

(19)



(10)

LT 4553 B

(12)

PATENTO APRAŠYMAS

-
- (11) Patento numeris: **4553**
- (21) Paraiškos numeris: **98-157**
- (22) Paraiškos padavimo data: **1998 11 09**
- (41) Paraiškos paskelbimo data: **1999 05 25**
- (45) Patento paskelbimo data: **1999 10 25**
- (86) Tarptautinės paraiškos numeris: **PCT/US97/07779**
- (86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: **1997 05 07**
- (85) Nacionalinės procedūros pradžia: **1998 11 09**
- (31, 32, 33) Prioritetas: **644681, 1996 05 08, US**
- (72) Išradėjas:
Robert, M. Platz, US
Thomas, K. Brewer, US
Terence, D. Boardman, US
- (73) Patento savininkas:
INHALE THERAPEUTIC SYSTEMS
150 Industrial Road, San Carlos, CA 94070, US
- (74) Patentinis patikėtinis:
Marius Jakulis-Jason, 3, A.A.A.Baltic Service Company
Rūdninkų g. 18/2-12, 2001 Vilnius, LT
-
- (54) Pavadinimas:
Disperguojamos makromolekulių kompozicijos, jų gavimo būdai ir panaudojimas
- (57) Referatas:

Šiame išradime pateikiamas biologinių makromolekulių ypatingai smulkių miltelių gavimo būdas, apimantis makromolekulės tirpalo pulverizaciją, šioje stadijoje susidariusių lašelių džiovinimą ir išdžiūvusių dalelių surinkimą. Atitinkamai kontroliuojant kiekvieną iš pulverizacijos, džiovinimo ir surinkimo stadijų, gaunama kompozicija, turinti charakteristikas ypatingai tinkančias pulmonologiniam pateikimui ir gali būti gaminama gydymui ir kitiems tikslams.

5

Išradimo sritis

Šis išradimas iš esmės yra susijęs su makromolekulių kompozicijomis, jų gamybos būdais ir panaudojimu. Tiksliau, šis išradimas yra susijęs su makromolekulių kompozicijų gamybos būdu purškiamojo džiovinimo metodu valdomomis sąlygomis, kurios apsaugo baltymų grynumą dėl gero miltelių dispersiškumo ir kitų norimų charakteristikų.

Eilę metų kai kurie vaistai parduodami kompozicijomis, tinkamomis suformuoti vaistų dispersijas inhaliacijoms per burną (pulmonologijai) gydyti įvairias žmogaus būsenas. Tokios pulmonologinių vaistų pateikimo kompozicijos yra suprojektuotos pateikti pacientui vaistus dispersinių inhaliacijų pavidalu taip, kad aktyvus vaisto komponentas galėtų pasiekti plaučius. Pastebėta, kad kai kurie į plaučius pateikiami vaistai yra tuojau pat per alveolinę dalį absorbuojami tiesiogiai į kraujo cirkuliaciją. Pateikimas į plaučius yra daug žadantis būdas pateikti makromolekules (baltymus, polipeptidus, didelės molekulinės masės polisacharidus ir aminorūgštis), kurias kitais būdais pateikti yra sunku. Toks pateikimas į plaučius gali būti efektyvus gydant plaučių ligas tiek dėl sisteminio, tiek ir dėl lokalizuoto pateikimo.

Plaučių aprūpinimas vaistais gali būti pasiekiamas skirtingomis priemonėmis, įskaitant skysčių pulverizatorius, aerozolio pagrindo išmatuotų dozių inhaliatorius (MDI's), ir sausų miltelių dispersijos prietaisus. Aerozolio pagrindo inhaliatoriai praranda savo pirmenybę, nes jie remiasi chlorfluorangliavandenilių (CFC's) panaudojimu, kurie, kaip paaiškėjo, veikia į ozono sluoksnį. Sausų miltelių dispersiniai prietaisai, kurie nepriskiriami CFC aerozolių technologijai, yra daug žadantys vaistų pateikėjai, kurie gali būti galutinai paruošti kaip sausi milteliai. Didelė įvairovė nepatvarių makromolekulių gali būti saugiai saugomos liofilizuotoje formoje

arba purškiamų sausų miltelių formoje grynos arba derinyje su tinkamu miltelių nešikliu.

Tačiau galimybė pateikti farmacinę kompoziciją sausų miltelių pavidalu yra problematiška keletu aspektų. Daugelio farmacinių kompozicijų dozavimas yra dažnai pavojingas, todėl pageidaujama, kad sausų miltelių pateikimo sistemos galėtų tiksliai, preciziškai ir patikimai pateikti reikiamą vaistų kiekį. Toliau, daugelis farmacinių kompozicijų yra pakankamai brangios. Taip, galimybė efektyviai pagaminti, įpakuoti ir pateikti susus miltelius su mažiausiais nuostoliais yra problematiška. Kadangi natūralių makromolekulių pralaidumas į plaučius yra gerai žinomas, todėl sujungus makromolekulių gamybos nenašumą ir makromolekulių padavimo būdą, sausų makromolekulių miltelių pardavimas pateikimui į plaučius tampa limituotas.

