

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

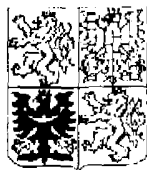
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2443-97

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **31. 01. 96**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **31.01.95, 26.10.95**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **95/9501841, 95/9521937**

(33) Země priority: **GB, GB**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **14. 01. 98**
(Věstník č. 1/98)

(86) PCT číslo: **PCT/GB96/00215**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 96/23485**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

A 61 K 9/00
A 61 K 9/12

(71) Přihlášovatel:

COORDINATED DRUG DEVELOPMENT
LIMITED, Bath, GB;

(72) Původce:

Staniforth John Nicholas, Bath, GB;

(74) Zástupce:

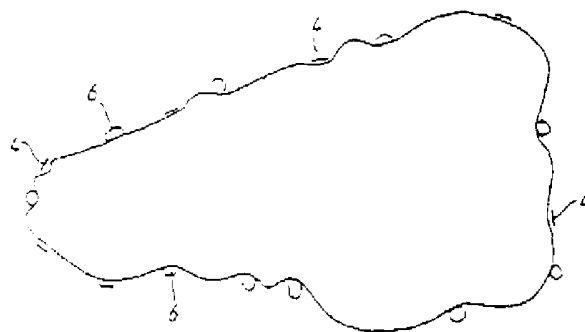
Korejzová Zdeňka JUDr., Břehová 1, Praha
1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Práškový prostředek pro použití v inhalá-
torech**

(57) Anotace:

Prášek pro použití v práškovém inhalátoru zahrnuje aktivní částice a nosné částice pro nesení aktivních částic. Tento prášek dále zahrnuje příměsový materiál (4) na površích nosných částic pro zlepšení uvolňování aktivních částic od nosných částic při ovládní inhalátoru. Prášek je takový, že aktivní částice nemají sklon k uvolňování od nosných částic před ovládním inhalátoru. Bylo zjištěno, že přidání příměsového materiálu (4) do prášku poskytuje zvýšenou dýchatelnou část aktivního materiálu.



CZ 2443-97 A3

Práškový prostředek pro použití v inhalátorech

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká nosných částic pro použití v práškových inhalátorech. Předkládaný vynález se přitom zejména týká způsoby výroby takových částic, práškového prostředku obsahujícího tyto částice a těchto částic samotných.

Dosavadní stav techniky

Inhalátory jsou obecně známá zařízení pro podávání farmaceutických výrobků do dýchacího traktu prostřednictvím inhalace. Inhalátory jsou široce využívány zejména při léčení nemoci dýchacího traktu.

V současnosti je dostupných mnoho různých typů inhalátorů. Nejpoužívanějším typem je tlakovaný inhalátor s odměřovanou dávkou (MDI), který využívá pohonnou látku pro vytlačování kapiček obsahujících farmaceutický výrobek do dýchacího traktu. Tato zařízení jsou nevýhodná vzhledem k poškozování životního prostředí, neboť často využívají CFC pohonné látky, a při klinickém použití vzhledem k jejich inhalačním charakteristikám.

Alternativním zařízením k MDI je práškový inhalátor. Přivádění práškových částic farmaceutických výrobků do dýchacího traktu představuje určité problémy. Inhalátor by měl dodávat maximální možnou část vytlačovaných aktivních částic do plic včetně podstatné části do spodní plice, výhodné při malých inhalačních schopnostech, na které jsou omezeni někteří pacienti, zejména astmatici. Bylo ovšem zjištěno, že při použití v současnosti dostupných práškových

inhalačních zařízení je v mnoha případech do spodní plice dopraveno pouze okolo 10 % aktivních částic, které opouštějí zařízení při inhalaci. Účinnější práškové inhalátory by představovaly značné klinické výhody.

5 Typ použitého práškového inhalátoru má obzvláštní důležitost pro účinnost dodání, v rozsahu podmínek toku vzduchu, aktivních částic do dýchacího traktu. Rovněž fyzikální vlastnosti použitých aktivních částic ovlivní jak účinnost tak i reprodukovatelnost dodání aktivních částic a
10 místa uložení v dýchacím traktu.

Na výstupu z inhalačního zařízení by aktivní částice měly mít formu fyzikálně a chemicky stabilního aerokoloidu, který zůstává v suspenzi dokud nedosáhne vodící průdušky nebo
15 menšího rozvětvení plicního stromu nebo jiného absorpčního místa, výhodně ve spodní plicí. Jakmile je na absorpčním místě, měla by být aktivní částice schopná účinného odebrání plicní sliznicí, aniž by nějaké aktivní částice byly exhalovány z tohoto absorpčního místa.

20 Velikost aktivních částic je důležitá. Pro účinné dodání aktivních částic hluboko do plic by aktivní částice měly být malé s ekvivalentním aerodynamickým průměrem v podstatě v rozsahu od 0,1 do 5 μm , přibližně kulové a rovnoměrně rozptýlené v dýchacím traktu. Malé částice jsou
25 ovšem termodynamicky nestabilní vzhledem k jejich velkému poměru povrchové plochy ku objemu, který vytváří značný přebytek volné energie povrchové plochy a způsobuje, že částice se shlukují. U inhalátoru jsou shlukování malých částic a přilnavost částic ke stěnám inhalátoru problémy,
30 které mají za následek, že aktivní částice opouštějí

20. 10. 97

inhalátor jako velké shluky nebo nejsou schopné opustit inhalátor a zůstávají nalepené na vnitřek inhalátoru.

Nejistota týkající se rozsahu shlukování částic mezi každým ovládáním inhalátoru a také mezi různými inhalátory a různými dávkami částic vede na slabou reprodukovatelnost dávky. Bylo zjištěno, že prášky jsou reprodukovatelně schopné uvedení do tekutého stavu, a tedy spolehlivě odeбиратelné z inhalačního zařízení, když částice mají průměr větší než 90 μm .

Pro vytvoření nejúčinnějšího práškového aerosolu by tedy částice měly být velké, když jsou v inhalátoru, ale malé, když jsou v dýchacím traktu.

Při pokusu dosáhnout takové situace může jeden typ prášku pro použití v práškových inhalátorech zahrnovat nosné částice, ke kterým drobné aktivní částice přilnou, když jsou v inhalačním zařízení, ale aktivní částice jsou rozptýleny z povrchů těchto nosných částic při inhalaci do dýchacího traktu, aby vytvořily jemnou suspenzi. Nosné částice jsou často velké částice, větší než 90 μm v průměru, pro vytvoření dobrých vlastností tečení, jak bylo naznačeno výše. Malé částice s průměrem menším než 10 μm mohou být uloženy na stěně inhalačního zařízení a mají špatné vlastnosti při tečení a strhávání, což vede na malou jednotnost dávek.

Zvýšená účinnost opětovného rozptýlení jemných aktivních částic ze shluků nebo z povrchů nosných částic v průběhu inhalování je označována za kritický krok při zlepšování účinnosti práškových inhalátorů.

Je známo, že povrchové vlastnosti nosných částic jsou důležité. Tvar a textura nosných částic by měly být takové,

aby poskytovaly dostatečnou adhezivní sílu pro udržení aktivních částic na povrchu nosných částic v průběhu výroby prášku a v inhalačním zařízení před použitím, ale tato síla adheze by měla být dostatečně nízká, aby umožnila rozptýlení aktivních částic v dýchacím traktu.

Za účelem omezení síly adheze mezi nosnými částicemi a aktivními částicemi bylo navrženo přidat ternární komponent. Zejména při použití nosných částic laktózy a aktivních částic salbutamolu bylo navrženo přidat do směsi laktózy a salbutamolu částice stearátu hořčíku nebo Aerosilu 200 (ochranná známka firmy Degussa pro koloidní oxid křemičitý) v množství 1,5 % hmotnostního z hmotnosti nosných částic.

Ovšem závěrem tohoto návrhu bylo, že ačkoliv adheze mezi nosnými částicemi a aktivními částicemi byla omezena přítomností příměsových částí, toto přidání příměsových částic je nežádoucí.

Cílem předkládaného vynálezu je navrhnout způsob výroby nosných částic a prášku pro použití v práškových inhalaátorech, a vytvořit nosné částice a prášek, které omezi problémy uváděné výše.

Podstata vynálezu

Překvapivě bylo zjištěno, že, na rozdíl od výsledků dosavadního stavu techniky uváděného výše, přítomnost příměsových částic, které jsou uchyceny k povrchům nosných částic pro zlepšení uvolňování aktivních částic od nosných částic je výhodná, pokud je zajištěno, že tyto příměsové částice nejsou přidávány v takovém množství, aby se aktivní částice oddělovaly od povrchů nosných částic v průběhu výroby

prášku a před použitím v inhalačním zařízení. Navíc bylo zjištěno, že požadované množství příměsových částic je překvapivě malé a že, pokud je přidáno větší množství, nevznikne další výhoda ve smyslu účinku inhalování, ale bude nepříznivě ovlivněna schopnost zpracovat směs. Požadované množství příměsových částic se mění podle složení částic - v případě, kde příměsovými částicemi je stearát hořčíku (což je materiál, který může být použit, ale není výhodný), bylo zjištěno, že množství 1,5 % hmotnostního z celkové hmotnosti prášku je příliš velké a způsobuje předčasné oddělování aktivních částic od nosných částic. Lze předpokládat, že stejné úvahy platí i v případě použití Aerosilu 200.

Předkládaný vynález vytváří prášek pro použití v práškovém inhalátoru, přičemž tento prášek zahrnuje aktivní částice a nosné částice pro nesení aktivních částic, a přičemž tento prášek dále zahrnuje příměsový materiál na površích nosných částic pro zlepšení uvolňování aktivních částic z nosných částic při ovládání inhalátoru, a tento prášek je takový, že aktivní částice nepodléhají uvolňování od nosných částic před ovládním inhalátoru.

Výraz "ovládání inhalátoru" označuje proces, v jehož průběhu je dávka prášku odebrána z jeho úložné polohy v inhalátoru, obvykle prostřednictvím inhalování prováděného pacientem. Tento krok probíhá poté, co prášek byl vložen do inhalátoru připraven k použití.

V tomto popisu je uvedeno mnoho příkladů prášků, pro které je množství příměsového materiálu tak malé, že aktivní částice nepodléhají uvolňování od nosných částic před ovládním inhalátoru, ale jsou uvolňovány v průběhu použití inhalátoru. Pokud je žádoucí testovat zda aktivní částice

prášku podléhají nebo nepodléhají uvolňování od nosných částic před ovládním inhalátoru, může být proveden test. Vhodný test je popsán na konci tohoto popisu; prášek, jehož post - vibrační homogenita měřená jako procentní variační koeficient, po podrobení se popisovanému testu, je menší než okolo 5 %, může být označen jako přijatelný. V příkladu předkládaného vynálezu, který je popsán níže, je tento koeficient okolo 2 %, což je vynikající, zatímco v příkladu, který je rovněž popsán níže a který používá 1,5 % hmotnostního stearátu hořčíku, je tento koeficient okolo 15 %, což je nepřijatelné.

Povrch nosné částice obvykle není hladký, ale nosná částice má na povrchu nerovnosti a trhlinky. Místo nerovnosti nebo trhlínky je považováno za oblast vysoké povrchové energie. Aktivní částice jsou přednostně přitahovány a přilnou nejsilněji k těmto místům s velkou energií, což způsobuje nerovnoměrné a omezené uložení aktivních částic na nosném povrchu. Pokud aktivní částice přilne k místu s vysokou energií, je podrobena větší adhezivní síle než částice na místě s nižší energií na nosné částici a bude tudíž s menší pravděpodobností schopna opustit povrch nosné částice při ovládním inhalátoru a rozptýlit se v dýchacím traktu. Bylo by tudíž značně výhodné snížit počet těchto míst s vysokou energií, která jsou dostupná aktivním částicím.

Příměsový materiál je přitahován a přilne k místům s vysokou energií na površích nosných částic. Při přivádění aktivních částic je nyní mnoho z těchto míst s vysokou energií obsazeno a aktivní částice tedy obsazují místa s nižší energií na površích nosných částic. To má za následek snazší a mnohem účinnější uvolňování aktivních částic do

20. 10. 97

proudu vzduchu, vytvářeného při inhalaci, což poskytuje zvýšené ukládání aktivních částic v plicích.

Jak ovšem bylo uvedeno výše, bylo zjištěno, že přidání více než malého množství příměsového materiálu je nevýhodné, protože nepříznivě ovlivňuje schopnost zpracovávat směs v průběhu komerční výroby.

Je rovněž výhodné, aby se při inhalaci prášku dostalo do plic tak málo příměsového materiálu, jak jen je možné. Ačkoliv příměsovým materiálem bude nejvýhodnější materiál, který je bezpečný při inhalaci do plic, je stále výhodné, aby se pouze velmi malá část, pokud vůbec nějaká, tohoto příměsového materiálu dostala do plic, zejména do spodní plíce. Úvahy, které jsou aplikovány při výběru příměsového materiálu a dalších znaků prášku, jsou tedy odlišné od úvah při přidávání třetího komponentu k nosnému a aktivnímu materiálu z nějakých jiných důvodů, například pro zlepšení absorpce aktivního materiálu v plicích, přičemž v takovém případě by samozřejmě bylo velmi výhodné, aby se do plic dostalo tak mnoho příměsového materiálu v prášku, jak jen je možné.

