_p/d_t
21.	Ceftazidime 50%	0,01	2,96	0,32	0,75	0,43
	Tween 80 0,5%					
	L-Leucin 15%					
	Laktóz 34,5%					
22.	Colistine 40%	0,01	2,98	0,15	0,42	0,36
	Tween 80 0,4%					
	L-Leucin 15%					
	Laktóz 44,6%					
23.	Ceftazidime 40%	0,01	2,96	0,22	0,70	0,31
	Tween 80 0,4%					
	L-Leucin 30%					
	Laktóz 29,6%					
24.	Ceftazidime 20%	0,025	2,41	0,21	0,62	0,34
	Tween 80 0,5%					
	L-Leucin 15%					
	Laktóz 64,5%					
25.	Ceftazidime 79,2%	0,01	2,90	0,26	0,67	0,39
	L-Leucin 20,0%					
	Tween 80 0,8%					
26.	Ceftazidime 84,1%	0,01	3,37	0,29	0,70	0,41
	L-Leucin 15,0%					
	Tween 80 0,9%					

A 14., 18., 21., 22., 24., 25. és 26. példák szerinti összetételeket morfológiával jellemeztük. Ezek lényegében gömb alakú részecskékből készültek és belül üreges morfológiájúak, ahogy ezt az 1-7. ábrán bemutatjuk, amely képeken a száraz porok különböző nagyításban láthatók.

2. Táblázat: előállítás

Példa	Hatóanyag	Összetétel (g)	Előállítási eljárás	Műveleti körülmények
1. Referencia	Budesonide Formoterol- -fumarát	Budesonide 0,75	Porlasztva szárítás	Oldószer: víz/etanol 70/30
		Formoterol-fumarát 0,0375		Szilárd anyag konc.: 5 vegyes%
		Laktóz 72,71		Porlasztás hőmérséklete: 120°C
		Tween 80 1,5		Betáplálási áram: 3 ml/min
				Fúvóka átmérő: 0,5 mm
				Száritott térfogat: 1500 ml
2. Referencia	Budesonide Formoterol- -fumarát	Budesonide 0,25	Porlasztva szárítás	Oldószer: víz/etanol 70/30
		Formoterol-fumarát 0,0125		Szilárd anyag konc.: 5 vegyes%
		Laktóz 24,24		Porlasztás hőmérséklete: 120°C
		Tween 80 0,5		Betáplálási áram: 3 ml/min
				Fúvóka átmérő: 0,5 mm
				Száritott térfogat: 500 ml
3. Referencia	Salbutamol- -szulfát	Salbutamol-szulfát 0,075	Porlasztva szárítás	Oldószer: víz
		Laktóz 24,75		Szilárd anyag konc.: 5 vegyes%
		Tween 80 0,175		Porlasztás hőmérséklete: 130°C
				Betáplálási áram: 3 ml/min
				Fúvóka átmérő: 0,5
				Száritott térfogat: 500 ml
4. Referencia	Salbutamol- -szulfát	Salbutamol-szulfát 0,15	Porlasztva szárítás	Oldószer: víz
		Laktóz 24,5		Szilárd anyag konc.: 5 vegyes%
		Tween 80 0,35		Porlasztás hőmérséklete: 130°C
				Betáplálási áram: 3 ml/min
				Fúvóka átmérő: 0,5
				Száritott térfogat: 500 ml

Példa	Hatóanyag	Összetétel (g)	Előállítási eljárás	Műveleti körülmények
5. Referencia	Formoterol-fumarát	Formoterol-fumarát 0,015	Porlasztva szárítás	Oldószer: víz/etanol 70/30
		Laktóz 49,95		Szilárd anyag konc.: 5 vegyes%
		Tween 80 0,035		Porlasztás hőmérséklete: 120°C
				Betáplálási áram: 3 ml /min
				Fúvóka átmérő: 0,5 mm
				Száritott térfogat: 1000 ml
6. Referencia	BDP	BDP 0,05	Porlasztva szárítás	Oldószer: víz/etanol 30/70
		Laktóz 8,705		Szilárd anyag konc.: 1 vegyes%
		NaCl 1,125		Porlasztás hőmérséklete: 130°C
		Tween 20 0,1		Betáplálási áram: 5 ml/min
		Span 20 0,02		Fúvóka átmérő: 0,5
				Száritott térfogat: 1000 ml
7. Referencia	Budesonide	Budesonide 0,5	Porlasztva szárítás	Oldószer: víz/etanol 70/30
		Laktóz 48,5		Szilárd anyag konc.: 5 vegyes%
		Tween 80 1		Porlasztás hőmérséklete: 120°C
				Betáplálási áram: 3 ml /min
				Fúvóka átmérő: 0,5 mm
				Száritott térfogat: 1000 ml
8. Referencia	Budesonide Salbutamol-szulfát	Budesonide 0,5	Porlasztva szárítás	Oldószer: víz/etanol 70/30
		Salbutamol-szulfát 1,25		Szilárd anyag konc.: 5 vegyes%
		Laktóz 47,25		Porlasztás hőmérséklete: 120°C
		Tween 80 1		Betáplálási áram: 3 ml /min
				Fúvóka átmérő: 0,5 mm
				Száritott térfogat: 1000 ml

Példa	Hatóanyag	Összetétel (g)	Előállítási eljárás	Műveleti körülmények
9. Referencia	BDP Salbutamol-szulfát	BDP 0,05	Porlasztva szárítás	Oldószer: víz/etanol 30/70
		Salbutamol-szulfát 0,12		Szilárd anyag konc.: 1 vegyes%
		Laktóz 8,585		Porlasztás hőmérséklete: 130°C
		NaCl 1,125		Betáplálási áram: 5 ml/min
		Tween 20 0,1		Fúvóka átmérő: 0,5
		Span 20 0,02		Szártott térfogat: 1000 ml
10. Referencia	Salbutamol-szulfát	Salbutamol-szulfát 0,625	Porlasztva szárítás	Oldószer: víz/etanol 70/30
		Laktóz 23,875		Szilárd anyag konc.: 5 vegyes%
		Tween 80 0,5		Porlasztás hőmérséklete: 130°C
				Betáplálási áram: 3 ml/min
11. Referencia	Ceftazidime	Ceftazidime 2,405	Porlasztva szárítás	Fúvóka átmérő: 0,5 mm
		Laktóz 2,115		Szártott térfogat: 500 ml
		Tween 80 0,48		Oldószer: víz
				Szilárd anyag konc.: 1 vegyes%
				Porlasztás hőmérséklete: 130°C
12. Referencia	BDP	BDP 0,05	Porlasztva szárítás	Betáplálási áram: 3 ml/min
		Span 20 0,02		Fúvóka átmérő: 1 mm
		Tween 20 0,1		Szártott térfogat: 500 ml
		NaCl 1,125		Oldószer: víz/etanol 30/70
		Laktóz 8,705		Szilárd anyag konc.: 1 vegyes%
				Porlasztás hőmérséklete: 130°C
				Betáplálási áram: 4ml/min
				Nozze diameter: 0,5 mm
				Szártott térfogat: 1000 ml