Ypatingai žadantis sausų miltelių pateikimo į plaučius panaudojimas yra rankoje laikomas prietaisėlis su rankine pompa, pateikiantis suslėgtą dujų srautą. Suslėgtos dujos yra staigiai atpalaiduojamos per miltelių dispersijos prietaisėlį, tokį kaip vamzdelio pavidalo purkštuką, o disperguoti milteliai tampa prieinami pacientui inhaliuojant. Nors toks purkštukas yra geras daugeliu atvejų, bet rankoje laikomas prietaisėlis sukelia problemų daugeliu kitų atvejų. Paduodamos dalelės paprastai yra mažesnės nei 5 μm dydžio, todėl jų pagaminimas ir dispergavimas yra sudėtingesnis, negu didesnių dalelių. Problemos kyla dėl santykinai mažo suspausto oro slėgio, kuris susidaro dėl ranka valdomos pompos. Tiksliau, vamzdelio pavidalo purkštukas netinka purkšti sunkiai disperguojamus miltelius, nes rankinė pompa sudaro per mažą dujų slėgį. Rankoje laikomam ir kitam miltelius pateikiančiam prietaisėliui kitas reikalavimas yra efektyvumas. Didelis prietaisėlio efektyvumas paduodant pacientui optimalaus dydžio vaistus į plaučius yra esminis požymis komerciniam produkto gyvavimui. Įprastos technikos, naudojamos gydymui, neturi komercinių reikalavimų efektyvumo. Galimybė pasiekti kartu - ir adekvačią dispersiją ir mažas dispersiškumo reikšmes yra svarbus techninis iššūkis, kuris reikalauja, kad kiekvienas miltelių kompozicijos dozuotas vienetas būtų lengvai ir patikimai disperguojamas.

Purškiamasis džiovinimas yra įprastas cheminis procesas, naudojamas pagaminti sausas kietas daleles iš įvairių pradinių skysčių ir pulpų. Purškiamojo

džiovinimo panaudojimas gauti farmacinius sausus miltelius yra žinomas, bet dažniausiai apsiriboja taikymu mažoms molekulėms ir kitiems stabilėms vaistams, kurie yra mažiau jautrūs terminiam skaldymui ir kitoms griežtoms gydymo sąlygoms. Purškiamojo džiovinimo panaudojimas biologinių makromolekulių kompozicijų gamybai, apimant baltymus, polipeptidus, didelės molekulinės masės polisacharidus ir aminorūgštis, gali būti problematiškas, nes tokios makromolekulės yra dažniausiai labilios ir pradeda skilti, kai jas paveikia aukšta temperatūra ir kiti purškiamojo džiovinimo proceso aspektai. Perdidelis makromolekulių suskilimas gali nuvesti į tai, kad vaisto forma nebeatitinka grynumo reikalavimų. Be to, gali susidaryti sunkumų kontroliuoti dalelių dydį ir dalelių dydžio pasiskirstymą kompozicijoje, pagamintoje purškiamuoju džiovinimu. Būtina, kad pateikimui į plaučius vidutinis dalelių dydis būtų palaikomas mažiau 5 μm , dar geriau, kai nuo 4 μm iki 5 μm , ir kad kompozicijos kiekis, turintis dalelių dydį, nepatenkantį į šias ribas, būtų kuo labiau minimalizuotas. Pageidautina, kad bent jau 90 masės % miltelių turėtų dalelių dydį nuo 0,1 μm iki 7 μm ribose, dar geriau, kad mažiausiai 95 % turėtų dydį nuo 4 μm iki 5 μm ribose. Dar daugiau, kartais būna gana sunku pasiekti norimą mažą drėgmės kiekį, kuris reikalingas fizikiniam ir cheminiam į daleles paverstam produkto stabilumui, o ypač, iš ekonominės pusės. Galiausiai, bet gal būt visų svarbiausiai, kad sunku pagaminti smulkias daleles, tinkančias efektyviai pateikti į plaučius. Dėl makromolekulinių vaistų didelės vertės, jų surinkimo efektyvumas (t. y., į daleles paversto vaisto kiekis, regeneruotas iš proceso naudinga forma) turėtų būti virš 80 masės %, dar geriau, kai virš 90 masės %, ir geriausiai, kai virš 95 masės %. Tuo tarpu, kai purškiamasis džiovinimas naudojamas pagaminti makromolekulių miltelius laboratoriniais prietaisais, kaip aprašyta žemiau, pramoniniai purškiamieji džiovintuvai nesuprojektuoti pagaminti miltelius tokio dydžio, kuris tikėtų pulmonologiniam naudojimui. Pulverizacijos, miltelių džiovinimo ir surinkimo būdai turi būti pritaikyti baltymų miltelių pramoniniam gaminimui su norimomis produkto charakteristikomis pulmonologinėms reikmėms su tinkama išeiga ir pramoniniais kiekiais (daugiau, nei 30 g/val).