V předkládaném případě, jak je naznačeno výše, bude nějaké optimální množství příměsového materiálu, přičemž toto množství bude záviset na chemickém složení a dalších vlastnostech příměsového materiálu. Lze ovšem předpokládat, že pro většinu příměsí by množství příměsového materiálu v prášku nemělo být větší než 10 %, zvláště výhodně ne větší než 5 %, a obzvláště výhodně ne větší než 4 %, a pro většinu materiálu nebude větší než 2 % hmotnostní nebo méně z celkové hmotnosti prášku. V určitých příkladech, které jsou popsány níže, je toto množství okolo 1 %.

Výhodně je příměsový materiál nepřilnavý materiál a bude mít sklon zmenšovat soudržnost mezi aktivními částicemi a nosnými částicemi.

Výhodně je příměsovým materiálem anti - třecí činidlo (mazivo) a bude poskytovat lepší tečení prášku v práškovém inhalátoru, což povede na lepší reprodukovatelnost dávky z inhalátoru.

Kde je učiněn odkaz na nepřilnavý materiál nebo na anti - třecí činidlo, má tento odkaz zahrnovat takové materiály, které budou mít sklon zmenšovat soudržnost mezi aktivními částicemi a nosnými částicemi, nebo které budou mít sklon zlepšovat tok prášku v inhalátoru, dokonce i když tyto materiály obvykle nemusí být označovány jako nepřilnavý materiál nebo anti - třecí činidlo. Tak například je nepřilnavým materiálem, jak zde byl takový materiál definován, leucin, který je obecně považován za nepřilnavý materiál, ale také je nepřilnavým materiálem, jak zde byl takový materiál definován, také lecitin, dokonce i když není obecně považován za nepřilnavý materiál, protože bude mít sklon zmenšovat soudržnost mezi aktivními částicemi a nosnými částicemi.

Nosné částice mohou být sestaveny z jakéhokoli farmakologicky netečného materiálu nebo kombinace materiálu, která je přijatelná pro inhalování. Výhodně jsou nosné částice sestaveny z jednoho nebo více krystalických cukrů; nosné částice mohou být sestaveny z jednoho nebo více cukerných alkoholů nebo polyolů. Výhodně jsou nosné částice částicemi laktózy.

Výhodně v podstatě všechny (odvozeno od hmotnosti) z nosných částic mají průměr, který leží mezi 20 μm a 1000 μm , zvláště výhodně mezi 50 μm a 1000 μm . Výhodně je průměr v podstatě všech (odvozeno od hmotnosti) z nosných částic menší než 355 μm a leží mezi 20 μm a 250 μm . Výhodně alespoň 90 % hmotnostních z nosných částic má průměr mezi 60 μm a 180 μm . Relativně velký průměr nosných částic zlepšuje možnost toho, že další, menší částice budou přitaženy k povrchům nosných částic, a zajišťuje dobré vlastnosti tečení a strhávání a zlepšeného uvolňování aktivních částic ve vzduchových cestách pro zvětšení ukládání aktivních částic ve spodní plicí.

Mělo by být zcela zřejmé, že v celém předkládaném popisu je uváděný průměr částic aerodynamickým průměrem těchto částic.

Výhodně příměsový materiál sestává z fyziologicky přijatelného materiálu. Jak již bylo naznačeno, je výhodné, aby se pouze malá množství příměsového materiálu dostala do spodní plice, a je zároveň značně výhodné, aby příměsový materiál byl materiálem, který může být bezpečně inhalován do spodní plice, kde může být absorbován do krevního oběhu. To je obzvláště důležité tam, kde příměsový materiál je ve formě částic.

Příměsový materiál může zahrnovat kombinaci jednoho nebo více materiálů.

Mělo by být zcela zřejmé, že chemické složení příměsového materiálu má obzvláštní důležitost.

Výhodně je příměsový materiál přirozené so vyskytující živočišnou nebo rostlinnou substancí.

Výhodně příměsový materiál zahrnuje jeden nebo více sloučenin vybraných z aminokyselin a jejich derivátů, a peptidů a polypeptidů, majících molekulární hmotnost od 250 do 1000000, jejich derivátů. Aminokyseliny, peptidy nebo polypeptidy a jejich deriváty jsou jak fyziologicky přijatelné tak i poskytují přijatelné uvolňování aktivních částic při inhalování.

Je obzvláště výhodné, aby příměsový materiál zahrnoval aminokyselinu. Bylo zjištěno, že aminokyseliny poskytují, když jsou jako příměsový materiál v prašcích přítomné v malých množstvích, velmi dobře dýchatelnou část aktivních materiálů s malým oddělováním prášku a rovněž s velmi malým množstvím aminokyseliny, které je transportováno do spodní plic. Pokud se například týká leucinu, což je výhodná aminokyselina, bylo zjištěno, že pro průměrnou dávku prášku by se pouze okolo 10 µg leucinu dostalo do spodní plic. Příměsový materiál může zahrnovat jednu nebo více z kterýchkoliv z následujících aminokyselin: leucin, isoleucin, lysin, valin, methionin, fenylalanin. Příměsí může být sůl nebo derivát aminokyseliny, například aspartam nebo acesulfam K. Výhodně příměsové částice sestávají v podstatě z leucinu, zvláště výhodně z L - leucinu. Jak je naznačeno výše, bylo zjištěno, že leucin poskytuje zvláště účinné uvolňování aktivních částic při inhalování. Ačkoliv v níže popisovaných příkladech provedení je použita L - forma aminokyselin, mohou být použity rovněž D - a DL - formy.

Příměsový materiál může zahrnovat jednu nebo více ve vodě rozpustných substancí. To napomáhá absorpci substance tělem, když se příměs dostane do spodní plic. Příměsový

materiál může zahrnovat dipolární ionty, které mohou sestávat z obojetných iontů.

Alternativně může příměsový materiál zahrnovat částice fosfolipidu nebo jeho derivátu. Lecitin byl sledován jako dobrý materiál pro použití jako takový příměsový materiál.

Příměsový materiál může zahrnovat nebo může sestávat z jednoho nebo více povrchově aktivních materiálů, zejména materiálů, které jsou povrchově aktivní v tuhém stavu, které mohou být ve vodě rozpustné, například lecitin, a zejména sojový lecitin, nebo v podstatě ve vodě nerozpustné, například mastné kyseliny v tuhém stavu, jako je kyselina laurová, kyselina palmitová, kyselina stearová, kyselina eruková, kyselina behenová, nebo jejich deriváty (jako jsou estery a soli). Specifickými příklady těchto materiálů jsou: stearat hořčiku; stearylufumarát sodný; stearyllaktylát sodný; fosfatidylcholin, fosfatidylglyceroly a další příklady přírodních nebo syntetických, dýchacelných povrchově aktivních činidel; liposomální vzorce; kyselina laurová a její soli, například laurylsulfát sodný, laurylsulfát hořečnatý; triglyceridy, jako je Dynsan 118 a Cutina HK; a estery sacharidů obecně.

Další příměsové materiály, které je možné použít, zahrnují klouzek, oxid titaničitý, oxid hlinitý, oxid křemičitý a škrob.

Jak je již uvedeno výše, je pro příměsový materiál nejdůležitější, aby byl přidán v malém množství. Tak například stearat hořčiku je vysoce povrchově aktivní a měl by tudíž být přidáván v zejména malých množstvích; na druhé

strané fosfatidylcholíny a fosfatidylglyceroly jsou méně povrchově aktivní a mohou být tedy s výhodou přidávány ve větších množstvích; pokud se týká leucinu, který je ještě méně povrchově aktivní, poskytuje tento materiál vzhledem k dýchatelné části aktivních částic dobré výsledky při přidání 2 % hmotnostních leucinu z hmotnosti prášku, přičemž malé oddělování a malé množství leucinu dosahuje spodní plíce; navíc větší množství dále nezlepšuje výsledky a zejména podstatně dále nezlepšuje dýchatelnou část a tudíž sčkoliv dokonce již se 6 % leucinu je získán spolehlivý výsledek, není takové množství výhodné, protože má za následek pouze zvýšené množství příměsového materiálu, který je dodáván do těla a bude nepříznivě ovlivňovat zpracovatelské vlastnosti směsi.

Příměsový materiál bude často přidáván v kapalně nebo tuhé formě a pro některé materiály, zejména tam, kde nemusí být snadné vytvářet z tohoto materiálu částice a/nebo kde tyto částice by měly být obzvláště malé, může být výhodné přidávat tento materiál v kapalině, například jako suspenzi nebo roztok. Dokonce i potom ovšem může být příměsový materiál finálního prášku v částicové formě. Alternativní možností, která ale samozřejmě je zcela v rozsehu předkládaného vynálezu, je použít příměsový materiál, který zůstává kapalným dokonce i ve finálním v podstatě částicovém materiálu, který ale stále ještě může být popisován termi "prášek".

V některých případech budou získány zlepšené klinické výhody tam, kde příměsový materiál není ve formě částic materiálu. Přesněji tento příměsový materiál s menší

pravděpodobností opouští povrch nosné částice a bude transportován do spodní plíce.

Tam, kde příměsový materiál finálního prášku je částicový, může být povaha těchto částic významná. Příměsové částice mohou mít nekulový tvar. V příkladech 1 až 3 níže jsou příměsové částice částicemi ve tvaru destiček. Alternativně mohou být příměsové částice hranaté, například ve tvaru hranolů, nebo zubovitého tvaru. Příměsové částice, které mají nekulový tvar, mohou snáze odebírány z povrchů nosných částic než kulové, nehranaté částice a deskové částice mohou poskytovat zlepšenou povrchovou spolupráci a působit jako mazivo mezi nosnými částicemi.

Povrchová plocha příměsových částic je rovněž považována za velmi důležitou. Povrchová plocha příměsových částic, která je měřena s využitím techniky absorpce plynu, je výhodně alespoň $5 \text{ m}^2\text{g}^{-1}$. V mnoha případech bylo zjištěno, že výhodný je příměsový materiál zahrnující malé deskové částice.

Výhodně alespoň 95 % hmotnostních příměsových částic má průměr menší než $150 \text{ }\mu\text{m}$, zvláště výhodně menší než $100 \text{ }\mu\text{m}$, a obzvláště výhodně menší než $50 \text{ }\mu\text{m}$. Výhodně vážený střední průměr příměsových částic není větší než okolo $10 \text{ }\mu\text{m}$. Příměsové částice výhodně mají vážený střední průměr menší než je vážený střední průměr nosných částic a budou obvykle mít vážený střední průměr přibližně mezi desetinou a setinou váženého středního průměru nosných částic. Průměr částic může být vypočítán laserovou difrakcí nebo jiným postupem, prostřednictvím kterého může být určen aerodynamický průměr částic.

Poměr, ve kterém jsou smíchány nosné částice, příměsové částice a aktivní částice, bude samozřejmě záviset na typu použitého inhalačního zařízení, typu použitých aktivních částic a požadované dávce. Jak již bylo uvedeno výše, má množství příměsového materiálu obzvláštní důležitost. Výhodně je toto množství v rozsahu od 0,1 do 10 % hmotnostních příměsového materiálu z hmotnosti nosných částic. Pro příklady uváděné níže, prášek obsahuje výhodně ne méně než 0,1 % hmotnostního příměsového materiálu z hmotnosti nosných částic a prášek obsahuje výhodně alespoň 0,1 % hmotnostního aktivních částic z hmotnosti prášku. Navíc jsou nosné částice výhodně přítomny v množství alespoň 90 % hmotnostních, zvláště výhodně alespoň 95 % hmotnostních, z celkové hmotnosti prášku.

Běžné výpočty rozsahu povrchového pokrytí nosných částic příměsovým materiálem ukazují, že pro výhodné nosné částice a pro výhodné příměsové materiály smíchané v jejich výhodných množstvích, je množství příměsového materiálu mnohem větší, než je množství nutné pro zajištění jedné vrstvy potahující nosné částice. Například v případě Příkladu 1 popisovaného níže výpočty ukazují, že malý zlomek procenta hmotnostního leucinu je dostatečný pro zajištění jedné vrstvy potahu, zatímco je použito 1 % hmotnostní leucinu. Navíc bylo zjištěno, že dokonce i s 1 % hmotnostním leucinu není na nosných částicích "potah" ve smyslu, v němž je tento výraz obvykle v oboru používán, zejména pro označení kontinuálního obalu kolem nosné částice; podrobná prohlídka nosných částic prostřednictvím elektronového mikroskopu ukazuje, že mnoho z povrchu každé laktózosé částice zůstává vystaveno, přičemž leucinové částice pokrývají pouze omezené

části každé laktózoové částice a tvoří přetržité pokrytí na každé laktózoové částici. Lze předpokládat, že přítomnost takového přetržitého pokrytí, na rozdíl od "potahu" je důležitým a výhodným znakem předkládaného vynálezu.