Példa	Hatóanyag	Összetétel (g)	Előállítási eljárás	Műveleti körülmények
13. Referencia	Budesonide	Budesonide 0,25	Porlasztva szárítás	Oldószer: víz/etanol 70/30
		Tween 80 0,5		Szilárd anyag konc.: 5%
		Laktóz 24,25		Porlasztás hőmérséklete: 130°C
				Betáplálási áram: 3 ml/min
				Fúvóka átmérő: 0,5 mm
14. Referencia	Budesonide	Budesonide 0,25	Porlasztva szárítás	Szilárd anyag konc.: 5%
		Tween 80 0,5		Porlasztás hőmérséklete: 130°C
		Maltodextrin 24,25		Betáplálási áram: 3 ml/min
				Fúvóka átmérő: 0,5 mm
				Száritott térfogat: 500 ml
15.	Budesonide	Budesonide 0,3	Porlasztva szárítás	Oldószer: víz/etanol 70/30
		Tween 80 0,075		Szilárd anyag konc.: 5%
		L-Leucin 1,5		Porlasztás hőmérséklete: 130°C
		Laktóz 13,125		Betáplálási áram: 3 ml/min
				Fúvóka átmérő: 0,5 mm
16.	Budesonide	Budesonide 0,15	Porlasztva szárítás	Szilárd anyag konc.: 5%
		Tween 80 0,075		Porlasztás hőmérséklete: 130°C
		L-Leucin 1, 5		Betáplálási áram: 3 ml/min
		Laktóz 13,275		Fúvóka átmérő: 0,5 mm
				Száritott térfogat: 300 ml

Példa	Hatóanyag	Összetétel (g)	Előállítási eljárás	Műveleti körülmények
17.	Formoterol	Formoterol-fum. 0,012	Porlasztva szárítás	Oldószer: víz/etanol 80/20
		Tween 80 0,075		Szilárd anyag konc.: 3%
		L-Leucin 2,25		Porlasztás hőmérséklete: 130°C
		Laktóz 12,663		Betáplálási áram: 2ml/min
				Fúvóka átmérő: 0,5 mm
18.	Formoterol	Formoterol-fum. 0,012	Porlasztva szárítás	Száritott térfogat: 500 ml
		Tween 80 0,075		Oldószer: víz/etanol 80/20
		L-Leucin 4,5		Szilárd anyag konc.: 3%
		Laktóz 10,413		Porlasztás hőmérséklete: 130°C
				Betáplálási áram: 2ml/min
19.	Inzulin	Inzulin 1,5	Porlasztva szárítás	Fúvóka átmérő: 0,5 mm
		Tween 80 0,075		Száritott térfogat: 500 ml
		L-Leucin 1,5		Oldószer: víz + HCl + NaOH until az inzulin oldódásáig
		Laktóz 11,93		Szilárd anyag konc.: 3%
				Porlasztás hőmérséklete: 130°C
20.	Inzulin	Inzulin 0,525	Porlasztva szárítás	Betáplálási áram: 3 ml/min
		Tween 80 0,075		Fúvóka átmérő: 1 mm
		L-Leucin 1,5		Száritott térfogat: 500 ml
		Laktóz 12,9		Oldószer: víz + HCl + NaOH until az inzulin oldódásáig
				Szilárd anyag konc.: 3%
				Porlasztás hőmérséklete: 130°C
				Betáplálási áram: 3 ml/min -
				Fúvóka átmérő: 1 mm
				Száritott térfogat: 500 ml

Példa	Hatóanyag	Összetétel (g)	Előállítási eljárás	Műveleti körülmények
21.	Ceftazidime	Ceftazidime 7,5	Porlasztva szárítás	Oldószer: víz
		Tween 80 0,075		Szilárd anyag konc.: 3%
		L-Leucin 2,25		Porlasztás hőmérséklete: 130°C
		Laktóz 5,175		Betáplálási áram: 3 ml/min
				Fúvóka átmérő: 0,5 mm
				Száritott térfogat: 500 ml
22.	Collistine	Collistine 6	Porlasztva szárítás	Oldószer: víz
		Tween 80 0,06		Szilárd anyag konc.: 3%
		L-Leucin 2,25		Porlasztás hőmérséklete: 130°C
		Laktóz 6,69		Betáplálási áram: 3 ml/min
				Fúvóka átmérő: 0,5 mm
				Száritott térfogat: 500 ml
23.	Ceftazidime	Ceftazidime 6	Porlasztva szárítás	Oldószer: víz
		Tween 80 0,060		Szilárd anyag konc.: 3%
		L-Leucin 4,5		Porlasztás hőmérséklete: 130°C
		Laktóz 4,44		Betáplálási áram: 3 ml/min
				Fúvóka átmérő: 0,5 mm
				Száritott térfogat: 500 ml
24.	Ceftazidime	Ceftazidime 3	Porlasztva szárítás	Oldószer: víz
		Tween 80 0,075		Szilárd anyag konc.: 3%
		L-Leucin 2,25		Porlasztás hőmérséklete: 130°C
		Laktóz 9,675		Betáplálási áram: 3 ml/min
				Fúvóka átmérő: 0,5 mm
				Száritott térfogat: 500 ml

Példa	Hatóanyag	Összetétel (g)	Előállítási eljárás	Műveleti körülmények
25.	Ceftazidime	Ceftazidime 7,128 L-Leucin 1,8 Tween 80 0,072	Porlasztva szárítás	Oldószer: víz
				Szilárd anyag konc.: 3%
				Porlasztás hőmérséklete: 130°C
				Betáplálási áram: 3 ml/min
				Fúvóka átmérő: 0,5 mm
26.	Ceftazidime	Ceftazidime 7,569 L-Leucin 1,35 Tween 80 0,081	Porlasztva szárítás	Szilárd anyag konc.: 3%
				Porlasztás hőmérséklete: 130°C
				Betáplálási áram: 3 ml/min
				Fúvóka átmérő: 0,5 mm
				Szártított térfogat: 300 ml

A pulmonáris lerakódás általános javulásának bemutatása

A vizsgálathoz 30 l/min értéken működő többfokozatú folyadék részecskeszámláló berendezést használtunk.