Todėl yra pageidautina pateikti pagerintus makromolekulių purškiamojo džiovavimo būdus, skirtus pulmonologiniam ir kitiems panaudojimams. Tiksliau, pageidautina pateikti patobulintus gamybos būdus ir miltelių kompozicijas, kurie skirti aukščiau minėtoms reikmėms.

5

Technikos lygio aprašymas

US patentuose Nr. 5260306, 4590206, GB patente Nr. 2105189 ir EP patente Nr. 072046 aprašytas natrio nedokromilo purškiamojo džiovavimo būdas, kuriuo
10 suformuojamos mažos dalelės nuo 2 iki 15 μm dydžio, skirtos pulmonologiniam pateikimui. US patente Nr. 5376386 aprašytas į daleles paversto polisacharido nešiklių gavimas pulmonologiniams tikslams, kur nešikliai apima dalelių dydį nuo 5 iki 1000 μm dydžio ir turinčių šiurkštumą, mažesnį negu 1,75. Mumenthaler ir kt. (1994) *Pharm. Res.* 11:12 aprašo rekombinantinį žmogaus augimo faktoriaus
15 hormoną ir rekombinantinį audinio tipo plazminogeno aktyvatorių. Šis darbas parodo, kad baltymai gali degraduoti purškiamojo džiovavimo metu ir tokiu būdu nepasiekia reikiamo terapinio aktyvumo. WO 95/23613 aprašyta DNase inhaliacinių miltelių gamyba purškiamojo džiovavimo metodu naudojant laboratorinio lygio įrenginius. WO 91/16882 aprašyta baltymų ir kitų vaistų gamyba purškiamojo
20 džiovavimo metodu liposominiuose nešikliuose.

Sekančiose paraiškose pareiškėjai aprašo, kad purškiamąjį džiovinimą gali panaudoti biologinių makromolekulių miltelių paruošimui: paraiška serijos Nr. 08/423515, paduota 1995 04 14; paraiška serijos 08/383475, kuri yra tęsinys paraiškos serijos Nr. 08/207472, paduotos 1994 04 14; paraiška serijos Nr. 08/472563, paduota 1995 04 14, kuri yra tęsinys paraiškos Nr. 08/417507, paduotos
25 1995 04 14, kuri dabar jau panaikinta, kuri buvo tęsinys paraiškos serijos Nr. 08/044358, paduotos 1993 04 07, dabar jau panaikintos; paraiška serijos Nr. 08/232849, paduota 1994 04 25, kuri buvo tęsinys paraiškos serijos Nr. 07/953397, dabar jau panaikintos. WO 94/07514 apibrėžtis, turinti prioritetą iš serijos 07/953397.
30 WO 95/24183 apibrėžtis, turinti prioritetą iš serijos 08/207472 ir 08/383475.

IŠRADIMO ESMĖ

Pagal šį išradimą biologinių makromolekulių džiovinamasis purškimo metodas pateikia farmacinės kompozicijas, turinčias pagerintas charakteristikas, kurios atsiranda nugalėjus bent jau keletą aukščiau paminėtų purškiamojo džiovinimo proceso trūkumų. Šio išradimo būdai apima išankstinį makromolekulių koncentracijos nustatymą ir pasirinkimą kitų užpildų, kaip tirpalą, emulsiją, suspensiją ir panašius skysčio terpėje, ypač vandenyje kaip vandeninį tirpalą. Makromolekulė yra pasirinktinai suformuluojama tirpale su derančiais užpildais, tokiais kaip cukrūs, buferiai, druskos, ir kiti baltymai, kurie reikalingi gauti terapiškai efektyvią dozę, inhibuoja degradaciją džiovinimo metu, pagerina miltelių dispersiškumą, ir pasiekia kambario temperatūroje miltelių tinkamą fizikinį ir cheminį stabilumą. Skysta terpė yra pulverizuojama tokiomis sąlygomis, kurios parenkamos, kad suformuotų lašelius, turinčius vidutinį dalelių dydį, mažesnį už iš anksto nustatytą dydį, o lašeliai po to džiovinami tokiomis parinktomis sąlygomis, kad sudarytų kompozicijos daleles, turinčias drėgmės kiekį, mažesnį už iš anksto nustatytą slenkstinį kiekį. Išdžiovintos dalelės yra surenkamos ir įpakuojamos į tinkamą vartojimui formą, dažniausiai į dozuoto vieneto talpyklą. Pulverizacijos ir džiovinimo sąlygos pasirenkamos tokios, kad dalelės paprastoje džiovinimo stadijoje galėtų būti išdžiovintos žemiau slenkstinio drėgmės kiekio, ir tokiu būdu dalelės gaunamos norimo dydžio ribose be tolimesnio atskyrimo (t. y., dydžio klasifikavimo) prieš įpakavimą.