Výhodně příměsový materiál, ačkoliv vytváří pouze přetržité pokrytí nosných částic, nasytí povrchy nosných částic v tom smyslu, že dokonce i kdyby bylo přidáno větší množství příměsového materiálu, bylo by dosaženo v podstatě stejného pokrytí nosných částic. Pokud příměsový materiál ve finálním prášku je částicový, mohou některé z příměsových částic, buď jednotlivě nebo jako shluky, působit jako nosné částice aktivních částic a mohou být oddělovány od nebo mohou oddělovat od povrchů nosných částic s aktivními částicemi uchycenými k jejich povrchům. Rozměry kombinované aktivní částice a příměsové částice mohou stále být v rozsahu optimálních hodnot pro dobré ukládání ve spodní plíci. Lze předpokládat, že aktivní částice, které přilnou k příměsovým částicím na nosných částicích, mohou být v některých případech přednostně uvolňovány z povrchů těchto nosných částic a potom být ukládány ve spodní plíci bez příměsových částic.

Výhodně střední vážený průměr aktivních částic není větší než 10 μm , zvláště výhodně není větší než 5 μm . Částice tedy vytvářejí dobrou suspenzi při opětovném rozptylování z nosných částic a jsou dopravovány hluboko do dýchacího traktu. Tam, kde aktivní částice nejsou kulové, může být průměr částic vypočítán laserovou difrakcí nebo jiným postupem, prostřednictvím kterého může být stanoven aerodynamický průměr částic.

Aktivní materiál uváděný v celém tomto popisu bude materiál z jednoho z nebo bude směs z farmaceutických produktů. Mělo by být zřejmé, že termín "aktivní materiál" zahrnuje materiál, který je biologicky aktivní v tom smyslu, že je schopen zvýšit nebo snížit rychlost procesu v biologickém prostředí. Tyto farmaceutické produkty zahrnují takové produkty, které jsou obvykle podávány ústně prostřednictvím inhalace pro léčení nemoci, jako je respirační onemocnění, například β -agonisty, salbutamol a jeho soli, sameterol a jeho soli. Další farmaceutické produkty, které by mohly být podávány s využitím práškového inhalátoru, zahrnují peptidy a polypeptidy, jako je INase, leukotrieny a inzulin.

Aktivní částice mohou zahrnovat β_2 -agonist, kterým může být terbutalin, sůl terbutalinu, například terbutalinsulfát, nebo jejich kombinace, nebo salbutamol, sůl salbutamol nebo jejich kombinace. Salbutamol a jeho soli jsou široce používány při léčení respiračních onemocnění. Aktivními částicemi mohou být částice salbutamolsulfátu. Aktivními částicemi mohou být částice ipatropium bromidu.

Aktivní částice mohou zahrnovat steroid, kterým může být beklometasondipropionát nebo Fluticason. Aktivní částice mohou zahrnovat kromon, kterým může být kromoglykát sodný nebo nedokromil. Aktivní částice mohou zahrnovat leukotrienový receptor antagonistu.

Aktivní částice mohou zahrnovat uhlovodan, například heparin.

Podle předkládaného vynálezu jsou tedy vytvořeny částice pro použití v prášku, jak je popsáno výše, přičemž

tyto částice zahrnují nosné částice o prvním složení a o velikosti, které jsou vhodné pro použití v práškovém inhalátoru, a příměsový materiál o druhém složení, přičemž tento příměsový materiál je uchycen k povrchům nosných částic.

Z obecného hlediska předkládaný vynález rovněž vytváří prášek pro použití v práškovém inhalátoru, přičemž tento prášek zahrnuje aktivní částice a nosné částice pro nesení aktivních částic, a přičemž tento prášek dále zahrnuje příměsový materiál, který je uchycen k povrchům nosných částic, aby zlepšil uvolňování aktivních částic z nosných částic.

Podle předkládaného vynálezu je rovněž navržen způsob výroby částic vhodných pro použití jako částice v práškových inhalátorech, přičemž tento způsob zahrnuje krok míchání nosných částic o velikosti vhodné pro použití v práškových inhalátorech a příměsového materiálem, který se uchytí k povrchům nosných částic.

Příměsový materiál, který může být v kapalně formě nebo může zahrnovat příměsové částice nebo shluky příměsových částic, může být přiveden ke vzorku nosných částic, které mohou být upraveny podle popisu uvedeného níže, a tato směs je míchána pro umožnění uchycení příměsového materiálu k povrchům nosných částic.

Jak je uvedeno výše, bude přesný poměr, ve kterém jsou nosné částice a příměsové částice míchány, samozřejmě záviset na typu použitého inhalačního zařízení a typu použitých aktivních částic. Jak je rovněž uvedeno výše, má poměr příměsového materiálu v prášku obzvláštní důležitost.

Velikost nosných částic je důležitým faktorem pro účinnost inhalátoru a výhodně je volen optimální, nebo blízký optimálnímu, rozsah velikosti těchto částic. Proto způsob podle vynálezu výhodně dále zahrnuje krok výběru ze vzorku nosných částic výhodného rozsahu velikosti nosných částic před krokem míchání a v případě, kde příměsový materiál je ve formě částic, když je míchán s nosnými částicemi, způsob podle předkládaného vynálezu výhodně rovněž zahrnuje krok výběru ze vzorku příměsových částic výhodného rozsahu velikosti příměsových částic před krokem míchání. Krok výběru výhodného rozsahu velikosti částic může být, například, krok prosévání.

Výhodně jsou příměsový materiál a nosné částice míchány po dobu mezi 0,1 hodiny a 0,5 hodiny. Částice mohou být míchány s použitím bubnové míchačky (například Turbula Mixer).

Výhodně způsob podle předkládaného vynálezu dále zahrnuje krok úpravy nosných částic pro odstranění malých zrněk z povrchů nosných částic bez podstatné změny velikosti nosných částic v průběhu této úpravy.

Jak je uvedeno výše, obvykle povrch nosných částic není hladký, ale částice mají na povrchu nerovnosti a trhlinky. Důsledkem je, že povrchy mají oblasti s vysokou povrchovou energií, ke kterým se přednostně uchycují aktivní částice. Aktivní částice v místě s vysokou energií bude s menší pravděpodobností schopna opustit povrch nosné částice a být rozptýlena v dýchacím traktu, než aktivní částice na místě s menší povrchovou energií. V průběhu úpravy uváděné bezprostředně výše jsou nerovnosti odstraňovány jako malá

20.10.97

zrnka, čímž se odstraňují aktivní místa sdružená s těmito nerovnostmi.

Výhodně je krok míchání prováděn před krokem úpravy. Příměsový materiál tedy může být přidáván ve formě velkých částic, které jsou rozbíjeny na menší částice v průběhu kroku úpravy.

Alternativně může být úprava prováděna před přidáním příměsového materiálu nebo, alternativně, po přidání příměsového materiálu a aktivních částic.

Výhodně se malá zrnka opětovně uchytí na površích nosných částic. Cílem úpravy nosných částic je snížit počet míst s vysokou energií na površích nosných částic, čímž se umožní rovnoměrné uložení aktivních částic přilnutých na povrch adhezni silou, takže rozptýlení aktivních částic v průběhu inhalace je účinné. Zatímco při odstraňování nerovností jako malých zrnok se odstraňují místa s velkou energií, která jsou sdružená s těmito nerovnostmi, mají povrchy nosných částic další místa s vysokou energií, například v místě trhlinek, přičemž tato místa nemusí být nutně odstraněna, když jsou odstraňovány nerovnosti. Je ovšem značně výhodné snížit počet míst s velkou energií.

Zrnka odstraněná z povrchu jsou malá a termodynamicky nestabilní a jsou uchycována k a lnou ke zbývajícím místům s velkou energií na povrchu nosných částic. Navíc, pokud je příměsový materiál ve formě částic, jsou příměsové částice uchycovány k místům s velkou energií, která se takto nasytí. Tato situace je značně výhodná, jak je popsáno výše. Při přivedení aktivních částic je již mnoho z míst s velkou energií obsazeno a aktivní částice tudíž obsazují místa s

malou energii na povrchu nosných částic nebo na povrchu
příměsových částic. To má za následek účinnější uvolňování
aktivních částic v proudu vzduchu, který se vytváří při
inhalování, což poskytuje zvýšené ukládání aktivních částic v
plicích.

Mělo by být zcela zřejmé, že termín "nosné částice"
označuje částice, na kterých se uchycují malá zrnka. Odkazy
na nosné částice, uváděné výše, například pokud se týká
velikosti částic, tedy nezahrnují tato malá zrnka.

Výhodně je krokem úpravy krok mletí. Mletí způsobuje,
že nerovnosti na površích nosných částic jsou odstraňovány
jako malá zrnka. Mnoho z těchto malých zrněk se opětovně
uchytí na površích nosných částic v oblastech s vysokou
energií, jak je popsáno výše.

Výhodně se krok mletí provádí v kulovém mlýnu.
Částice mohou být mlety s použitím plastových koulí nebo
mohou být mlety s použitím kovových koulí. Koule vyrobené z
polypropylenového materiálu s sebou nesou méně agresivní
mletí, zatímco ocelové koule s sebou nesou agresivnější
mletí. Mlýn se může otáčet s rychlostí okolo 60 otáček za
minutu. Mlýn může být alternativně otáčen s rychlostí menší
než je 60 otáček za minutu, například s rychlostí okolo 20
otáček za minutu, například s rychlostí okolo šesti otáček za
minutu. To jsou pro kulové mletí nízké rychlosti, které mají
za následek jemné odstraňování zrněk z povrchů částic a malé
rozbití částic. Rozšířenější rozbití částic, které
nastává při agresivních podmínkách mletí nebo při dlouhých
časech mletí, může mít za následek shluky rozbitých částic
nosného materiálu.

Výhodně jsou částice mlety po dobu alespoň 3,25 hodiny, výhodně jsou částice mlety po dobu ne delší než okolo 6 hodin. Tato doba byla sledována jako výhodná, když je mletí prováděno s koulemi vyrobenými z plastového materiálu. Při použití hutnějších koulí, nebo alternativních materiálů, mohou být použity kratší doby mletí. Alternativně může být použita odlišná technika mletí, například využívající oběhový mlýn s nízkoenergetickou tekutinou, nebo jiný způsob, který má za následek odstraňování zrněk z povrchů částic, například prosívání nebo viřivá úprava.

Jak je uvedeno výše, je velikost částic důležitá a způsob podle předkládaného vynálezu může dále také zahrnovat krok výběru výhodného rozsahu velikosti částic před krokem úpravy.

Tam, kde je učiněn odkaz na velikost nosných částic, která se v podstatě nemění v průběhu kroku úpravy, mělo by být samozřejmě zřejmé, že určitá změna ve velikosti nosných částic nastává, protože jsou části částic odstraňovány jako malá zrnka v průběhu kroku úpravy. Ovšem tato změna velikosti nebude tak velká jako změna získaná při mletí částic běžným mnohem agresivnějším způsobem. Jemné mletí použité v kroku úpravy je označováno jako "obrušování".

Podle předkládaného vynálezu je dále navržen způsob výroby prášku pro použití v práškových inhalátorech, přičemž tento způsob zahrnuje kroky:

(a) míchání nosných částic o velikosti vhodné pro použití v práškových inhalátorech s příměsovým materiálem tak, že příměsový materiál se uchytí na površích nosných částic;

(b) úpravu nosných částic pro odstranění malých zrněk z povrchů nosných částic bez podstatné změny velikosti nosných částic v průběhu této úpravy; a

(c) míchání upravených částic získaných v kroku (b) s aktivními částicemi tak, že aktivní částice přilnou k povrchům nosných částic a/nebo příměsového materiálu.

Uspokojivý prášek může být rovněž získán prostřednictvím míchání aktivních částic, příměsového materiálu a nosných částic dohromady v jednom kroku. Alternativně mohou být nosné částice nejprve smíchány s aktivními částicemi, po čemž by následovalo míchání s příměsovým materiálem.

Uspokojivé prášky mohou být rovněž získány prostřednictvím alternativní sekvence kroků. Například mohou být nosné částice, příměsový materiál a aktivní částice smíchány dohromady, načež následuje krok mletí. Alternativně mohou být nosné částice nejprve mlety před přidáním příměsového materiálu a aktivních částic.

Předkládaný vynález rovněž navrhuje způsob výroby prášku pro použití v práškových inhalátorech, přičemž tento způsob zahrnuje kroky vytvoření částic, jak bylo popsáno výše, a míchání těchto částic s aktivními částicemi tak, že aktivní částice přilnou k povrchům nosných částic a/nebo příměsového materiálu.

Podle předkládaného vynálezu je rovněž navrženo použití příměsového materiálu uchyceného k povrchům nosných částic pro nesení aktivních částic v prášku pro použití v práškovém inhalátoru, pro zlepšení uvolňování aktivních částic z povrchů nosných částic v průběhu inhalování, přičemž

prášek je takový, že aktivní částice nemají sklon k uvolňování od nosných částic před ovládním inhalátoru.

Některá provedení předkládaného vynálezu budou nyní popsána prostřednictvím neomezuujícího příkladu s odkazy na připojené výkresy.

Přehled obrázků na výkresech

Obr.1 znázorňuje řez nosnou částicí zahrnující příměsové částice na jejím povrchu;

Obr.2 je perspektivní pohled na práškový inhalátor;

Obr.3 je schéma v řezu dvoufázového přístroje na sbírání vzorků částic suspendovaných ve vzduchu; a

Obr.4a a obr. 4b znázorňují účinek úpravy mletím na nosnou částici podle obr. 1.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Nosné částice byly připraveny prostřednictvím následujícího postupu. Byla použita laktóza meggle EP D30 (α monohydrát laktózy : čistý krystalický mléčný cukr). Laktóza EP D30 má výhodný rozsah velikosti částic a přijatelné vlastnosti tečení.