Az 1., 2., 5., 7., 8., 11., 13. és 14. példában 100 mg mennyiségű port oldottunk/diszpergáltunk 2 ml desztillált vízben, a 6., 9. és 12. példában 160 mg-et oldottunk vagy diszpergáltunk 2 ml-ben, míg a 10. példában 125 mg port oldottunk 2 ml desztillált vízben.

A kapott oldatot/szuszpenziót C porlasztó ampullába vittük át, és a porlasztót csatlakoztattuk a többfokozatú folyadék részecskeszámlálóhoz. A többfokozatú részecskeszámlálóhoz csatlakoztatott vákuumszivattyú beindítása után a porlasztót 5 perc teljes időtartamig aktiváltuk. Végül kikapcsoltuk a porlasztót, majd a vákuum szivattyút. 30 perc elteltével a többfokozatú részecskeszámlálót szétbontottuk, és az egyes fokozatokban oldott hatóanyag mennyiségeket megfelelő kromatográfiás körülmények alkalmazásával megmértük.

Fontos megjegyezni, hogy az MSLI-vel vagy az Andersen sorozatos ütközésmérővel végzett *in vitro* vizsgálatokból kapott az MMAD (tömeg szerinti közepes aerodinamikai átmérő) érték nem nyújt információt a porlasztóból bejuttatott porlasztott termék lerakódási mintájáról.

Az MMAD egy átlag paraméter, amely a részecskeszámlálóban kibocsátott cseppecskék méreteloszlása 50%-ának a helyzetét jelzi csak, de nem jelenti a bejuttatott részecskék részecskeméretének valódi mérését, mivel egy porlasztó esetében mindig növelhető a bejuttatási idő, következésképpen a mélyebb szakaszokba (4 és 5) bejuttatott mennyiség nő, ami csökkent MMAD értékeket eredményez.

A bejuttatott formulák jellemzését ezért közvetlenül a porlasztott cseppecske méretének mérésével kell végezni.

Azt is fontos megjegyezni, hogy a MMAD alapján végzett *in vitro* vizsgálattal a porlasztott termék jellemzőire vonatkozó mennyiségi adatot kapunk tekintet nélkül a bejuttatott hatóanyag mennyiségére, és ezért a tüdőt mint célt elérő aktuális hatóanyag dózisa (amely ebben az esetben < 5,0 µm).

Ezért a hatóanyag aktív dózisa (A.F. vagy aktív frakció) a következő egyenlettel határozható meg:

$$A.F. = (D.F. \times F.P.F.)/100.$$

ahol

A.F. = aktív frakció vagy a cél helyén aktuálisan jelenlévő hatóanyag % frakciója

D.F. = bejuttatott frakció vagy a porlasztóból bejuttatott hatóanyag % frakciója

F.P.F. = finom részecske frakció vagy a bejuttatott mennyiség % frakciója, amely a cél helyén jelenlévő hatóanyag.

Ez a számítás segít annak felismerésében, hogy jelentős különbségek vannak a cél helyére aktuálisan bejuttatott hatóanyag mennyisége és a porlasztóban lévő mennyiség között, amely az összes ilyen esetben ugyanannyi volt.

Látható, hogy amikor a formulában laktóz és felületaktív anyag van, a bejuttatott mennyiség gyakran a duplája annak, mint amikor a formula nem tartalmaz laktózt/felületaktív anyagot, de sókat tartalmaz.

Ez a hatás szükségképpen a bejuttatott mennyiség növekedése és a bejuttatott termék részecskeméretének csökkenése kombinált hatásának tudható be. Az eredményeket az alábbi 3. táblázatban mutatjuk be.

3. Táblázat

Példa	Hatóanyag	Porlasztó	Porlasztási idő (perc)	Bejuttatott frakció (%)	Finom részecske frakció (%)	MMAD (µm)	Aktív frakció AF = (DF x FPF)/100 (%)
A Ref.	BDP	Clenny	5	49,0	29,1	6,99	14,3
6.	BDP	Clenny	5	65,2	48,3	4,75	31,5
B Ref.	BDP	Clenny	5	53,6	35,4	6,16	19,0
C Ref.	Budesonide	Clenny	5	39,2	27,3	7,25	10,7
7.	Budesonide	Clenny	5	65,7	52,4	4,14	34,4
D Ref.	Budesonide	Clenny	5	67,2	29,3	7,16	19,7
5.	Formoterol	Clenny	5	61,9	60,5	3,15	37,4
E Ref.	Formoterol	Clenny	5	54,6	43,3	4,96	23,6