Pagal pirmą šio išradimo pageidaujamą būdo aspektą, bendras kietų medžiagų kiekis skysčio terpėje (įskaitant makromolekules ir užpildus) turėtų būti mažesnis už 10 %, paprastai yra tarpe tarp 0,5 ir 10 masės %. Labiau pageidautina, kad koncentracija būtų nuo apie 1 masės % iki 5 masės % ribose, o tirpalo terpę sudarytų vandeninis tirpalas. Surasta, kad bendras kietų medžiagų kiekis, mažesnis už 5 % koncentraciją, žymiai padidina galimybę gauti sausas daleles norimo dydžio ribose, t. y., mažiau už 5 μm , ir pageidautinai nuo 0.4 μm iki 5 μm ribose.

Pagal antrą šio išradimo pageidaujamą būdo aspektą, tirpalas yra pulverizuojamas tam, kad būtų gauti lašeliai, turintys vidutinį lašelių dydį, mažesnį už 11 μm . Purkštuvo konstrukcijos optimizavimas ir valdymo sąlygos leidžia, kad kietų medžiagų kiekis būtų padidintas iki aukščiau aprašyto kiekio, pagaminant praktine ir ekonomine prasme aukštos kokybės produkciją. Pageidautina, kad pulverizacijos stadija būtų vykdoma tekant tirpalo ir pulverizacijos dujų srovei per dviejų skysčių purkštuvą, nustatant dujų : skysčio masės tekėjimo santykį, geriausiai daugiau už 5. Viršutinio tekėjimo oro atšakos oro slėgis yra palaikomas apie 172,37 kPa. Nors toks oro slėgis yra didesnis už tą, kuris susidaro garso greityje, t. y., greičio padidėjimas nesitęsia iki viršgarsinio greičio, rasta, kad aukštesnio slėgio padidinto tankumo pulverizacijos dujos sumažina pasigaminamų lašelių dydį.

Pagal kitą šio išradimo pageidaujamą būdo aspektą, pulverizuoti lašeliai yra džiovinami ir suformuoja daleles, turinčias galutinį drėgmės kiekį, mažesnį už 5 masės %. Pageidautina, kad dalelės būtų išdžiovintos iki tokio lygio viena džiovinimo operacija, kurioje lašeliai plaukia kartu su pašildytų dujų srove, turinčia tiek šilumos energijos, kad iš dalelių būtų išgarintas vanduo iki norimo lygio iki jos bus surinktos po džiovinimo operacijos. Įprasta, kad pašildyta dujų srovė, dažniausiai tai oro srovė, turi įėjimo temperatūrą mažiausiai 90 °C, geriau, kai 120 °C temperatūrą, dar geriau, kai bent jau 135 °C ir dar geriau, kai bent jau 145 °C, dažniausiai 175 °C, arba 200 °C, priklausomai nuo to, kokia makromolekulė bus džiovinama. Galiausiai, įėjimo pašildytų dujų srovės džiovinimo temperatūra priklausys nuo paveikiamos biologinės makromolekulės labilumo. Pavyzdžiui, insulino atveju, pageidaujama įėjimo temperatūra yra nuo 140 °C iki 150 °C.

Tam, kad būtų kontroliuojamas galutinis drėgmės kiekis dalelių produkte džiovinimo operacijos metu, yra pageidautina, kad taip pat būtų kontroliuojama dujų išėjimo temperatūra. Dujų išėjimo temperatūra yra dujų įėjimo temperatūros, šilumos apkrovos, uždėtos produkto džiovinimo stadijai (kuri priklauso nuo skystos terpės įėjimo temperatūros, vandens kiekio, kurį reikia išgarinti, ir kt.) ir kitų faktorių funkcija. Pageidautina, kad dujų išėjimo temperatūra būtų palaikoma bent jau 50 °C arba daugiau, geriau, kai bent jau 70 °C, paprastai yra tarpe tarp 60 °C ir 80 °C.

Dar pagal kitą šio išradimo būdo specifinį aspektą, džiovinimo sąlygos parėnkamos kontroliuoti dalelių morfologiją tam, kad būtų padidėntas miltelių dispersiškumas. Tiksliau, džiovinimo sąlygos yra parenkamos tokios, kad dalelės turėtų šiurkštumą bent jau lygų 2. Šiurkštumas yra paviršiaus išvystymo matas, didesnis skaičius parodo didesnį paviršiaus netaisyklingumo laipsnį. Neketinant joku būdu apriboti šio išradimo apimties, tikėtina, kad paviršiaus netaisyklingumo, kaip šiurkštumo mato išaugimas, yra sugebėjimo susiklijuoti tarp gretimų dalelių sumažėjimo pasekmė. Šis sumažėjimas paviršiaus sąveikoje, atvirkščiai, pagerina susidariusių miltelių dispersiškumą. Dalelių šiurkštumas yra įtakojamas tiek individualių lašelių džiovinimo greičio, tiek ir ištirpusių kietų medžiagų sudėties.