(a) Laktóza byla proseta následujícím postupem, aby se vytvořily vzorky mající částice v rozsahu průměrů od 90 μm do 125 μm. Po sobě jdoucí vzorky o hmotnosti okolo 500 g laktózy byly mechanicky prosívány po dobu 40 minut s použitím po sobě jdoucích tkaných drátěných sít z nekorodující oceli o průměrech ok 63 μm, 90 μm a

125 μm . Sítím bylo vibrováno s vysokou rychlostí na rotačním vibrátoru Boulton pro omezení vázání laktóзовých částic k okům síta. Za účelem vyzkoušení zlepšení účinnosti prosívacího procesu bylo prosívání po dvaceti minutách prosívacího procesu zastaveno a síto bylo odstraněno a prášek na sítu byl odebrán, síto bylo vykartáčováno a prášek opětovně uložen na síto, ze kterého byl odebrán. Síto potom bylo vráceno na místo a prosívání pokračovalo.

200 g vzorky laktózy EP D30 byly odebrány z částic, které prošly skrz síto s oky 125 μm , ale zůstaly na sítu s oky 90 μm . Tyto částice by mohly být považovány za částice, které mají průměr mezi 90 μm a 125 μm .

(b) Vzorky laktóзовých částic získaných v kroku a) výše byly upraveny mícháním laktóзовých částic s příměsovými částicemi. 2 g leucinu (L - leucin kyselina α - aminoisokaproiková) byly přidány do 198 g laktóзовých částic a míchány v mixéru Turbula Mixer po dobu přibližně 15 minut.

Použité částice leucinu měly velikost takovou, že 95 % hmotnostních těchto částic mělo průměr menší než 150 μm . Získaná směs obsahovala přibližně 1 % hmotnostní leucinu.

Obr. 1 znázorňuje reprezentaci částice 1, která má nerovnosti 2 a trhlinky 3. Příměsové částice 4 se uchytily na povrchu této částice 1, většinou v aktivních místech na povrchu. Jak může být z obr. 1 patrné, pokrývají příměsové částice 4 pouze část

20.10.97

povrchu částice 1, ostatní části tohoto povrchu zůstávají vystaveny.

(c) Vzorky částic včetně příměsových částic (tedy získané v kroku (b)) byly smíchány s aktivními částicemi. 0,132 g beklometasondipropionátu (BDP) (vážený střední průměr 1,13 μm) bylo přidáno do 29,868 g částic ve skleněném moždíři. Bylo mícháno každých 30 g směsi.

Proces míchání s 0,132 g BDP byl opakován pro 29,868 g vzorek laktózových částic majících průměr mezi 90 μm a 125 μm (tedy získanými v kroku (a)), které ale nebyly smíchány s příměsovými částicemi, aby se tak vytvořil srovnávací příklad.

(d) Po jednom dnu bylo několik vzorků, každý o 25 mg, směsi odebráno z kontejneru obsahujícího částice včetně příměsových částic a několik vzorků, každý o 25 mg, bylo odebráno z kontejneru obsahujícího částice, které nebyly smíchány s příměsovými částicemi. Každý vzorek byl použit pro naplnění odpovídající jedné z množství kapslí o velikosti tři (průhledné kapsle o velikosti 3, získané od firmy Davcaps of Hitchin, Herts., England). Tyto naplněné kapsle byly ponechány, aby stály jeden den pro umožnění odeznění jakéhokoli akumulovaného elektrického náboje.

(e) Účinek míchání laktózových částic s příměsovými částicemi byl ověřen s použitím zařízení práškového inhalátoru a farmakologického přístroje pro stanovení účinku inhalátoru in vitro.

(e)(i) Obr. 2 znázorňuje pohled na práškový inhalátor známý jako Rotahaler (ochranná známka firmy Glaxo). Tento inhalátor zahrnuje vnější válcovou nádobu 11 a vnitřní válcovou nádobu 12 podobného poloměru, takže vnitřní válcová nádobu 12 je právě schopná zapadat do vnitřku vnější válcové nádoby 11. Síta 13 je uchycena přes konec vnitřní válcové nádoby 12 a náústek 14 je uchycen kolem tohoto koncového úseku vnitřní válcové nádoby 12. Vnější válcová nádobu 11 je uzavřena v jednom konci prostřednictvím koncového úseku 15, který obsahuje vstupní štěrbinu 16 a otvor 17. Vnitřní válcová nádobu 12 rovněž obsahuje žebro 18 podél delky vnitřní válcové nádoby 12 v otevřeném konci, přičemž toto žebro 18 vystupuje radiálně směrem dovnitř od vnitřního povrchu vnitřní válcové nádoby 12.

Pro činnost zařízení je vnitřní válcová nádobu 12 vložena do otevřeného konce vnější válcové nádoby 11 tak, že náústek 14 se dotýká vnější válcové nádoby 11 a otevřený konec vnitřní válcové nádoby 12 je v koncovém úseku 15. Kapsle 19, obsahující směs nosných částic a aktivních částic, je vložena do otvoru 17 tak, že část této kapsle 19 je držena v koncovém úseku 15 a část této kapsle 19 vyčnívá do vnitřní válcové nádoby 12. Vnější válcovou nádobou 11 se potom otáčí vzhledem k vnitřní válcové nádobě 12 a tak žebro 18 zabírá v kapsli 19 a rozbíjí ji. Pacient inhaluje skrz náústek 14, vzduch je vtahován do Rotahaleru skrz vstupní štěrbinu 16 a obsah kapsle 19 je vyskladněn do vnitřní válcové nádoby 12 jako mrak prášku a inhalován přes

20.10.97

náústek 14. Síto 13 zabráňuje v inhalování velkých částic nebo rozbité kapsle.

(e)(ii) Obr.3 znázorňuje schematické uspořádání dvoufázového přístroje na sbírání vzorků částic suspendovaných ve vzduchu (TSI). TSI je dvoufázové separační zařízení používané při určování účinku ústních inhalačních zařízení. Fáze jedna tohoto přístroje je znázorněna napravo od čáry AB na obr. 3 a je simulací horního dýchacího traktu. Nalevo od čáry AB je fáze dvě, která je simulací spodního dýchacího traktu.

TSI zahrnuje ústí 21, které zahrnuje adaptér z polydimetylsiloxanu, vytvářený pro přijetí náústku inhalačního zařízení, horní trubice 22 a horní odlučovač 23 částic pro simulaci horního dýchacího traktu, přičemž tento horní odlučovač 23 obsahuje kapalinu 24, a spodní trubice 25 a spodní odlučovač 26 částic pro simulaci dolního dýchacího traktu, přičemž tento spodní odlučovač 26 obsahuje kapalinu 27. Spodní odlučovač 26 je přes výstupní trubku 28 spojen s čerpadlem 29, které protahuje vzduch skrz přístroj TSI předem stanovenou rychlostí. Spodek spodních trubice 25 je pod hladinou kapaliny 27, takže všechny vzduch protahovaný skrz TSI probublává skrz tuto spodní kapalinu 27. Kapalinou použitou jak v horním tak i ve spodním odlučovači je vhodné rozpouštědlo pro lék, který má být testován.

Při použití je inhalátor vložen do ústí 21 přístroje TSI. Vzduch je dodán prostřednictvím čerpadla 29, které je připojeno k fázi dva přístroje

TSI, aby proudil skrz tento přístroj. Vzduch je sán skrz přístroj z ústí 21, proudí skrz horní trubice 22 přes horní odlučovač 23 a spodní trubice 25 do spodního odlučovače 26, kde probublává skrz kapalinu 27 a vystupuje z přístroje skrz výstupní trubku 28. Kapalina 24 v horním odlučovači 23 zachycuje jakoukoliv částici, která má takovou velikost, že není schopna dostat se do fáze dva přístroje TSI. Jemné částice, což jsou částice schopné pronikat do plic v dýchacím traktu, jsou schopny procházet do fáze dva přístroje TSI, kde proudí do kapaliny 27 spodního odlučovače 26.

30 ml rozpouštědla bylo vloženo do spodního odlučovače 26 a 7 ml rozpouštědla bylo vloženo do horního odlučovače 23. Spodní trubice 25 byla uspořádána tak, že její spodní konec byl pod hladinou rozpouštědla ve spodním odlučovači 26. Čerpadlo 29 bylo nastaveno tak, aby poskytovalo rychlost průtoku vzduchu v přístroji 60 litrů za minutu.

Rotahaler byl zvážen, když byl prázdný. Jedna z připravených kapslí 19 byla vložena do otvoru 17 a inhalátor byl opět zvážen. Náustek 14 inhalátoru byl spojen s ústím 21 přístroje TSI, vnější válcová nádoba 11 byla otočena tak, aby rozbila kapsli 19 a čerpadlo 29 bylo spuštěno a ponecháno v chodu po časovou periodu deseti sekund. Čerpadlo 29 bylo potom vypnuto a Rotahaler byl odstraněn z přístroje TSI, opětovně zvážen a bylo vypočítáno množství prášku odebraného z inhalátoru.

Zbývající prášek v inhalátoru byl vymyt do baňky pro analýzu a doplněn na 25 ml rozpouštědlem. Úseky přístroje TSI, tvořící fázi jedna TSI, byly vymyty do druhé baňky a doplněny na 50 ml rozpouštědlem. Úseky tvořící fázi dva přístroje TSI byly vymyty do třetí baňky a doplněny na 50 ml rozpouštědlem.

Ostatní kapsle byly testovány stejným způsobem v předem stanoveném náhodném pořadí.

Obsahy baněk obsahujících výplachy z fází přístroje TSI byly testovány s využitím analýzy High Performance Liquid Chromatography (HPLC) na obsah BDP a porovnány se standardními roztoky obsahujícími 0,5 µg/ml a 1 µg/ml BDP.

Procentní množství BDP v každé fázi přístroje TSI bylo vypočítáno ze standardní odezvy pro každou kapsli a mohl být vypočítán průměr pro upravené vzorky a pro neupravené vzorky.

Tabulka 1 níže znázorňuje obsah BDP (v µg) získaný z každé fáze přístroje TSI, jako průměr pro vzorky upraveného a neupraveného materiálu. Dýchací část (vypočítaná jako procentní množství z celkového množství léku opouštějícího inhalační zařízení, které se dostane do fáze dva přístroje TSI) poskytuje indikaci o části aktivních částic, která by se mohla dostat hluboko do plic pacienta. Čísla v závorkách indikují variační koeficient pro každou hodnotu.

Tabulka 1		
	Bez přidaných příměsových částic	Přidáno 1 % leucinu
Inhalační zařízení	11,3 (19,7)	26,8 (6,8)
Fáze 1	88,0 (4,7)	63,6 (3,1)
Fáze 2	1,3 (40,5)	7,5 (9,0)
Dýchatelná část (%)	1,4 (37,5)	10,5 (6,8)

Výsledky ukazují, že docházelo ke zvýšení v ukládání aktivních částic ve fázi dva přístroje TSI: což indikuje zvýšené ukládání hluboko v plicích pro vzorky obsahující leucin.

Navíc byl omezen variační koeficient pro každou hodnotu pro upravené vzorky: což indikuje zvýšenou reprodukovatelnost výsledků (odpovídající zlepšené jednotnosti dávek podávaného léku).

Příklad 2

(a) Vzorky laktózových částic, mající částice v rozsahu průměrů od 90 μm do 125 μm , byly připraveny jako v Příkladu 1 (a) výše.

(b) Vzorky laktózových částic, získané v kroku (a) byly upraveny mícháním laktózových částic s příměsovými částicemi.

4 g leucinu (majícího 95 % hmotnostních částic s průměrem menším než 150 μm) byly přidány do 196 g laktózových částic a míchány jako bylo popsáno v

Příkladu 1 (b). Získaná směs obsahovala přibližně 2 % hmotnostní leucinu.

(c) Vzorky částic, získané v kroku (b), včetně příměsových částic byly míchány s aktivními částicemi jako bylo popsáno výše pro Příklad 1 (c) a tyto vzorky byly analyzovány jako bylo popsáno v krocích (d) až (f) pro Příklad 1.

(d) Tabulka 2 níže ukazuje obsah BPF (v ug), který byl získán z každé fáze přístroje TSI jako průměr pro vzorky obsahující příměsové částice, a dýchatelnou část. Výsledky pro vzorky z Příkladu 1, ke kterým nebyly přidávány příměsové částice jsou uvedeny pro srovnání.

Tabulka 2		
	Bez přidaných příměsových částic	Přidáno 2 % leucinu
Inhalační zařízení	11,3 (19,7)	24,2 (7,6)
Fáze 1	88,0 (4,7)	61,9 (2,0)
Fáze 2	1,3 (40,6)	6,2 (14,9)
Dýchatelná část (%)	1,4 (37,5)	9,3 (11,9)

Příklad 3

(a) Vzorky nosných částic, zahrnující laktózu a 1 % hmotnostní částic leucinu, byly připraveny, jako bylo popsáno v krocích (a) a (c) Příkladu 1.

20.10.94

(b) Několik vzorků nosných částic bylo mleté v porcelánovém kulovém mlýnu (Pascali Engineering Company) s 1200 ml plastových koulí, které měly průměr 20 mm.