Példa	Hatóanyag	Porlasztó	Porlasztási idő (perc)	Bejuttatott frakció (%)	Finom részecske frakció (%)	MMAD (µm)	Aktív frakció AF = (DF x FPF)/100 (%)
F Ref.	Formoterol	Clenny	5	69,1	59,5	3,25	41,1
2.	Formoterol	Clenny	5	63,1	74,3	1,94	46,9
2.	Budesonide	Clenny	5	56,2	69,4	2,56	39,0
1.	Formoterol	Clenny	5	69,8	58,0	3,69	40,4
1.	Budesonide	Clenny	5	62,8	49,8	4,53	31,3
8.	Budesonide	Clenny	5	64,7	51,2	4,28	33,1
8.	Salbutamol	Clenny	5	68,1	54,3	3,92	37,0
G Ref.	Salbutamol	Clenny	5	46,3	54,7	3,61	25,3
9.	Salbutamol	Clenny	5	67,4	59,0	3,42	39,8
9.	BDP	Clenny	5	61,7	50,4	4,37	31,1
10.	Salbutamol	Clenny	5	69,3	49,1	4,58	34,0
11.	Ceftazidime	Clenny	5	75,3	46,8	4,91	35,2
H Ref.	BDP	Microair	10	20,9	62,5	1,26	13,1
12.	BDP	Microair	10	43,7	57,8	2,56	25,3
I Ref.	Budesonide	Microair	10	36,7	43,1	3,01	15,9
13.	Budesonide	Microair	10	35,7	70,5	2,44	25,1
J Ref.	Salbutamol	Clenny	5	65,3	59,0	3,36	38,5
14.	Budesonide	Aeroneb Go	5	83,5	42,1	5,53	35,1

A vizsgálathoz egy 60 l/min értéken működő, az Európai Gyógyszerkönyven leírt többfokozatú folyadék részecskeszámoló berendezést használtunk.

A por mennyiségét 15 mg és 25 mg közötti tartományban változtattuk, amelyet #3 méretű zselatin kapszulákba mértünk be, akárcsak a 15-26. példákban.

Egyetlen kapszulát vittünk be egy száraz por inhaláló Aerolizer® berendezésbe, és a berendezést többfokozatú folyadék részecskeszámolóhoz csatlakoztattuk. A kapszulát kilyukasztottuk, és a többfokozatú folyadék részecskeszámolóban vákuumot hoztunk létre, ezzel 60 l/min értéken 4 másodpercig légáramot biztosítva az

eszközben. Ezeket a műveleteket 5-10 kapszulával megismételtük a rendszerben analitikai detektáláshoz szükséges mennyiségű aeroszolizálásához. Miután az utolsó kapszulát is aeroszolizáltuk a rendszerben, a többfokozatú folyadék részecskeszámlálót állni hagytuk legalább 30 percig. Ezután a többfokozatú részecskeszámlálót szétbontottuk, és az egyes fokozatokban oldott hatóanyag mennyiségeket megfelelő kromatográfiás körülmények alkalmazásával megmértük.

A porlasztott formuláknál leírtakhoz hasonlóan a hatóanyag aktív dózist (A.F. vagy aktív frakció) a következő egyenlettel lehetett meghatározni.

$$A.F. = (D.F. \times F.P.F.)/100.$$

ahol

A.F. = aktív frakció vagy a cél helyén aktuálisan jelenlévő hatóanyag % frakciója

D.F. = bejuttatott frakció vagy a száraz por inhalátor bejuttatott hatóanyag % frakciója

F.P.F. = finom részecske frakció vagy a bejuttatott mennyiség % frakciója, amely a cél helyén jelenlévő hatóanyag.

Az eredményeket az alábbi 4. táblázatban mutatjuk be.

4. Táblázat

Példa	Hatóanyag	Eszköz/ Áram- lási sebesség (lpm)	Áramlási sebesség (liter/min)	Bejuttatott frakció (%)	Finom részecske frakció (%)	MMAD (μ m)	Aktív frakció AF = (DF $\times$ FPF)*100 (%)
K Ref.	Budesonide	Aerolizer	60	83,0	12,6	5,89	10,5
15.	Budesonide	Aerolizer	60	90,5	42,8	4,49	38,7
16.	Budesonide	Aerolizer	60	90,1	54,1	3,83	48,7
L Ref.	Formoterol	Aerolizer	60	89,1	19,3	6,05	17,2
17.	Formoterol	Aerolizer	60	85,3	50,8	4,17	43,3
18.	Formoterol	Aerolizer	60	88,5	51,8	4,08	45,8
19.	Inzulin	Aerolizer	60	83,0	43,4	4,46	36,0
20.	Inzulin	Aerolizer	60	85,8	52,3	4,10	44,9
21.	Ceftazidime	Aerolizer	60	89,2	44,7	4,61	39,9
22.	Colistine	Aerolizer	60	85,0	39,2	4,07	33,3
23.	Ceftazidime	Aerolizer	60	93,0	47,0	4,26	43,7
24.	Ceftazidime	Aerolizer	60	89,3	47,4	4,49	42,3
25.	Ceftazidime	Aerolizer	60	93,1	52,9	3,77	49,2

Példa	Hatóanyag	Eszköz/ Áram- lási sebesség (lpm)	Áramlási sebesség (liter/min)	Bejuttatott frakció (%)	Finom részecske frakció (%)	MMAD (μ m)	Aktív frakció AF = (DF $\times$ FFP)*100 (%)
26.	Ceftazidime	Aerolizer	60	91,8	45,3	4,41	41,6

A referenciapéldák összetétele nem a találmány szerint:

A Referencia példa:

Clenil A kereskedelmi termék (Chiesi), porlasztandó BDP szuszpenzió, 0,8 mg/ml, amely 1 mg/ml Tween 20-t; 0,2 mg/ml Span 20-at; 4,2 mg/ml NaCl-t és tisztított vizet tartalmaz, Clenny® Medel porlasztóval vizsgálva

B Referencia példa:

BDP inhalálásra alkalmas szuszpenzió, 0,8 mg/ml, amely 1 mg/ml Tween 20-at; 0,2 mg/ml Span 20-at; 4,2 mg/ml NaCl-t; 7,24 mg/ml Na₂HPO₄-t; 3,54 mg/ml KH₂PO₄-t és tisztított vizet tartalmaz, Clenny® Medel porlasztóval vizsgálva

C Referencia példa:

Pulmaxan kereskedelmi termék (Astra Zeneca), porlasztandó budesonide szuszpenzió, 1,0 mg/2 ml, amely 0,2 mg/ml Tween 80-at; 0,1 mg/ml EDTA-t; 8,5 mg/ml NaCl-t; 0,28 mg/ml vízmentes citromsavat; 0,5 mg/ml nátrium-citrátot és tisztított vizet tartalmaz, Clenny® Medel porlasztóval vizsgálva