Dalelės iš pradžių džiovinamos santykinai dideliu greičiu, kuris sukuria apie išorinį skysčio lašą medžiagos klampų sluoksnį. Džiovinimą tęsiant toliau, klampus sluoksnis nebegali tekėti taip greitai kaip dalelių susitraukimas tirpikliui garuojant, atsirandantis dalelių paviršiaus vysymėsi (raukšlėjimėsi). Klampaus sluoksnio klampumas surištas su medžiagos stiklo pereinamąja temperatūra pagal WLF lygtį (Williams'o, Landel'o, Ferry lygtis), aprašytą K. Alexander C. J. King, *Drying Technology*, Vol. 3, Nr. 3, 1985. Temperatūros gradientas džiovinimo zonoje turi būti kontroliuojamas taip, kad dalelių džiovinimas vyktų greitai, kaip pasekmė paviršiaus surišimo ir vystymosi taip greitai, kad dalelė suskiltų.

Dar pagal kitą šio išradimo būdo specifinį aspektą, išdžiovintos dalelės yra surenkamos atskiriant iš esmės visas daleles po džiovinimo stadijos iš dujų srovės. Rasta, kad pulverizacijos ir džiovinimo sąlygų tinkama kontrolė gali pagaminti sausus miltelius, turinčius mažiausiai 90 masės % dalelių, kurių dydis yra nuo 0,1 μm iki 7 μm , labiau pageidautina, kad 95 % turėtų dydį mažiausiai nuo 0,4 μm iki 5 μm , taip padidinant džiovinimo stadijos išeigą, ir naudojant miltelius be poreikio klasifikuoti pagal dalelių dydį prieš įpakavimą. Surinkti milteliai po to gali būti naudojami bet koku įprastu būdu kaip miltelių vaistas. Įprasta, kad dalelių produkcijos porcija įpakuojama į tinkamą talpą, tokią kaip dozuotų vienetų kontaineris, naudojamas sausų miltelių inhaliatoriuose.

Dar pagal kitą šio išradimo būdo specifinį aspektą, miltelių atskyrimo stadija apima visos dujų srovės perėjimą per separatorių, kur separatorius iš dujų srovės

pašalina mažiausiai apie 90 masės % visų dalelių, turinčių dydį nuo 1 μm . Separatorius gali turėti specialiai sukonstruotą didelio efektyvumo cikloną ir veikti sąlygomis, reikalaujančiomis didelio ultrasmulkių dalelių, pagamintų pagal šio išradimo būdą, pašalinimo efektyvumo.

5 Alternatyviai, separatorius gali turėti filtro elementų, tokių kaip sukepusio metalo pluošto filtrą, membranų filtrus (pvz., maišelinį filtrą), arba kitokius.

Šio išradimo būdai yra naudingi gaminti biologinių makromolekulių, dažniausiai makromolekulių, kurios tinkamos farmaciniams tikslams, sausus miltelius, t. y., kaip vaistus žmonių ir veterinarijos reikmėms. Biologinės makromolekulės apima baltymus, polipeptidus, oligopeptidus, didelės molekulinės masės polisacharidus (įprastai turinčius molekulinę masę apie 2 kD), nukleino rūgštis ir panašius. Tam tikros biologinės makromolekulės pateiktos žemiau 1 lentelėje. Būdas yra naudingas gauti insulino sausus miltelius, kurie yra polipeptidiniai hormonai, turintys molekulinę masę apie 7,5 kD arba daugiau.

15 Insulino milteliai, paruošti pagal šį išradimą, gali būti išskirti iš gyvulių, tokie kaip jaučių insulinas, arba gali būti gauti rekombinantiniu būdu. Rekombinantinis insulinas gali turėti aminorūgščių seką, identišką natūraliam žmogaus insulinui arba gali būti modifikuotas, kad būtų gautas norimo aktyvumo insulinas.

Kompozicija pagal šį išradimą apima disperguojamus makromolekulių miltelius, kurie numatomi vartoti pulmonologiniams tikslams, t. y. pacientų inhaliacijai į paciento plaučių alveolines sritis. Kompozicija sudaryta iš dalelių, turinčių vidutinį dalelių dydį, mažesnį už 10 μm ir šiurkštumą apie 2, geriau, kai mažesnį už 3, ir kartais virš 5, bet dažniausiai nuo 2 iki 6, geriau, kai nuo 3 iki 6 ir kartais nuo 4 iki 6. Pageidautina, kad kompozicijos dalelės turėtų drėgmės kiekį, mažesnį už 5 masės %, labiau pageidautina, kad mažiau už 3 masės %, bet dažniausiai, mažiau už 2 masės %. Šiurkštumas gali būti matuojamas BET arba kita įprasta dalelių paviršiaus matavimo technika. Pageidautina, kad kompozicijos 90 masės % sudarytų dalelės, turinčios dalelių dydį nuo 0,1 μm iki 7 μm , dar geriau, kai 95 % - nuo 0,4 μm iki 5 μm . Kompozicija dažniausiai įpakuojama dozuotais vienetais, kuriuose kompozicijos

20
25

terapinis efektas yra pateikiamas dozuoto vieneto laikiklyje, tokiam kaip burbuliukas, želatinos kapsulė ar pan.

TRUMPAS BRĖŽINIŲ APRAŠYMAS

5

Fig. 1 yra blokinė diagrama, iliustruojanti šio išradimo būdo tipinį procesą.

Fig. 2 yra labiau detalizuota technologinė schema, iliustruojanti sistemą, tinkančią įgyvendinti šio išradimo pavyzdinį būdą.