Vzorky (A), jichž bylo několik, byly mlety rychlostí 60 otáček za minutu po dobu tři hodiny.

Vzorky (B) byly mlety rychlostí 60 otáček za minutu po dobu šest hodin.

Vzorky (C) a (D) byly mlety rychlostí 40 otáček za minutu po dobu dvě hodiny respektive po dobu čtyři hodiny.

(c) Vzorky byly míchány s aktivními částicemi jak bylo popsáno v Příkladu 1 (c) pro částice obsahující příměsové částice a analyzovány jak bylo popsáno v krocích (d) až (f) pro Příklad 1.

(d) Tabulka 3 níže znázorňuje obsah BDP (v µg), získaný z každé fáze přístroje TSI jako průměr pro mleté vzorky (A) až (D), a dýchatelnou část. Výsledky pro nemleté vzorky (s přidáním 1 % leucinu) pro Příklad 1 jsou uvedeny pro srovnání.

Výsledky ukazují, že docházelo k podstatnému zvýšení dýchatelné části, což indikuje zvýšené ukládání hluboko v plicích pro mleté vzorky.

Tabulka 3					
	laktóza s 1 % leucinu a BDP				
	nemleto	(A)	(B)	(C)	(D)
Inhalační zařízení	26,8 (6,8)	32,1 (9,9)	36,1 (12,8)	33,7 (10,1)	36,2 (7,2)
Fáze 1	63,6 (3,1)	48,8 (7,2)	35,7 (6,7)	52,5 (4,8)	41,2 (4,5)
Fáze 2	7,5 (9,0)	21,8 (14,9)	30,8 (7,6)	13,6 (10,6)	22,1 (16,9)
Dýchací část (A)	10,5 (6,8)	30,8 (11,2)	46,3 (4,7)	20,5 (6,5)	31,8 (10,5)

Obr. 4a a obr. 4b znázorňují účinek kroku mletí. Šrafované oblasti 5 částice 1 reprezentují úseky odstraňované z povrchu částice 1 jako malá zrnka v průběhu mletí. Jak je znázorněno na obr. 4b, uchycují se tato malá zrnka 6 opětovně na povrchu částice, většinou na aktivních místech.

Byl zjišťován účinek mletých částic za přítomnosti leucinu na vlastnosti tečení.

Byl změřen Carrův index pro laktózu (průměr 90 um až 125 um) vzorků (X), (Y) a (Z), kde:

(X) obsahoval mleté laktóзовé částice

(Y) obsahoval laktóзовé částice, ke kterým bylo přidáno 1 % leucinu před mletím

(Z) obsahoval mleté laktóзовé částice, ke kterým bylo přidáno 1 % leucinu.

V každém případě bylo mletí prováděno v porcelánovém kulovém mlýnu s 1200 ml plastových koulí, které měly průměr 20 ml. Mlýn byl otáčen rychlostí 60 otáček za minutu po dobu šest hodin.

Carrův index pro hmotnost (W) každého vzorku byl stanoven měřením sypkého objemu (V_{loose}) hmotnosti (W) nalité do měřicího válce o objemu 250 cm³ a třesením válcem, aby se získal konstantní setřesený objem (V_{tap}) vzorku. Sypká hustota a setřesená hustota jsou vypočítány jako W/V_{loose} respektive W/V_{tap} a Carrův index je vypočítán z této setřesené hustoty a sypké hustoty podle vzorce:

$$\text{Carrův index (\%)} = (\text{setřesená} - \text{sypká}) / \text{setřesená} \times 100$$

Carrův index, stanovený pro každý vzorek, je uveden v tabulce 4 níže. Carrův index menší než 25 je obvykle považován za indikaci dobrých vlastností tečení; Carrův index větší než 40 je obvykle považován za indikaci špatných vlastností tečení.

Tabulka 4	
Vzorek	Carrův index
X	36,4
Y	32,1
Z	35,6

Výsledky indikují, že vlastnosti tečení byly zlepšeny prostřednictvím přidání leucinu před mletím (to znamená, že bylo dosaženo lepšího tečení).

Příklad 4

(a) Vzorky laktózy, mající částice v rozsahu průměrů od 90 μm do 125 μm , byly připraveny jako v Příkladu 1 (a) výše.

(b) Vzorky laktóзовých částic, získané v kroku (a), byly upraveny mletím laktóзовých částic s příměsovými částicemi.

1 g částic sójového lecitinu byl přidán do 199 g laktóзовých částic a tato směs byla míchána v mixeru Turbula Mixer po dobu 15 minut. Získaná směs potom obsahovala přibližně 0,5 % hmotnostního sójového lecitinu.

(c) Několik vzorků částic, připravených v kroku (b) Příkladu 4 výše, bylo mleto v porcelánovém kulovém mlýnu (Pascall Engineering Company) s 1200 ml plastových koulí, které měly průměr 20 mm. Vzorky byly mlety každý s rychlostí 60 otáček za minutu po dobu šesti hodin.

(d) Mleté vzorky, získané v kroku (c) Příkladu 4 výše, a nemleté vzorky, získané v kroku (b) Příkladu 4 výše, byly míchány každý s aktivními částicemi, jak bylo popsáno v Příkladu 1 (c) pro upravené částice, a analyzovány, jak bylo popsáno v krocích (d) až (f) pro Příklad 1.

(e) Tabulka 5 níže ukazuje obsah BDE (v μg), získaný z každé fáze přístroje TSI jako průměr pro mleté vzorky a pro nemleté vzorky, a dýchatelnou část.

20.10.97

Tabulka 5		
	laktóza s 0,5 % sójového lecitinu a BDP	
	nemleto	mleto
Inhalační zařízení	22,9 (10,1)	29,5 (10,7)
Fáze 1	71,9 (3,5)	45,2 (12,5)
Fáze 2	3,4 (11,4)	24,5 (11,1)
Dýchatelná část (%)	4,4 (8,4)	35,3 (14,5)

Výsledky ukazují podstatné zvýšení dýchatelné části, což indikuje zvýšené ukládání hluboko v plicích pro mleté vzorky.

Příklad 5

(a) Vzorky laktózy, mající částice v rozsahu průměrů od 90 μm do 125 μm , byly připraveny jako v Příkladu 1 a výše.

(b) Vzorky laktóзовých částic, získané v kroku (a), byly upraveny mletím laktóзовých částic s příměsovými částicemi.

2 g částic aspartamu byly přidány do 198 g laktóзовých částic a tato směs byla míchána v mixéru Turbula Mixer po dobu 15 minut. Získaná směs potom obsahovala přibližně 1 % hmotnostní aspartamu.

(c) Několik vzorků částic, připravených v kroku (b) Příkladu 5 výše, bylo mleto v porcelánovém kulovém mlýnu (Pascall Engineering Company) s 1200 ml plastových koulí, které měly průměr 20 mm. Vzorky byly

mletý každý s rychlostí 60 otáček za minutu po dobu šesti hodin.

(d) Mleté vzorky, získané v kroku (c) Příkladu 5 výše, a nemleté vzorky, získané v kroku (b) Příkladu 5 výše, byly smíchány každý s aktivními částicemi, jak bylo popsáno v Příkladu 1 (c) pro částice obsahující příměs, a analyzovány, jak bylo popsáno v krocích (d) až (f) pro Příklad 1.

(e) Tabulka 6 níže ukazuje obsah BDP (v ug), získaný z každé fáze přístroje TSI jako průměr pro mleté vzorky a pro nemleté vzorky, a dýchatelnou část.

Tabulka 6		
	laktóza s 1 % aspartamu a BDP	
	nemleto	mleto
Inhalační zařízení	29,1 (16,0)	36,5 (10,7)
Fáze 1	67,0 (8,2)	41,4 (10,9)
Fáze 2	4,6 (20,6)	19,8 (5,2)
Dýchatelná část (%)	6,4 (13,6)	32,4 (6,1)

Výsledky ukazují podstatné zvýšení dýchatelné části, což indikuje zvýšené ukládání hluboko v plicích pro mleté vzorky.

Příklad 6

(a) Vzorky laktózy, mající částice v rozsahu průměrů od 90 μm do 125 μm , byly připraveny jako v Příkladu 1 (a) výše.

(b) Vzorky laktózových částic, získané v kroku (a), byly upraveny přidáním příměsových částic k laktózovým částicím a mletím směsi laktózových a příměsových částic.

Bylo připraveno pět různých sad vzorků obsahujících pět různých aminokyselin jako příměsové materiály, přičemž postup byl následující:

2 g příměsových částic byly přidány do 198 g laktózových částic (získaných v kroku (a) Příkladu 6) v 2,5 litrovém porcelánovém kelímku obsahujícím 1200 ml plastových koulí, které měly průměr 20 mm. Tento kelímek byl vložen do kulového mlýnu (Pascall Engineering Company) a mlet s rychlostí 60 otáček za minutu po dobu šesti hodin.

Pětí aminokyselinami byly leucin, lysin, methionin, fenylalanin a valin.

(c) Mleté částice, získané v kroku (b) Příkladu 6, byly míchány s aktivními částicemi. 0,132 g beklometasondipropionátu (BDP) bylo přidáno do 29,868 g částic v skleněném moždíři. Každá 30 g směs byla míchána.

(d) Práškové vzorky, získané v kroku (c) Příkladu 6, byly analyzovány s použitím přístroje TSI, jak bylo popsáno v krocích (d) až (f) pro Příklad 1.

(e) Tabulka 7 níže ukazuje obsah BDP (v μg), získaný z každé fáze přístroje TSI jako průměr pro vzorky pro každý z pěti různých příměsových materiálů, a dýchatelnou část. Pro srovnání bylo rovněž analyzováno, jako v kroku (d) výše, kontrolní složení, připravené

podle popisu v krocích (a) až (c) výše, které ale neobsahovalo jakýkoliv příměsový materiál.

Tabulka 7

	kontrolní	leucin	lysin	methionin	fenylalanin	valin
inhalační zařízení	33	36,1	33,9	31,5	31	40,6
Fáze 1	51,1	35,7	52,1	45,1	46,7	46,9
Fáze 2	17,5	30,8	23,6	25,6	23,8	19,6
Dýchací část (%)	25,5 (11,0)	46,3 (4,7)	31,0 (11,6)	36,2 (1,7)	33,8 (5,6)	29,5 (7,7)

Příklad 7

(a) Vzorky laktózy, mající částice v rozsahu průměrů od 90 μm do 125 μm , byly připraveny jako v Příkladu 1 (a) výše.

(b) Vzorky laktózových částic, získané v kroku (a) Příkladu 7, byly upraveny přidáním částic aspartamu k laktózovým částicím a mletím této směsi, přičemž postup byl následující:

2 g částic aspartamu byly přidány do 198 g laktózových částic (získaných v kroku (a) Příkladu 7) v 2,5 litrovém porcelánovém kelímku obsahujícím 1200 ml plastových koulí, které měly průměr 20 mm. Tento kelímek byl vložen do kulového mlýnu (Pascall Engineering Company) a mlet s rychlostí 60 otáček za minutu po dobu šesti hodin.

(c) Mleté částice, získané v kroku (b) Příkladu 7, byly míchány s aktivními částicemi, jak bylo popsáno v kroku (c) Příkladu 6.

(d) Práškové vzorky, získané v kroku (c) Příkladu 7, byly analyzovány s použitím přístroje TSI, jak bylo popsáno v krocích (d) až (f) pro Příklad 1.

(e) Tabulka 8 níže ukazuje obsah BDP (v µg), získaný z každé fáze přístroje TSI jako průměr pro vzorky, a dýchatelnou část. Pro srovnání jsou rovněž uvedeny výsledky kontrolního složení (jako v Příkladu 6).

Tabulka 8		
	kontrolní	přidán aspartam
Inhalační zařízení	33	36,5
Fáze 1	51,1	41,4
Fáze 2	17,5	19,3
Dýchatelná část (%)	25,5 (11,0)	32,4 (6,1)

Příklad 8

(a) Vzorky laktózy, mající částice v rozsahu průměrů od 90 µm do 125 µm, byly připraveny jako v Příkladu 1 (a) výše.

(b) Vzorky laktózových částic, získané v kroku (a) Příkladu 8, byly upraveny přidáním částic sójového

lecitinu k laktózovým částicím a mletím této směsi, přičemž postup byl následující:

1 g částic sójového lecitinu byl přidán do 199 g laktózových částic (získaných v kroku (a) Příkladu 8) v 2,5 litrovém porcelánovém kelímku obsahujícím 1200 ml plastových koulí, které měly průměr 20 mm. Tento kelímek byl vložen do kulového mlýnu (Pascall Engineering Company) a mlet s rychlostí 60 otáček za minutu po dobu šesti hodin.

(c) Mleté částice, získané v kroku (b) Příkladu 8, byly míchány s BDP, jak bylo popsáno v kroku (c) Příkladu 6.

(d) Práškové vzorky, získané v kroku (c) Příkladu 8, byly analyzovány s použitím přístroje TSI, jak bylo popsáno v krocích (d) až (f) pro Příklad 1.

(e) Tabulka 9 níže ukazuje obsah BDP (v ug), získaný z každé fáze přístroje TSI jako průměr pro vzorky, a dýchatelnou část. Pro srovnání jsou rovněž uvedeny výsledky kontrolního složení (podobně jako v Příkladu 6).