D Referencia példa:

budesonide kereskedelemben nem kapható, inhalálásra alkalmas szuszpenziója, 1,0 mg/2 ml, amely 0,2 mg/ml Tween 80-t; 0,1 mg/ml EDTA-t; 8,5 mg/ml NaCl-t; 0,28 mg/ml vízmentes citromsavat; 0,5 mg/ml nátrium-citrátot; 1,35 mg/ml metil-parabént; 0,15 mg/ml propil-parabént és tisztított vizet tartalmaz, Clenny® Medel porlasztóval vizsgálva

E Referencia példa:

formoterol-fumarát vizes oldata, 24 μ g/2 ml, amely 1 mg/ml Tween 80-t tartalmaz, Clenny® Medel porlasztóval vizsgálva

F Referencia példa:

formoterol-fumarát, laktóz és Tween 80 vizes oldata, amelynek összetétele azonos az 5. példával, Clenny® Medel porlasztóval vizsgálva

G Referencia példa:

Broncovalas kereskedelmi termék (Valeas), porlasztandó vizes oldat, ahol a salbutamol-szulfát végső koncentrációja vízben 200 μ g/2 ml, Clenny® Medel porlasztóval vizsgálva

H Referencia példa:

Clenil A kereskedelmi termék (Chiesi), porlasztandó BDP szuszpenzió, 0,8 mg/ml, amely 1 mg/ml Tween 20-at; 0,2 mg/ml Span 20-t; 4,2 mg/ml NaCl-t és tisztított vizet tartalmaz, porlasztóval vizsgálva MicroAir® Omron

I Referencia példa:

Pulmaxan kereskedelmi termék (Astra Zeneca), porlasztandó vizes budesonide-oldat, 1,0 mg/2 ml, amely 0,2 mg/ml Tween 80-t; 0,1 mg/ml EDTA-t; 8,5 mg/ml NaCl-t; 0,28 mg/ml vízmentes citromsavat; 0,5 mg/ml nátrium-citrátot és tisztított vizet tartalmaz, Microair® Omron porlasztóval vizsgálva

J Referencia példa:

salbutamol kereskedelemben nem kapható, inhalálásra alkalmas szuszpenzió, 2,5 mg/2 ml, amely 1 mg/ml Tween 80-at és 4,77 mg/ml laktózt tartalmaz

K Referencia példa:

Miflonide® kereskedelmi termék (Novartis), inhalálásra alkalmas budesonide por, 400 µg/kapszula,

L Referencia példa:

Foradil® kereskedelmi termék (Novartis), inhalálásra alkalmas formoterol-fumarát por, 12 µg/kapszula.

Szabadalmi igénypontok

1. Inhalálásra alkalmas száraz gyógyszerkészítmény, amely tartalmaz egy hatóanyagot, egy oldódó kötőanyagot, amelynek oldhatósága vízben 5 g/l-nél nagyobb, és egy felületaktív anyagot, **azzal jellemezve, hogy**

- az említett oldódó kötőanyag leucint tartalmaz, amely 10 tömeg% és kevesebb mint 100 tömeg% közötti mennyiségben van jelen;

- az említett felületaktív anyag és az említett hatóanyag tömegaránya 0,01 és 10 között van;
- az említett por részecskéi legalább 50%-ának részecskemérete (X_{50}) 5 µm alatt van;
- az említett por d_p töltőssűrűsége 0,1 g/cm³ és 0,3 g/cm³ között van;
- az említett por d_p tömörített sűrűsége 0,15 g/cm³ és 0,7 g/cm³ között van;
- a d_p/d_t arány 0,2 és 0,65 között van;

ahol az említett kötőanyag és az említett felületaktív anyag nem tartalmaz foszfolipideket.

2. Az 1. igénypont szerinti inhalálásra alkalmas készítmény, **azzal jellemezve, hogy az említett oldódó kötőanyag 40% és 99,9% közötti mennyiségben van jelen.**

3. Az 1. igénypont szerinti inhalálásra alkalmas készítmény, **azzal jellemezve, hogy az említett hatóanyag hidrófil.**

4. Az 1. igénypont szerinti inhalálásra alkalmas készítmény, **azzal jellemezve, hogy az említett hatóanyag egy hidrófil hatóanyag és egy hidrófób hatóanyag asszociátuma.**

5. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti inhalálásra alkalmas készítmény, **azzal jellemezve, hogy az említett kötőanyag cukrot tartalmaz.**

6. Az 5. igénypont szerinti inhalálásra alkalmas készítmény, **azzal jellemezve, hogy az említett cukor laktóz.**

7. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti inhalálásra alkalmas készítmény, azzal jellemezve, hogy az említett kötőanyag aminosavat tartalmaz.

8. A 7. igénypont szerinti inhalálásra alkalmas készítmény, azzal jellemezve, hogy az említett aminosav N-acetilcisztein és karbocisztein csoportjából van kiválasztva.

9. Az 1. igénypont szerinti inhalálásra alkalmas készítmény, azzal jellemezve, hogy az említett felületaktív anyag és az említett hatóanyag közötti tömegarány 0,2 és 7 között van.

10. A 9. igénypont szerinti inhalálásra alkalmas készítmény, azzal jellemezve, hogy az említett felületaktív anyag és az említett hatóanyag közötti tömegarány 0,5 és 3 között van.

11. Az 1. igénypont szerinti inhalálásra alkalmas készítmény, azzal jellemezve, hogy körülbelül gömb alakú, belül üreges részecskéket tartalmaz.

12. Az 1. igénypont szerinti inhalálásra alkalmas készítmény, azzal jellemezve, hogy az említett hatóanyag β_2 agonisták és szteroidok osztályából van kiválasztva.

13. A 12. igénypont szerinti inhalálásra alkalmas készítmény, azzal jellemezve, hogy az említett hatóanyag salbutamol, salmeterol, formoterol, fenoterol, beclomethasone, budesonide, fluticasone és ezek gyógyszerészetileg elfogadható származékai csoportjából van kiválasztva.

14. Egy hatóanyagot folyékony közegben tartalmazó készítmény, amely egy, az 1. igénypont szerinti hatóanyagot, oldódó kötőanyag és felületaktív anyagot tartalmazó száraz por felhasználáskor történő diszpergálásával állítható elő.

15. A 14. igénypont szerinti készítmény, azzal jellemezve, hogy az említett hatóanyag szuszpendálva van az említett folyékony közegben.