Fig. 3 yra schematiška iliustracija, atvaizduojanti pageidautiną pulverizacijos purkštuvą, naudojamą įvykdyti šio išradimo būdo pulverizacijos stadiją.

Fig. 4 iliustruoja alternatyvų Fig. 2 sistemai aparatą, tinkamą įvykdyti šio išradimo būdo atskyrimo stadiją.

LABIAU NORIMŲ IŠRADIMO ĮGYVENDINIMŲ APRAŠYMAS

15

Šis išradimas liečia kompozicijos gamybos būdą, apimančią biologinių makromolekulių, ypač smulkius sausus miltelius, pirmiausiai ketinamus taikyti pulmonologiniams ligoniams įvairiems terapiniams ir klinikiniais tikslams, kur išradimo pirmasis aspektas liečia miltelių charakteristikų kontrolę, kuri padidina miltelių panaudojimą ketinamais tikslais. Kitas svarbus išradimo tikslas liečia pačias kompozicijas, o taip pat įpakuotas kompozicijas, o ypač apimančias kompozicijas dozuotus vienetus. Trečias šio išradimo aspektas liečia pateikto metodo galimybę pateikti miltelius su norimomis charakteristikomis pagal skalę, kuri gali atitikti duoto vaisto rinkos reikalavimus.

25

Terminas "biologinė makromolekulė" ketina apimti žinomus ir būsimus biologinius junginius, kurie pasižymi terapiniu ir kitu naudingumu. Tipiškos biologinės makromolekulės yra baltymai, polipeptidai, oligopeptidai, nukleino rūgštys ir santykinai didelės molekulinės masės polisacharidai, o šio išradimo būdai gali paversti šiuos junginius į ypač smulkius sausus miltelius, turinčius norimas charakteristikas, ypač pulmonologiniam pateikimui. Keletas biologinių makromolekulių pavyzdžių, tinkančių pagaminti ypač smulkius sausus miltelius

30

pagal šio išradimo būdą yra pateikti žemiau 1 lentelėje. Tokios biologinės makromolekulės pradžioje bus soliubilizuojamos, suspenduojamos arba kitaip disperguojamos išgarinamoje skysčio terpėje, kuri po to yra pulverizuojama, džiovinama ir surenkama pagal šio išradimo būdą. Pageidautinos biologinės makromolekulės apima insuliną, interleukino-1 receptorių, paratiroido hormoną (PTH-34), alfa-1 antitripsiną, kalcitoniną, mažos molekulinės masės hepariną, hepariną, interferoną, ir aminorūgštis. Detalizuotas insulino kompozicijų gavimo būdo pavyzdys, naudoja šio išradimo būdus ir yra pateiktas žemiau eksperimentėje dalyje.

1 lentelė

PAVYZDINIAI BIOLOGINIŲ MAKROMOLEKULIŲ VAISTAI

VAISTAS	INDIKACIJOS
Kalcitoninas	Osteoporozės profilaktika Pedžeto liga Hiperkalcemija
Eritropoietinas (EPO)	Anemija
IX faktorius	Hemofilija
Granulocitų kolonijos stimuliavimo faktorius (G-CSF)	Neutropenija
Granulocitų makrofagų kolonijos stimuliavimo faktorius (GM-CSF)	Kaulų čiulpų persodinimas/ Transplantacijos nesėkmė
Augimo hormonas	Žemas ūgis Inkstų nepakankamumas
Heparinas	Kraujo krešėjimas Astma
Heparinas (mažos mol. masės)	Kraujo krešėjimas
Insulinas	I ir II tipo diabetas

1 lentelės tęsinys

5	Alfa interferonas	B ir C hepatitas Plaukuotosios ląstelės leukemija Kapošio sarkoma Išsėtinė sklerozė Chroninės granulomatozės ligos Inkstų vėžys
	Beta interferonas	
	Gama interferonas	
	Interleukinas-2	
10	Leutenizacijos hormono atpalaidavimo hormonas (LHRH)	Prostatos vėžys Endometriozė
	Somatostatino analogas	Skrandžio-žarnyno vėžys
15	Vazopresino analogas	Diabetinis skonio praradimas Šlapimo nelaikymas naktį
	Folikulų stimuliavimo hormonas (FSH)	Vaisingumas
20	Amilinas	I tipo diabetas
	Ciliarinis neurotropinis faktorius	Lou Gehrigo liga
	Augimo hormono atpalaidavimo faktorius (GRF)	Mažas ūgis
	Insulinui panašus augimo faktorius	Osteoporozė
		Maitinimo palaikymas
25	Insulintropinas	II tipo diabetas
	Beta interferonas	B ir C hepatitas
	Gama interferonas	Reumatinis artritas
	Interleukino-1 receptoriaus antagonistas	Reumatinis artritas
	Interleukinas-3	Chemoterapijos adjuvantas
	Interleukinas-4	Imunologinio nepakankamumo ligos
30	Interleukinas-6	Trombocitopenija
	Makrofagų kolonijos stimuliavimo faktorius (M-CSF)	Grybeliniai susirgimai Vėžys Hiperchlesterolemija
35	Nervų augimo faktorius	Periferinė neuropatija
	Paratiroido hormonas	Osteoporozė
	Somatostatino analogas	Pastovus viduriavimas