Tabulka 9		
	kontrolní	přidán sójový lecitin
Inhalační zařízení	33	44,8
Fáze 1	51,1	37,5
Fáze 2	17,5	23,4
Dýchátní část (%)	25,5 (11,0)	38,3 (4,3)

Příklad 9

(a) Vzorky laktózy, mající částice v rozsahu průměrů od 90 μm do 125 μm , byly připraveny jako v Příkladu 1 (a) výše.

(b) Vzorky laktózových částic, získané v kroku (a) Příkladu 9, byly upraveny mletím směsí laktózových částic a částic pšeničného škrobu. Mleté vzorky laktózových a škrobových částic byly připraveny následujícím postupem:

1 g částic pšeničného škrobu byl přidán do 199 g laktózových částic v 2,5 litrovém porcelánovém kelímku obsahujícím 1200 ml plastových koulí, které měly průměr 20 mm. Tento kelímek byl vložen do kulového mlýna (Pascall Engineering Company) a mlet s rychlostí 60 otáček za minutu po dobu šesti hodin.

(c) Mleté částice, získané v kroku (b) Příkladu 9, byly míchány s aktivními částicemi. 0,264 g salbutamolsulfátu (SBS) bylo přidáno do 29,736 g částic

ve skleněném moždíři. Každá 30 g směs byla potom míchána.

- (d) Práškové vzorky, získané v kroku (c) Příkladu 9, byly potom analyzovány, jak bylo popsáno v krocích (d) až (f) Příkladu 1, s tím, že fáze přístroje TSI byly analyzovány na obsah SBS.

Tabulka 10 níže ukazuje obsah SBS (v ug), získaný z inhalačního zařízení a z každé fáze přístroje TSI jako průměr pro vzorky.

Dýchatelná část (RF) je rovněž uvedena a číslo v závorce indikuje variační koeficient této hodnoty.

Tabulka 10	
	Pšeničný škrob
Inhalační zařízení	94,7
Fáze 1	89,1
Fáze 2	60,9
RF (%)	40,8 (12,8)

Příklad 10

- (a) Vzorky laktózy, mající částice v rozsahu průměrů od 90 μm do 125 μm , byly připraveny jako v Příkladu 1 (a) výše.
- (b) Příměsový materiál byl přidán do laktózových částic podle následujícího postupu:

1 g sójového lecitinu (90 % hmotnostních částic mělo průměr menší než 710 µm) byl rozpuštěn v 10 g vody a 10 g IMS (nebo ve 20 g 95% etanolu) a přidáno do 199 g laktózových částic v mixéru s vysokým stříhem.

Výsledná směs byla míchána po dobu čtyř minut a potom sušena na mísách při teplotě 40°C po dobu 6 hodin. Prášek byl proset skrz síto s oky o průměru 500 µm.

Získané práškové vzorky obsahovaly přibližně 0,5 % hmotnostního sójového lecitinu.

(c) Vzorky, získané v kroku (b) Příkladu 10 výše byly smíchány každý s aktivními částicemi, jak bylo popsáno v Příkladu 1 (c) pro upravené částice, a analyzovány, jak bylo popsáno v krocích (d) až (f) pro Příklad 1.

(e) Tabulka 11 níže ukazuje obsah EDP (v µg), získaný z každé fáze přístroje TSI jako průměr pro vzorky, a dýchatelnou část.

Tabulka 11		
	Bez přidaného příměsového materiálu	Přidáno 0,5 % sojového lecitinu
Inhalační zařízení	11,3 (19,7)	22,9 (10,1)
Fáze 1	38,0 (4,7)	71,9 (3,5)
Fáze 2	1,3 (40,5)	3,4 (11,4)
Dýchatelná část (%)	1,4 (37,5)	4,4 (8,4)

Výsledky ukazují, že docházelo ke zvýšení ukládání aktivních částic ve Fázi dva přístroje TSI, což indikuje zvýšené ukládání hluboko v plicích pro vzorky obsahující sójový lecitin.

Příklad 11

Vzorky mleté laktózy, obsahující leucin jako příměsový materiál, byly připraveny a testovány s využitím přístroje TSI, aby byl zjištěn účinek použití různých práškových inhalačních zařízení a různých léků.

(i) Mleté vzorky laktózy a leucinu byly připraveny podle následujícího postupu:

(a) Vzorky laktózy, mající částice v rozsahu průměrů od 90 μm do 125 μm , byly připraveny jako v Příkladu 1 (a) výše.

(b) Vzorky laktóзовých částic, získané v kroku (a) Příkladu 11, byly upraveny přidáním částic leucinu k laktóзовým částicím a mletím této směsi.

2 g částic leucinu byly přidány do 198 g laktóзовých částic v 2,5 litrovém kelímku obsahujícím 1200 ml plastových koulí, které měly průměr 20 mm. Tento kelímek byl vložen do kulového mlýnu (Pascall Engineering Company) a mlet s rychlostí 60 otáček za minutu po dobu šesti hodin.

(ii) Několik vzorků částic, získaných v kroku (i), bylo mícháno každý s aktivními částicemi, jak je popsáno níže.

(a) 0,132 g BDP bylo přidáno do 29,868 g částic v skleněném moždíři a tato směs byla míchána.

20.10.97

(b) 0,132 g SBS bylo přidáno do 29,868 g částic v skleněném moždíři a tato směs byla míchána.

(c) 0,264 g budesonidu (BSN) bylo přidáno do 29,736 g částic v skleněném moždíři a tato směs byla míchána.

(iii) Prášky, získané v kroku (ii), byly analyzovány s využitím přístroje TSI se třemi různými inhalačními zařízeními.

(a) Rotahaler (ochranná známka firmy Glaxo).

Prášek byl analyzován, jako bylo popsáno v krocích (d) až (f) pro Příklad 1.

(b) Diskhaler (ochranná známka firmy Glaxo).

Několik vzorků prášku, každý o hmotnosti 25 mg, bylo odebráno z kontejneru. Každý vzorek byl použit pro naplnění vyduté kapsy v balíčku komerčně dostupného výrobku Becodisks (ochranná známka firmy Glaxo), ze kterého bylo odstraněno komerčně prodávané složení prášku. Opětovně naplněné vyduté kapsy byly ponechány, aby stály po dobu jednoho dne pro umožnění odeznění jakéhokoli akumulovaného elektrostatického náboje. Pro vyhodnocení účinnosti prášku v zařízení Diskhaler byla vydutá kapsa vložena do zařízení Diskhaler a náústek inhalátoru byl spojen s ústím přístroje TSI. Provedená analýza byla analogická s tím, co bylo popsáno v krocích (e)(ii) až (f) pro Příklad 1.

(c) Cyklohaler (vyráběný firmou Pharbita B.V.).

Způsob analýzy prášků byl analogický s tím, co bylo popsáno v krocích (d) až (f) pro Příklad 1.

(iv) Analýza byla opakována pro každé inhalační zařízení s použitím komerčně dostupných přípravků aktivních materiálů BDP, SBS a BSN (tyto přípravky neobsahovaly příměsový materiál a nebyly upraveny jako prášky testované v kroku (iii)). Pro zařízení Rotahaler nebyl komerčně dostupný přípravek s obsahem BSN. Přípravek byl připraven pro srovnání vytvořením prášku, jak bylo popsáno výše, bez přidání leucinu.

Tabulka 12 níže ukazuje obsah (v µg) aktivního materiálu (BDP, SBS, BSN) pro inhalační zařízení a fáze 1 a 2 přístroje TSI, a dýchatelnou část. Uvedené výsledky jsou průměrem z provedených opakovaných testů. Čísla v závorkách představují variační koeficient. Výsledky jsou uvedeny pro tři různá inhalační zařízení: Rotahaler (RH), Diskhaler (DH) a Cyklohaler (CH) jak pro komerčně dostupné složení (C) tak i pro prášek obsahující leucin jako příměs (L).

Tabulka 12						
Inhalátor	Aktivní složka	Složení	Inhalační zařízení	Fáze 1	Fáze 2	Dýchatelná část
RH	BDP	C	25,6	64	14,9	14,9 (15,7)
RH	BDP	L	36,1	35,7	30,8	46,3 (4,7)
DH	BDP	C	-	67,8	17,8	20,8 (5,1)

DH	BDP	L	-	50	38,9	44 (7,7)
RH	SBS	C	60,1	110	40,3	26,6 (13,4)
RH	SBS	L	99	47,9	60	55,7 (9,3)
DH	SBS	C	-	114,9	74,7	39,4 (7,9)
DH	SBS	L	-	84,9	126,6	59,9 (4,3)
CH	SBS	C	49,2	170,8	36	17,4 (11,9)
CH	SBS	L	63,3	48,7	74,6	60,6 (4,7)
RH	BSN	bez leucinu	47,7	46,9	16,5	26 (3,5)
RH	BSN	L	33,7	35,4	27,8	44,3 (10,2)

Příklad 12

Vzorky mleté laktózy, obsahující 1 - leucin jako příměsový materiál v různých koncentracích, byly připraveny a testovány s použitím přístroje TSI pro zjištění účinku použití různých množství leucinu.

(a) Vzorky laktózy, mající částice v rozsahu průměrů od 90 μm do 125 μm , byly připraveny jako v Příkladu 1 (a) výše.

20.10.97

(b) Vzorky laktóзовých částic, získané v kroku a) příkladu 12, byly upraveny mletím (obrušováním) laktóзовých částic s příměsovými částicemi L - leucinu.

Vhodné hmotnosti příměsových částic byly přidány do vhodných hmotností laktóзовých částic v 2,5 litrovém kelímku, který rovněž obsahoval 200 ml ocelových koulí, které měly průměr 3 mm. Tento kelímek byl potom v každém případě vložen do kulového mlýnu (Pascall Engineering Company) a mlet s rychlostí 60 otáček za minutu po dobu 6 hodin.

Hmotnosti L - leucinu (příměsových částic) a laktóзовých částic v různých vzorcích byly takové, jak je detailně uvedeno v Tabulce 13 níže:

Tabulka 13		
Hmotnost příměsových částic	Hmotnost laktóзовých částic	% koncentrace příměsových částic
2 g	198 g	1,0%
4 g	196 g	2,0%
12 g	188 g	6,0%

Bylo připraveno několik vzorků od každé koncentrace.

Jakmile byly vzorky mlety po dobu celých 6 hodin, byly kelímky otevřeny a prášky bylo kvalitativně zkoumány na přítomnost spékání. Spékání je výskyt

20.10.97

materiálu, který nelze opětovně rozptýlovat, kolem hran kelímku a indikuje špatnou zpracovatelnost. Bylo zjištěno, že míra spékání se znatelně zvětšuje, když se koncentrace L - leucinu zvětšuje od 1 do 6 %. Navíc při úrovni 6 % L- leucinu byla zjištěna extrémně vysoká míra spékání, což indikovalo, že tato směs by nemohla být účinně zpracovávána v komerčním měřítku.

(c) Mleté vzorky, získané v kroku (b) Příkladu 12, potom byly míchány s aktivními částicemi BDP, jak bylo popsáno v kroku (c) Příkladu 1.

(d) Mleté vzorky smíchané s aktivními částicemi, získané v kroku (c) Příkladu 12, byly potom analyzovány, jak bylo popsáno v krocích (d) až (f) pro Příklad 1.

Tabulka 14 níže ukazuje obsah BDP (v µg), získaný z inhalačního zařízení a z každé fáze přístroje TSI jako průměr z opakovaných experimentů. Uvedena je rovněž dýchatelná část a hodnoty v závorkách označují variační koeficienty. Výsledky dosažené s kontrolním složením, připraveným jak bylo popsáno výše, ale bez jakýchkoliv částic leucinu, jsou v tabulce rovněž uvedeny.

Tabulka 14				
		Koncentrace leucinu v %		
	Kontrolní složení	1%	2%	3%
Inhalační zařízení	28,9 (36,2)	32,9 (12,6)	58,5 (9,3)	27,6 (2,7)
Fáze 1	58,5 (13,0)	35,2 (9,95)	27,9 (5,5)	33,2 (8,2)
Fáze 2	15,5 (17,1)	33,7 (5,1)	43,3 (2,9)	42,5 (6,7)
Dýchací část (%)	20,9 (11,5)	49,0 (4,8)	60,5 (2,4)	56,2 (6,4)

Z výsledků uvedených výše může být patrné, že není získáno žádné zvýšení dýchací části ze zvýšení koncentrace leucinu nad okolo 2 procent. Zvýšení koncentrace nad okolo 2 procent ale nepříznivě ovlivňuje schopnost zpracovávat směs, což směs dělá hůře zpracovatelnou při výrobě, a při koncentracích nad 5 procent leucinu se směs stává ještě mnohem obtížněji zpracovatelnou.