16. A 14. igénypont szerinti készítmény, azzal jellemezve, hogy az említett hatóanyag oldva van az említett folyékony közegben.

17. A 14-16. igénypontok szerinti készítmény inhalálással történő beadásra.

18. Két egy hatóanyagot por formában vagy vizes diszperzióban történő beadására, amely egy, az 1-13. igénypontok bármelyike szerinti készítmény adagolt mennyiségét és egy folyékony közeg mint oldószer vagy diszpergáló közeg adagolt mennyiségét tartalmazza.

19. A 18. igénypont szerinti két, amely tartalmaz egy adagoló eszközt, amelyre jellemző, hogy tartalmaz egy csövet (10), amelynek megnövelt átmérőjű középső része, külső működtetésnél elcsúsztható alsó tömítése

(17) és az említett csőben szintén elcsúsztható középső tömítése (15) van, amely cső tömítéssel (26) van lezárva, amely árlukasztható egy lyukasztó pálcával (30) ellátott szájnnyílással (28, 28'), amellyel a por vagy a por folyékony közegben lévő diszperziója vagy oldata a betegbe bejuttatható és beadható.

20. A 18. igénypont szerinti kit, ahol az említett inhalálásra alkalmas por beadására alkalmas szájnnyílás levegő bemenetként egy sor nyílással van ellátva (32).

21. Az 1. igénypont szerinti inhalálásra alkalmas gyógyszerkészítmény, **azzal jellemezve**, hogy az említett hatóanyag az említett kötőanyagban egy hígítási faktor szerint van hígítva, amely hígítási faktor a por tömege és a hatóanyag tömege közötti arányként van meghatározva, amely 1,18 és 500 000 között van, ahol az 5,0 µm-nél kisebb finom részecske dózis a részecskék számában kifejezve $3,8 \times 10^6$ és $5,1 \times 10^{11}$ között van.

22. A 21. igénypont szerinti inhalálásra alkalmas készítmény, **azzal jellemezve**, hogy a hatóanyag dózisa a kötőanyagban 0,1-1 µg tartományban van hígítva 5 000 - 500 000 tartományba eső hígítási faktor szerint, ahol az 5,0 µm-nél kisebb finom részecske dózis a részecskék számában kifejezve $3,8 \times 10^6$ és $5,1 \times 10^{11}$ között van.

23. A 21. igénypont szerinti inhalálásra alkalmas készítmény, **azzal jellemezve**, hogy a hatóanyag dózisa a kötőanyagban 1-10 µg tartományban van hígítva egy 50 - 50 000 hígítási faktor szerint, ahol az 5,0 µm-nél kisebb finom részecske dózis a részecskék számában kifejezve $3,8 \times 10^6$ és $5,1 \times 10^{11}$ között van.

24. A 21. igénypont szerinti inhalálásra alkalmas készítmény, **azzal jellemezve**, hogy a hatóanyag dózisa a kötőanyagban 10-100 µg tartományban van hígítva egy 5 - 5 000 tartományba eső hígítási faktor szerint, ahol az 5,0 µm-nél kisebb finom részecske dózis a részecskék számában kifejezve $3,8 \times 10^6$ és $5,1 \times 10^{11}$ között van.

25. A 21. igénypont szerinti inhalálásra alkalmas készítmény, **azzal jellemezve**, hogy a hatóanyag dózisa a kötőanyagban 100 µg - 1 mg tartományban van hígítva egy 1,18 - 500 tartományba eső hígítási faktor szerint, ahol az 5,0 µm-nél kisebb finom részecske dózis a részecskék számában kifejezve $9,0 \times 10^6$ és $5,1 \times 10^{11}$ között van.

26. A 21. igénypont szerinti inhalálásra alkalmas készítmény, **azzal jellemezve**, hogy a hatóanyag dózisa a kötőanyagban 1-10 mg tartományban van hígítva egy 1,18 - 50 tartományba eső hígítási faktor szerint, ahol az 5,0 µm-nél kisebb finom részecske dózis a részecskék számában kifejezve $9,0 \times 10^6$ és $5,1 \times 10^{11}$ között van.

27. A 21. igénypont szerinti inhalálásra alkalmas készítmény, **azzal jellemezve**, hogy a hatóanyag dózisa a kötőanyagban 10-100 mg tartományban van hígítva egy 1,18 - 50 tartományba eső hígítási faktor szerint, ahol az 5,0 µm-nél kisebb finom részecske dózis a részecskék számában kifejezve $3,8 \times 10^6$ és $5,1 \times 10^{11}$ $9,0 \times 10^8$ és $5,1 \times 10^{12}$ között van.

28. A 21. igénypont szerinti inhalálásra alkalmas készítmény, **azzal jellemezve**, hogy a hatóanyag dózisa a kötőanyagban 100 mg - 1 g tartományban van hígítva egy 1,18 - 50 tartományba eső hígítási faktor szerint,

ahol az $5,0\text{ }\mu\text{m}$ -nél kisebb finom részecské dózis a részecskék számában kifejezve $9,0\times 10^9$ és $5,1\times 10^{13}$ között van.

29. Az 5. igénypont szerinti inhalálásra alkalmas készítmény, azzal jellemezve, hogy folyékony közegben van, porlasztóban történő alkalmazásra.

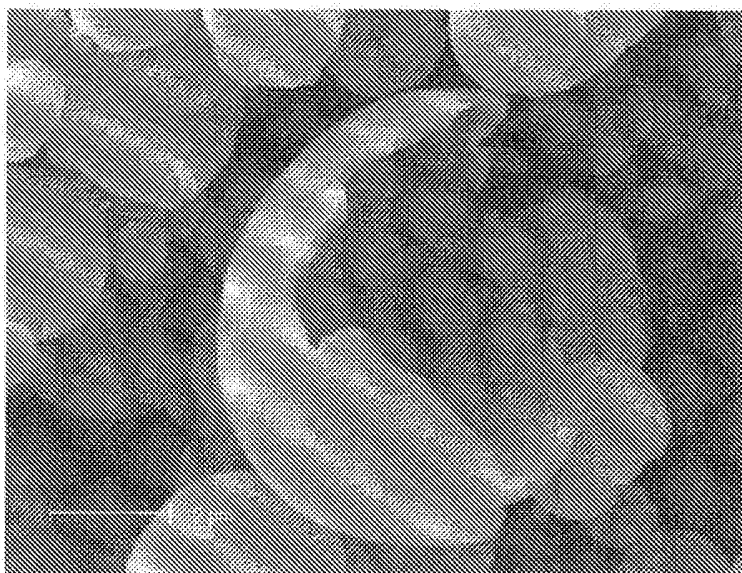
30. A 29. igénypont szerinti inhalálásra alkalmas készítmény, ahol az említett cukor laktóz.