1 lentelės tęsinys

5	Timozinas alfa1	B ir C hepatitas
	IIb/IIIa inhibitorius	Nestabili angina
	Alfa-1 antitripsinas	Mukoviscidozė
	Anti-RSV antikūnas	Respiratorinis sincitialinis virusas
10	Mukoviscidozės tarpmembraninis reguliatoriaus (CFTR) genas	Mukoviscidozė
	Dezoksiribonukleazė (DNazė)	Chroninis bronchitas
15	Baktericidinis/pralaidumą didinantis baltymas (BPI)	Suaugusiųjų respiratorinis negalavimo sindromas (ARDS)
	Anti-CMV antikūnas	Citomegalovirusas
	Interleukino-1 receptorius	Astma
	Interleukino-1 receptoriaus antagonistas	Astma

20 Frazė “ypatingai smulkūs sausi milteliai” reiškia miltelių kompoziciją, apimančią atskirų sausų dalelių įvairovę, kurių charakteristikos pateiktos žemiau. Tiksliau, sausi milteliai turi vidutinį dalelių dydį mažesnį už 5 μm , dar geriau, kai nuo 0,4 iki 5 μm , pageidautina, kad nuo 0,4 iki 4 μm , ir labiausiai pageidautina, kad nuo 0,4 iki 3 μm . Miltelių vidutinis dalelių dydis matuojamas įprastais būdais, kaip masės diametro

25 reikšmė (MMD). Konkreti miltelių matavimo technika naudoja centrifuginį sedimentacinį dalelių matavimo analizatorių (Horiba Capa 700). Milteliai įgalina būti jau disperguoti inhaliacijos įrenginyje ir paciento inhaliuojami taip, kad dalelės gali prasiskverbti į plaučių alveolinę dalį.

Šio išradimo konkreti svarba yra ypatingai smulkių sausų dalelių kompozicija,

30 pagaminta šio išradimo būdu, turinti dalelių dydžio pasiskirstymą, kuris įgalina jas pataikyti į plaučių alveolinę dalį bendro veikimo baltymų pulmonologiniam pateikimui. Tokios kompozicijos su pasisėkimu gali būti įjungtos į dozuotą vienetą ir kitas formas be papildomo dalelių klasifikavimo. Įprasta, kad ypatingai smulkūs sausi milteliai turi mažiausiai 90 masės % dalelių, kurių dydis yra nuo 0,1 μm iki 7 μm ,

labiau pageidautina, kad mažiausiai 95 % turėtų dydį nuo 0,4 μm iki 5 μm . Be to, norima, kad dalelių dydžių pasiskirstymas išvengtų pertekliaus dalelių, turinčių labai mažą vidutinį diametrą, t. y., mažesnį už 0,4 μm .

Priešingai, terapinių junginių žinomi milteliai, kurie yra inhaliuojami astmos ir
5 chroninio bronchito gydymui, reikalauja, kad būtų pateikti labiau oro trasos centru (t. y., ne į alveolinę dalį). Tokie milteliai gali būti pagaminti aerozolio pavidalu su žymiai didesniu dalelių dydžio pasiskirstymu, turinčiu diametro reikšmės tarp 3 ir 10 μm . Tokio dydžio dalelės surenkamos daug greičiau ir su didesne išeiga įprastais purškiamaisiais džiovintuvais, negu milteliai, turintys optimalų dalelių dydį
10 pulmonologiniam pateikimui.

Terminas "sausis" reiškia, kad miltelių dalelės turi tokį drėgmės kiekį, kad milteliai yra fiziškai ir chemiškai stabilūs saugant kambario temperatūroje ir yra jau disperguoti inhaliacijos instrumente, kad sudarytų aerozolį. Įprasta, kad drėgmės kiekis dalelėse būtų mažesnis už 10 vandens masės %, dažniausiai, kad būtų
15 mažiau už 5 masės %, pageidautina, kad būtų mažiau už 3 masės %, labiau pageidautina, kad būtų mažiau už 2 masės % ir optimaliai būtų apie 1 masės % arba mažiau. Drėgmės kiekis dažniausiai kontroliuojamas džiovinimo sąlygomis, kaip aprašyta detaliau žemiau. Tačiau, keletu atvejų biologinių makromolekulių dispergavimui gali būti naudojama nevandeninė terpė, todėl tokiu atveju vandens
20 kiekis gali būti lygus nuliui.

Terminas "terapiškai efektyvus kiekis" reiškia kiekį, esantį kompozicijoje, kuris yra reikalingas pateikti norimą vaisto lygį gydomam subjektui, kuris duotų laukiamą fiziologinį atsaką. Šis kiekis yra nustatytas kiekvienam vaistui bandymų pagrindu. Terminas "fiziologiškai efektyvus kiekis" yra tas pateiktas subjektui kiekis, kuris
25 duoda norimą palengvėjimo arba gydomąjį efektą. Šis kiekis kiekvienam vaistui yra specifinis ir yra galutinis aprobuotam dozės lygiui.