Je možné provést kvantitativní vyhodnocení sklonu jakéhokoliv částicového prášku k oddělování. Může být přitom použito následujícího postupu:

Třináct vzájemně spolu spojených plastových válců (vnitřní průměr a výška každého je přibližně 1 cm) je sestaveno do věže. Tato věž je potom pečlivě naplněna vzorkem práškového složení pro testování pro vytvoření stohu prášku, vysokého přibližně 13 cm. Počáteční homogenita prášku je

20.10.97

potom stanovena odebráním dvou, o hmotnosti přibližně 25 mg, vzorků prášku (zaznamenány přesné hmotnosti prostřednictvím analytické váhy) z různých míst na horním povrchu nejvyššího válce. Tento nejvyšší válec je potom odebrán ze stohu prostřednictvím posunutí stranou. Tento postup je potom opakován, dokud nejsou odebrány dva vzorky z každého z prvních deseti válců v původním stohu.

Obsah léku každého práškového vzorku je potom stanoven s využitím HPLC analýzy, jak byla použita pro experimenty s přístrojem TSI, jak bylo popsáno v kroku (f) Příkladu 1.

Za účelem stanovení počáteční homogenity je kvantita léku (jak byla stanovena prostřednictvím analýzy HPLC) v každém vzorku vyjádřena jako procentní množství z původní zaznamenané hmotnosti práškového vzorku. Tyto hodnoty pro všechny vzorky jsou potom zprůměrovány, aby se vytvořila průměrná hodnota, a je vypočítán variační koeficient (CV) kolem této průměrné hodnoty. Variační koeficient je přímým měřítkem homogenity směsi.

Pro simulaci účinků podmínek farmaceutického zpracování na homogenitu práškových prostředků je potom použita následující procedura.

Válcová věž, naplněná práškovým prostředkem, jak bylo popsáno výše, je upevněna k elektronické vibrační jednotce. Tento přístroj je nastaven na frekvenci 50 Hz s vibrační amplitudou 2 g a je spuštěn, aby vertikálně vibroval s válcem, obsahujícím testovaný prášek, po dobu 15 minut. Účelem vibrování je podrobit prášek úpravě srovnatelné s tím, čemu by mohla být podrobena v průběhu komerčního zpracování.

20.10.97

Potom je stanovena homogenita práškových prostředků s využitím v podstatě stejného postupu, jako bylo popsáno výše. Vibrace způsobí, že prášek je kompaktní, s tím důsledkem, že například tři nejvyšší válce nemusí vůbec obsahovat jakýkoliv prášek po skončení vibrování. Tyto válce potom nejsou zařazeny do statistické analýzy.

Prášek, jehož homogenita po vibrování, měřená jako procentní variační koeficient, je menší než okolo 5 %, může být považován za přijatelný, přičemž variační koeficient 2 % je vynikajícím výsledkem.

Příklad 13

Byly připraveny vzorky prášku, obsahující L-leucin a stearat hořčiku jako příměsové materiály, a byla kvantitativně vyhodnocena tendence těchto prášků k oddělování. Detaily použitého postupu byly následující:

(a) Vzorky laktózy, mající částice v rozsahu průměrů od 90 μm do 125 μm , byly připraveny jako v Příkladu 1 (a) výše.

(b) Vzorky laktózových částic, získané v kroku (a) Příkladu 13, byly upraveny mletím (obrušováním) laktózových částic s příměsovými částicemi ternárního činidla. Tyto příměsové částice sestávaly buď z L-leucinu nebo ze stearátu hořčiku.

Vhodné hmotnosti příměsových částic byly přidány do vhodných hmotností laktózových částic v 2,5 litrovém kelímku, který rovněž obsahoval 200 ml ocelových koulí, které měly průměr 3 mm. Tento kelímek byl potom v každém případě vložen do kulového mlýnu (Pascall

20.10.97

Engineering Company) a mlet s rychlostí 60 otáček za minutu po dobu 6 hodin.

Hmotnosti a typy příměsových částic a hmotnosti laktóзовých částic v různých testech byly takové, jak je detailně uvedeno v Tabulce 15 níže:

Tabulka 15			
Typ příměsových částic	Hmotnost příměsových částic	Hmotnost laktóзовých částic	% koncentrace příměsových částic
Stearát hořčiku	3 g	197 g	1,5%
L - leucin	2 g	198 g	1,0%
L - leucin	4 g	196 g	2,0%

(c) Mleté vzorky, získané v kroku (b) Příkladu 13, potom byly míchány s aktivními částicemi BDP, jak bylo popsáno v kroku (c) Příkladu 1.

(d) Prášky, získané v kroku (c) Příkladu 13, potom byly podrobeny testu na oddělování, jak bylo popsáno výše, s využitím věže z plastových válců. Pro každý prášek byl proveden první test bez vibrování, aby se umožnilo stanovení počáteční homogenity vyjádřené jako procentní variační koeficient; a byl proveden druhý test po vibrování, aby se umožnilo stanovení homogenity po vibrování, vyjádřené opět jako procentní variační koeficient. Pro druhý test bylo zjištěno, že horní tři válce byly v podstatě prázdné po vibrování a proto do

statistické analýzy nebyly výsledky těchto tří válců zahrnuty.

Výsledky testů jsou uvedeny v Tabulce 16 níže:

Tabulka 16		
Příměsové částice	Počáteční homogenita (%CV)	Homogenita po vibrování (%CV)
1,5 % stearátu hořčíku	8,73	15,26
1,0 % L - leucinu	1,4	4,07
2,0 % L - leucinu	1,71	2,07

Malá počáteční homogenita směsi s 1,5 % stearátu hořčíku indikuje velmi silný sklon této směsi k oddělování. Výsledky po vibrování potvrzují malou stabilitu této směsi, když je podrobena podmínkám srovnatelným s tím, čemu by mohla být podrobena v průběhu komerčního zpracování. Tak dokonce i když směs s 1,5 % stearátu hořčíku může zajistit uspokojivé výsledky vzhledem k dýchateľné části, nesplňuje další důležitý požadavek na zachování homogenity v průběhu podmínek, které jsou srovnatelné s tím, co by mohlo nastat v průběhu komerčního zpracování. Naproti tomu prášky obsahující leucin nejen, že zajišťují uspokojivé výsledky s ohledem na dýchateľnou část, ale mají také vynikající počáteční homogenity a tyto homogenity zůstávaly uspokojivé dokonce i po intenzivním vibrování.

Zastupuje :

Seznam vztahových znaků

- 1 částice
- 2 nerovnost
- 3 trhlínka
- 4 příměsová částice
- 5 šrafované oblasti
- 6 malá zrnka
- 11 vnější válcová nádoba
- 12 vnitřní válcová nádoba
- 13 síto
- 14 náústek
- 15 koncový úsek
- 16 vstupní štěrbin
- 17 otvor
- 18 žebro
- 19 kapsle
- 21 ústí
- 22 horní trubice
- 23 horní odlučovač částic
- 24 kapalina
- 25 spodní trubice
- 26 spodní odlučovač částic
- 27 kapalina
- 28 výstupní trubka
- 29 čerpadlo

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Prášek pro použití v práškových inhalátorech, který zahrnuje aktivní částice a nosné částice pro nesení aktivních částic, v y z n a č u j í c í s e t í m , že dále zahrnuje příměsový materiál na površích nosných částic pro zlepšení uvolňování aktivních částic z nosných částic při aktivaci inhalátoru, přičemž příměsový materiál zahrnuje aminokyselinu.

2. Prášek podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že aminokyselinou je leucin.

3. Prášek podle nároku 1 nebo 2, v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje ne více než 4 % hmotnostní příměsového materiálu z hmotnosti prášku.

4. Prášek podle nároku 3, v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje ne více než 2 % hmotnostní příměsového materiálu z hmotnosti prášku.

5. Prášek podle kteréhokoli z nároků 1 až 4, v y z n a č u j í c í s e t í m , že příměsový materiál je ve formě částic, přičemž tyto příměsové částice jsou uchyceny k povrchům nosných částic.

6. Prášek pro použití v práškových inhalátorech, který zahrnuje aktivní částice a nosné částice pro nesení aktivních částic, v y z n a č u j í c í s e t í m , že dále zahrnuje příměsový materiál na površích nosných částic pro zlepšení uvolňování aktivních částic z nosných částic při aktivaci inhalátoru, přičemž tento prášek je takový, že aktivní částice nemají sklon k uvolňování od nosných částic před ovládním inhalátoru.

20.10.97

7. Prášek podle nároku 6, v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje ne více než 5 % hmotnostních příměsového materiálu z hmotnosti prášku.

8. Prášek podle nároku 7, v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje ne více než 2 % hmotnostní příměsového materiálu z hmotnosti prášku.

9. Prášek podle kteréhokoliv z nároků 6 až 8, v y z n a č u j í c í s e t í m , že nosné částice jsou tvořeny z jednoho nebo z více krystalických cukrů.

10. Prášek podle nároku 9, v y z n a č u j í c í s e t í m , že nosné částice jsou částicemi laktózy.

11. Prášek podle kteréhokoliv z nároků 6 až 10, v y z n a č u j í c í s e t í m , že v podstatě všechny, při hmotnostním vyjádření, z nosných částic mají průměr, který leží mezi 20 μm a 1000 μm .

12. Prášek podle kteréhokoliv z nároků 6 až 11, v y z n a č u j í c í s e t í m , že příměsový materiál sestává z fyziologicky přijatelného materiálu.

13. Prášek podle kteréhokoliv z nároků 6 až 12, v y z n a č u j í c í s e t í m , že příměsový materiál zahrnuje jednu nebo více sloučenin vybraných z aminokyselin a jejich derivátů, a peptidů a polypeptidů, které mají molekulární hmotnost od 250 do 1000000, a jejich derivátů.

14. Prášek podle nároku 13, v y z n a č u j í c í s e t í m , že příměsový materiál zahrnuje aminokyselinu.

20.10.97

15. Prášek podle nároku 14, v y z n a ě u j í c í s e t í m , že příměsový materiál v podstatě sestává z leucinu.

16. Prášek podle kteréhokoliv z nároků 6 až 15, v y z n a ě u j í c í s e t í m , že příměsový materiál zahrnuje jeden nebo více ve vodě rozpustných materiálů.

17. Prášek podle nároku 16, v y z n a ě u j í c í s e t í m , že příměsový materiál zahrnuje fosfolipid nebo jeho derivát.

18. Prášek podle nároku 17, v y z n a ě u j í c í s e t í m , že příměsový materiál zahrnuje sójový lecitin.

19. Prášek podle kteréhokoliv z nároků 6 až 18, v y z n a ě u j í c í s e t í m , že příměsový materiál zahrnuje nebo sestává z jednoho nebo více povrchově aktivních materiálů.

20. Prášek podle kteréhokoliv z nároků 6 až 19, v y z n a ě u j í c í s e t í m , že příměsový materiál je nepřílnavý materiál.

21. Prášek podle kteréhokoliv z nároků 6 až 20, v y z n a ě u j í c í s e t í m , že příměsový materiál je anti - třecí činidlo.

22. Prášek podle kteréhokoliv z nároků 6 až 21, v y z n a ě u j í c í s e t í m , že příměsový materiál zahrnuje dipolární ionty.

23. Prášek podle nároku 22, v y z n a ě u j í c í s e t í m , že příměsový materiál sestává z obojetných iontů.

20.10.97

24. Prášek podle kteréhokoliv z nároků 6 až 23, v y z n a č u j í c í s e t í m , že příměsový materiál je ve formě částic, přičemž tyto příměsové částice jsou uchyceny k povrchům nosných částic.

25. Prášek podle nároku 24, v y z n a č u j í c í s e t í m , že alespoň 95 % hmotnostních příměsových částic má průměr menší než 100 μm .

26. Prášek podle nároku 25, v y z n a č u j í c í s e t í m , že vážený střední průměr příměsových částic není větší než okolo 10 μm .

27. Prášek podle kteréhokoliv z nároků 6 až 26, v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje ne méně než 0,1 % hmotnostní příměsových částic z hmotnosti nosných částic.

28. Prášek podle kteréhokoliv z nároků 6 až 27, v y z n a č u j í c í s e t í m , že příměsový materiál vytváří přetržitě pokrytí na površích nosných částic.

29. Prášek podle nároku 27, v y z n a č u j í c í s e t í m , že příměsový materiál, zatímco vytváří přetržitě pokrytí na površích nosných částic, saturuje povrchy nosných částic.

30. Prášek podle kteréhokoliv z nároků 6 až 29, v y z n a č u j í c í s e t í m , že vážený střední průměr aktivních částic není větší než 10 μm .

20.10.97

31. Prášek podle kteréhokoliv z nároků 6 až 30, v y z n a č u j í c í s e t í m , že aktivní částice zahrnují β_2 - agonist.

32. Prášek podle nároku 31, v y z n a č u j í c í s e t í m , že aktivní částice zahrnují salbutamol, sůl salbutamolu nebo jejich kombinací.

33. Prášek podle kteréhokoliv z nároků 6 až 32, v y z n a č u j í c í s e t í m , že aktivní částice zahrnují beklometasondipropionát.

34. Částice pro použití v prášku podle kteréhokoliv z nároků 6 až 33, v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnují nosné částice o prvním složení a velikosti, které jsou vhodné pro použití v práškovém inhalátoru, a příměsový materiál o druhém složení, přičemž alespoň nějaký z příměsového materiálu je uchycen na površích nosných částic.

35. Prášek pro použití v práškovém inhalátoru, který zahrnuje aktivní částice a nosné částice pro nesení aktivních částic, v y z n a č u j í c í s e t í m , že dále zahrnuje příměsový materiál, který je uchycen k povrchům nosných částic pro zlepšení uvolňování aktivních částic z nosných částic.