31. A 29. igénypont szerinti inhalálásra alkalmas készítmény, ahol az említett cukor maltodextrin.

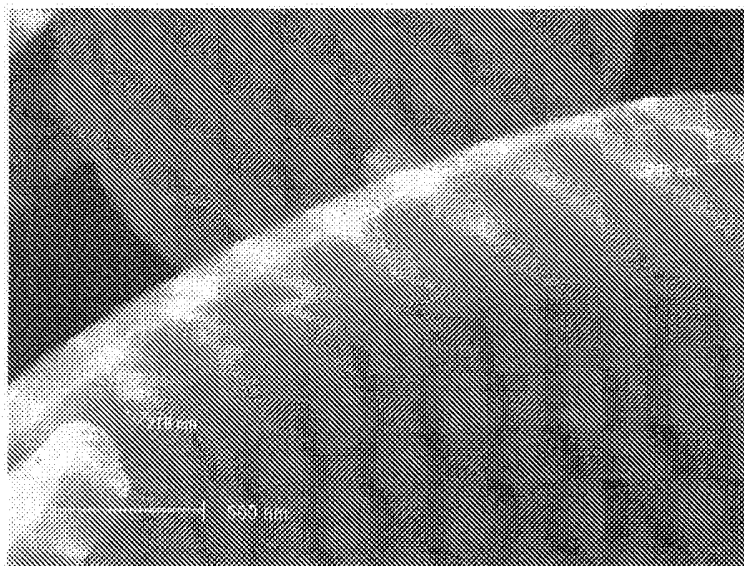
32. Az 1. igénypont szerinti inhalálásra alkalmas készítmény, ahol az említett hatóanyag ceftazidime, cefixime, tobramicine és tobramicine-szulfát csoportjából van kiválasztva.

1. ÁBRA

14. Példa: 1,0% Budesonide; 97,0% maltodextrin; 2,0% Tween 80



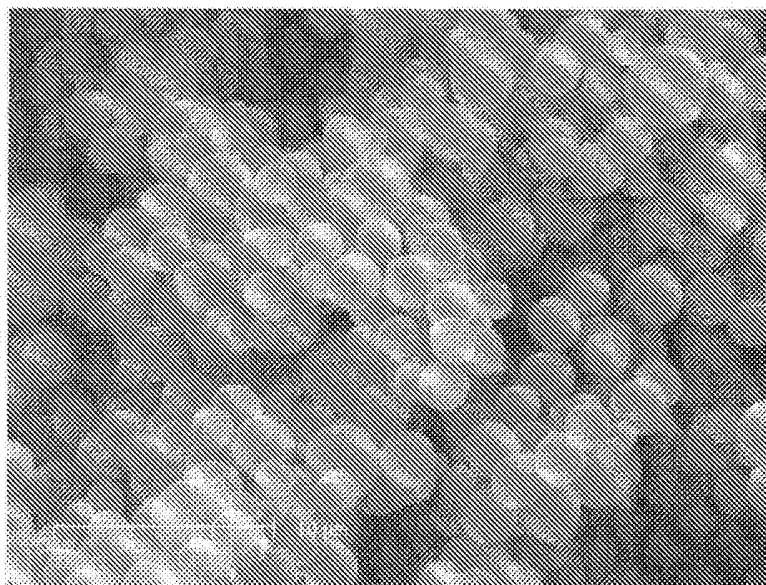
(A)



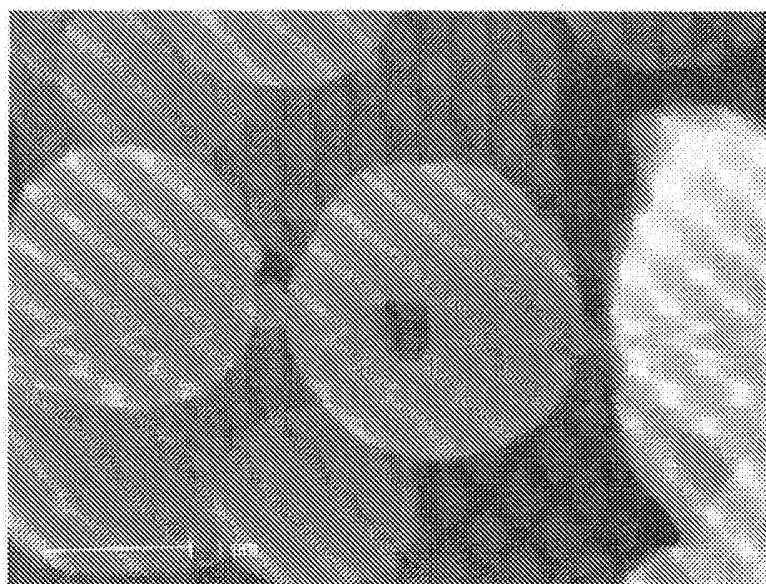
(B)