36. Způsob výroby částic podle nároku 34, v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje krok míchání nosných částic o velikosti vhodné pro použití v práškových inhalátorech s příměsovým materiálem, který se uchycuje k povrchům nosných částic.

37. Způsob podle nároku 36, v y z n a č u j í c í s e t í m , že dále zahrnuje krok výběru ze vzorku nosných částic výhodného rozsahu velikostí nosných částic před krokem míchání.

38. Způsob podle nároku 36 nebo 37, v y z n a č u j í c í s e t í m , že příměsový materiál je ve formě částic, když se míchá s nosnými částicemi.

39. Způsob podle nároku 38, v y z n a č u j í c í s e t í m , že dále zahrnuje krok výběru ze vzorku příměsových částic výhodného rozsahu velikostí příměsových částic před krokem míchání.

40. Způsob podle nároku 36 nebo 37, v y z n a č u j í c í s e t í m , že příměsový materiál se přidává ve formě kapaliny, roztoku nebo suspenze.

41. Způsob podle kteréhokoliv z nároků 36 až 40, v y z n a č u j í c í s e t í m , že příměsový materiál a nosné částice se míchají po dobu mezi 0,1 hodiny a 0,5 hodiny.

42. Způsob podle kteréhokoliv z nároků 36 až 41, v y z n a č u j í c í s e t í m , že nosné částice se míchají s příměsovým materiálem s použitím bubnové míchačky.

43. Způsob podle kteréhokoliv z nároků 36 až 42, v y z n a č u j í c í s e t í m , že dále zahrnuje krok úpravy nosných částic pro odstranění malých zrněk z povrchů nosných částic bez podstatné změny velikosti nosných částic v průběhu této úpravy.

44. Způsob podle nároku 43, v y z n a č u j í c í s e t í m , že krok míchání se provádí před krokem úpravy.

45. Způsob podle nároku 43 nebo 44, v y z n a č u j í c í s e t í m , že malá zrnka se opětovně uchycují na površích nosných částic.

46. Způsob podle kteréhokoliv z nároků 43 až 45, v y z n a č u j í c í s e t í m , že krok úpravy je krokem mletí.

47. Způsob podle nároku 46, v y z n a č u j í c í s e t í m , že krok mletí se provádí v kulovém mlýnu.

48. Způsob podle nároku 47, v y z n a č u j í c í s e t í m , že částice se melou s použitím plastových koulí.

49. Způsob podle kteréhokoliv z nároků 46 až 48, v y z n a č u j í c í s e t í m , že částice se melou po dobu mezi 0,25 hodiny a 6 hodinami.

50. Způsob výroby prášku pro použití v práškových inhalátorech, v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje kroky:

(a) míchání nosných částic velikostí vhodné pro použití v práškových inhalátorech s příměsovým materiálem tak, že příměsový materiál se uchycuje na površích nosných částic;

(b) úpravu nosných částic pro odstranění malých zrněk z povrchů nosných částic bez podstatné změny velikosti nosných částic v průběhu této úpravy; a

(c) míchání upravených částic s aktivními částicemi tak, že aktivní částice přilnou k povrchům nosných částic a/nebo příměsového materiálu.

51. Způsob výroby prášku pro použití v práškových inhalátorech, v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje kroky způsobu výroby částic podle kteréhokoliv z nároků 36 až 49, a míchání těchto částic s aktivními částicemi tak, že aktivní částice přilnou k povrchům nosných částic a/nebo příměsového materiálu.

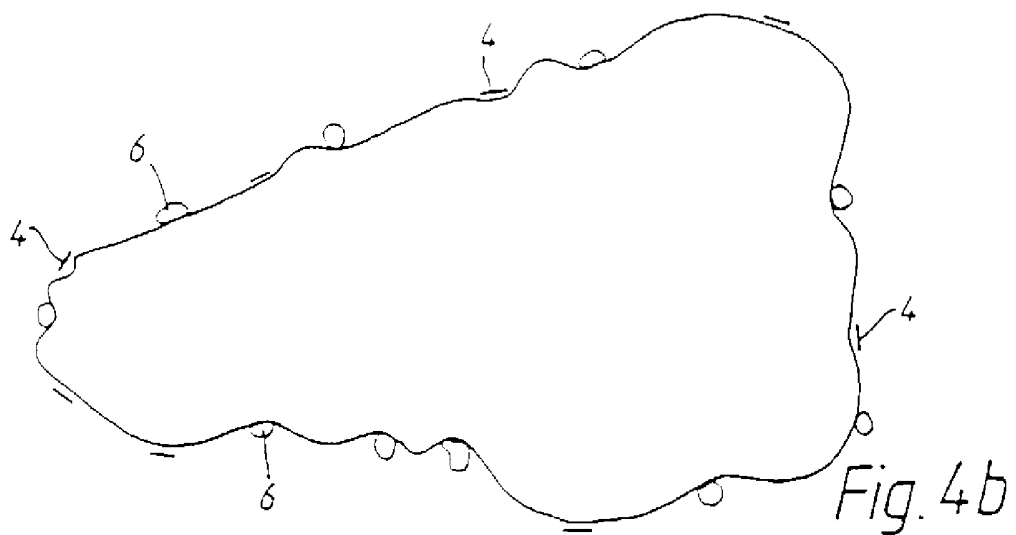
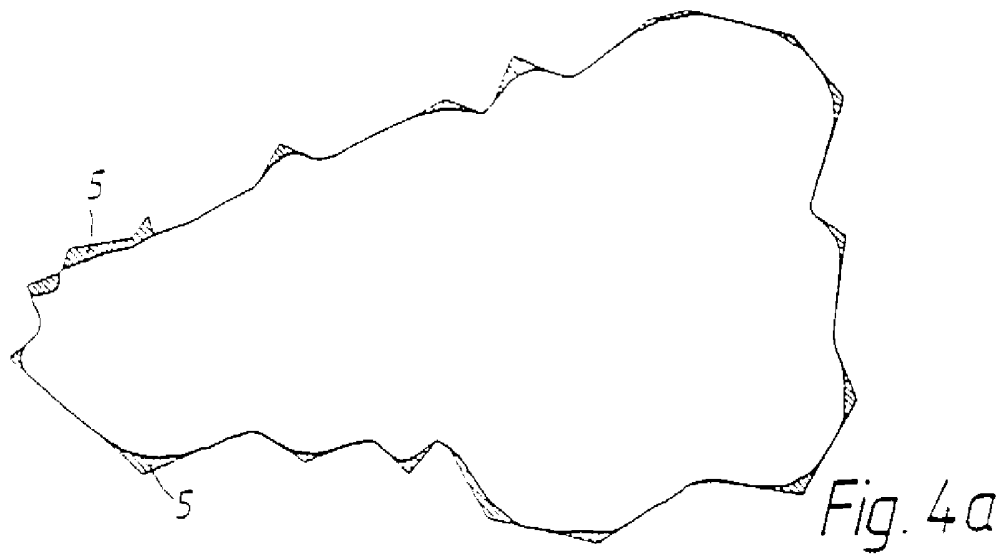
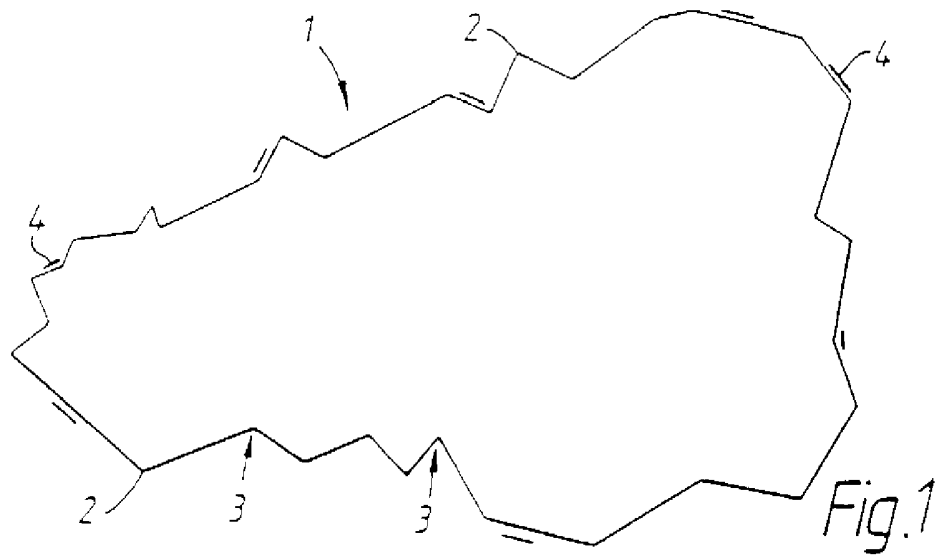
52. Částice pro použití v práškovém inhalátoru, v y z n a č u j í c í s e t í m , že jsou vyrobeny způsobem podle kteréhokoliv z nároků 36 až 49.

53. Prášek pro použití v práškovém inhalátoru, v y z n a č u j í c í s e t í m , že je vyroben způsobem podle nároku 50 nebo 51.

54. Použití příměsového materiálu, uchyceného k povrchům nosných částic pro nesení aktivních částic v prášku pro použití v práškovém inhalátoru, pro zlepšení uvolňování aktivních částic od povrchů nosných částic v průběhu inhalování, přičemž prášek je takový, že aktivní částice nemají sklon k uvolňování od nosných částic před ovládním inhalátoru.

Zastupuje :

1/2



2/2

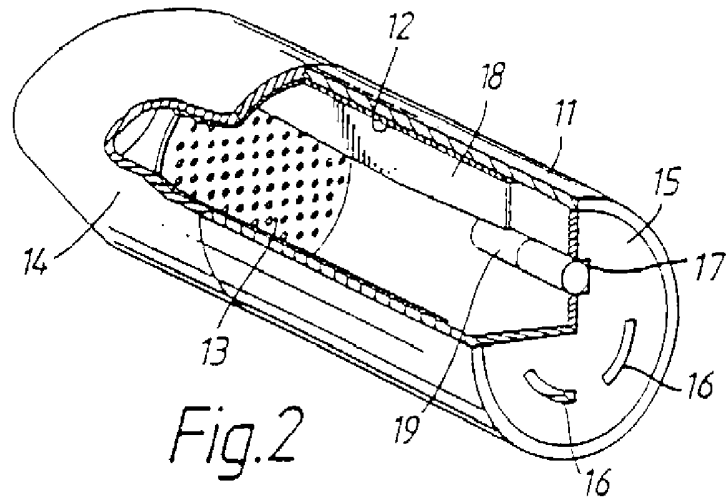


Fig. 2

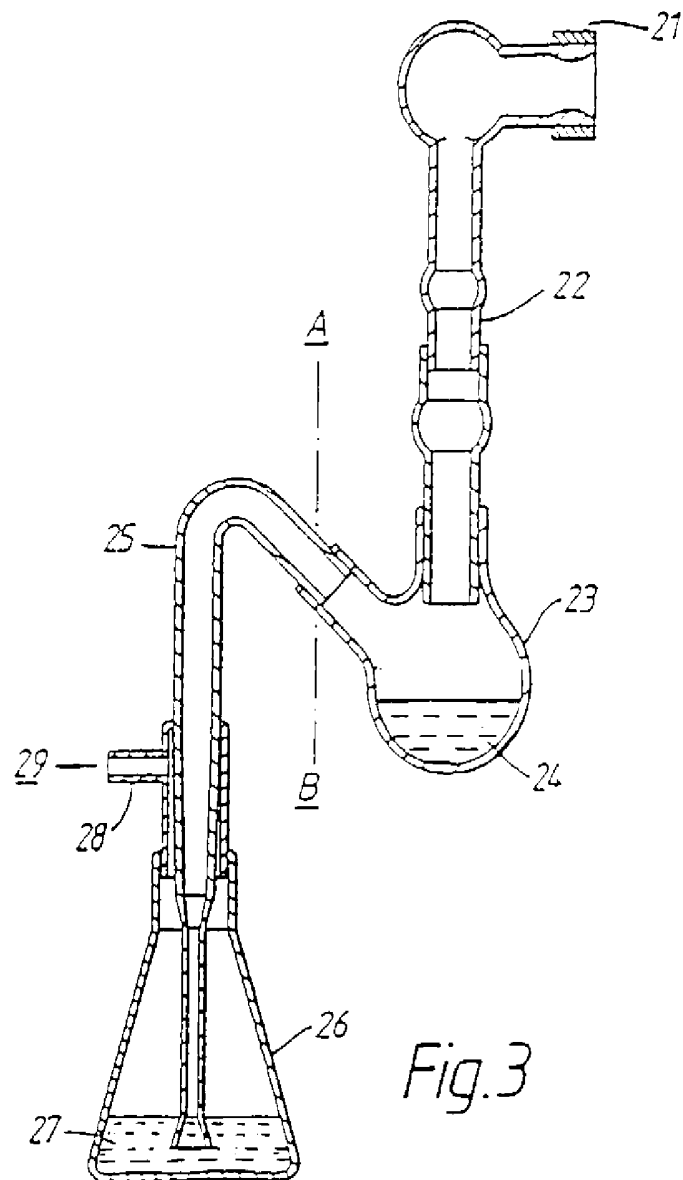


Fig. 3