2. ÁBRA

18. Példa: 0,08% formoterol-fumarát; 0,5% Tween 80; 30% L-leucin; 69,42% laktóz



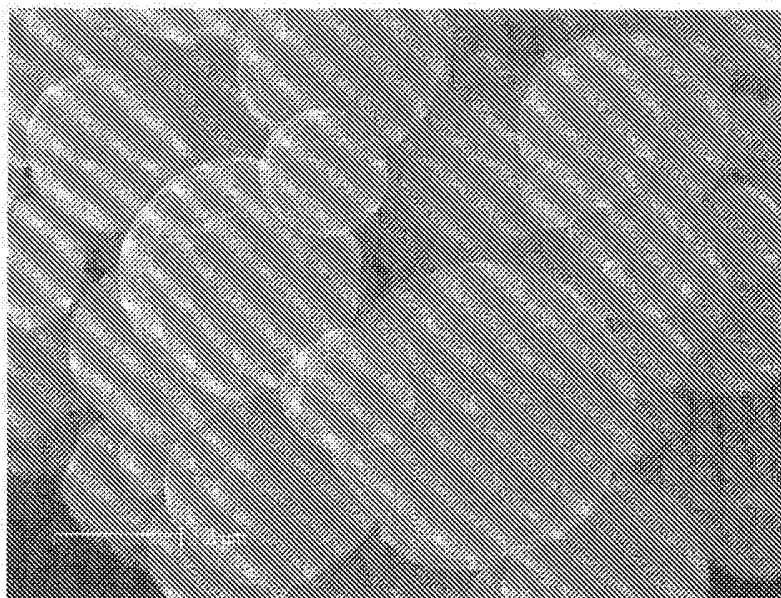
(A)



(B)

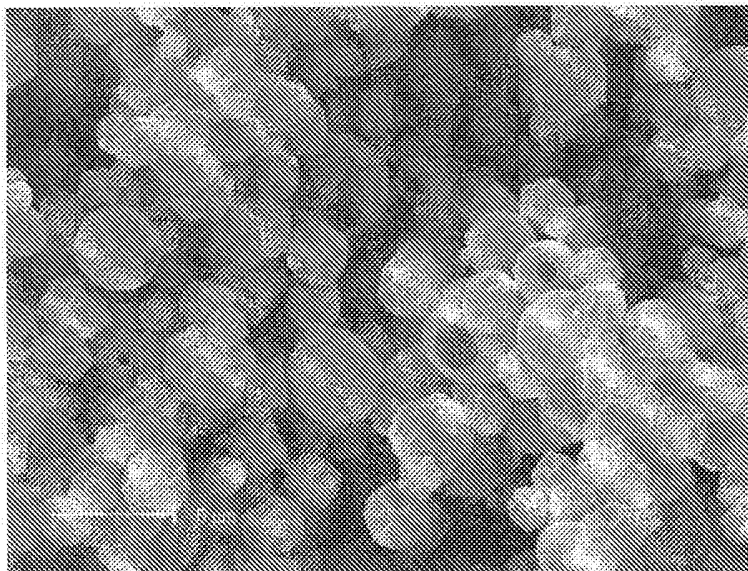
3. ÁBRA

21. Példa: 50% Ceftazidime; 0,5% Tween 80; 15% L-leucin; 34,5% laktóz



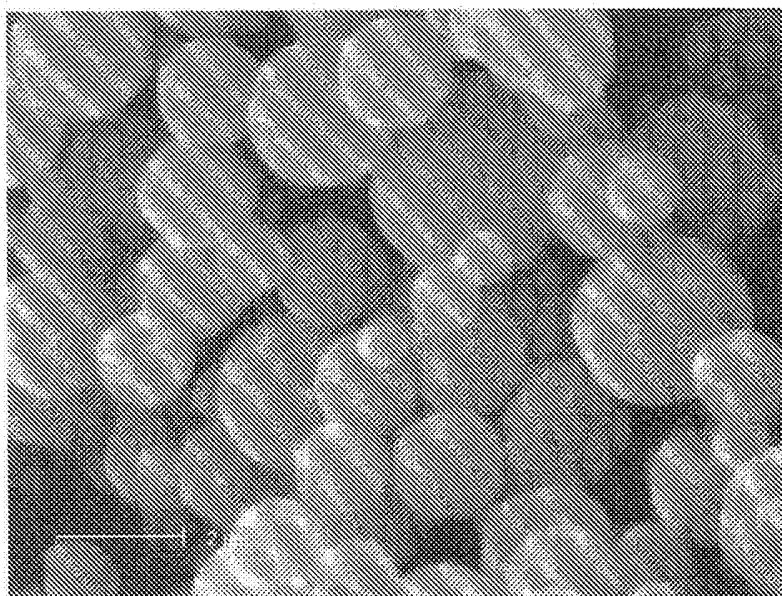
4. ÁBRA

22. Példa: 40% Colistine; 0,4% Tween 80; 15% L-leucin; 44,6% laktóz



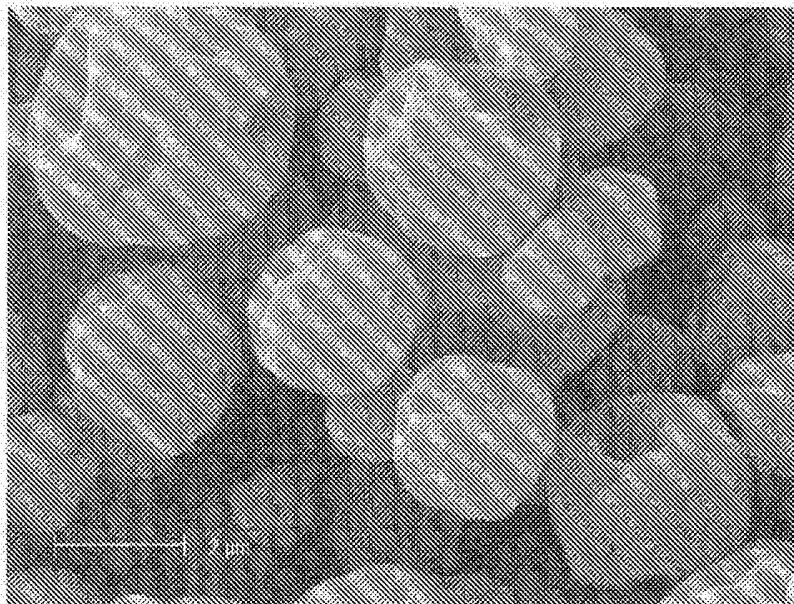
5. ÁBRA

24. Példa: 20% Cefazidime; 0,5% Tween 80; 15% L-leucin; 64,5% laktóz



6. ÁBRA

25. Példa: 79,2% Cefazidime; 20% L-leucin; 0,8% Tween 80



7. ÁBRA

26. Példa: 84,1% Cefazidime; 15,0% L-leucin; 0,9% Tween 80