Aktyvaus vaisto terapiškai efektyvus kiekis kompozicijoje gali kisti priklausomai nuo naudojamos biologinės makromolekulės biologinio aktyvumo ir kiekio, reikalingo dozuotoje vaisto formoje. Kadangi milteliai yra dispersiški, todėl
30 labai pageidautina, kad jie būtų pagaminti dozuotoje formoje tokiu būdu, kuris leistų

laisvai manipuliuoti tiek gamintojui, tiek ir vartotojui. Tai reiškia, kad dozė yra tarp 0,5 mg ir 15 mg medžiagos, nuo bendros sausų miltelių kompozicijos, pageidautina, kad būtų tarp 2 mg ir 10 mg. Dažniausiai makromolekulės kiekis kompozicijoje svyruoja nuo 0,05 masės % iki 99,0 masės %. Labiausiai pageidautina, kad
5 makromolekulė kompozicijoje sudarytų nuo 0,2 masės % iki 97 masės %.

Farmaciškai priimtinas nešiklis gali būti inkorporuotas į daleles (arba kaip biri medžiaga dalelėms), kad užtikrintų stabilumą, dispersiškumą, konsistenciją ir/arba birumo charakteristikas, kad padidintų kompozicijos vienodumą pulmonologiniam pateikimui subjektui. Terminas "farmaciškai priimtinas nešiklis" reiškia, kad nešiklis
10 gali pakliūti į plaučius žymiai nepadidindamas toksiškumo efekto plaučiams. Išreiškus skaičiais, kiekis gali būti naudojamas nuo apie 0,05 % masės iki 95 masės %.

Toks farmaciškai priimtinas nešiklis gali būti vienas arba derinyje su dviem arba daugiau farmacinių užpildų, bet turi būti iš esmės laisvi nuo bet kokio
15 "skvarbiojo pagerintojo". Skvarbusis pagerintojas yra paviršinio aktyvumo medžiaga, kuri pagerina vaisto skverbimąsi per gleivinės membraną arba paklotę ir siūloma vartoti intranazalinėse, intrarektalinėse ir intravaginalinėse vaistų formose. Skvarbiųjų pagerintojų pavyzdžiai apima tulžies druskas, t.y. taurocholiatą, glikocholiatą ir dezoksicholiatą; fuzidatus, t. y. taurodehidrofusidatą; ir biosuderinamus detergentus,
20 pvz., Tweens, Laureth-9 ir panašius. Tačiau panaudojimas skvarbiųjų pagerintojų kompozicijose, skirtose plaučiams, iš esmės yra nepageidautinas, nes epitelinis kraujo barjeras plaučiuose gali būti tokių paviršinio aktyvumo medžiagų nelaimingai paveiktas. Šio išradimo sausa kompozicija yra lengvai absorbuojama plaučiuose nenaudojant skvarbiųjų pagerintojų.

25 Farmacinių užpildų tipai, kurie yra naudingi kaip nešikliai, šiame išradime apima stabilizatorius, tokius kaip žmogaus serumo albuminas (HSA), birumo agentai, tokie kaip karbohidratai, aminorūgštys ir polipeptidai; pH reguliuotojai arba buferiai; druskos, tokios kaip natrio chloridas; ir panašūs. Šie nešikliai gali būti kristalinės arba amorfinės formos arba gali būti dviejų mišinys.

30 Rasta, kad HSA yra ypač vertingas kaip nešiklis, nes pagerina dispersiškumą.

Birumo agentai, kurie gali būti derinyje su išradimo milteliais, apima sudėrinamus karbohidratus, polipeptidus, aminorūgštis arba jų derinius. Tinkami karbohidratai apima monosacharidus, tokius kaip galaktozė, D-manozė, sorbozė ir panašius; ciklodekstrinus, tokius kaip 2-hidroksipropil- β -ciklodekstrinas; ir polisacharidus, tokius kaip rafinozė, maltodekstrinai, dekstranai, ir panašūs; alditolius, tokius kaip manitolis, ksilitolis ir panašūs. Pageidaujamos karbohidratų grupės apima laktozę, trehalozę, rafinozę, maltodekstrinus, ir manitolį. Tinkami polipeptidai apima aspartamą. Aminorūgštys apima alaniną ir gliciną, bet labiau pageidautinas yra glicinas.

10 Priedai, kurie sudaro išradimo kompozicijos mažąją dalį komponentų, gali būti įjungti dėl komformacinio stabilumo purškiamojo džiovinimo metu ir dėl miltelių dispersiškumo pagerinimo. Šie priedai gali apimti hidrofobines aminorūgštis, tokias kaip triptofanas, tirozinas, leucinas, fenilalaninas ir panašios.

Tinkami pH reguliuotojai arba buferiai apima organines druskas, gautas iš organinių rūgščių ir bazių, tokių kaip natrio citratas, natrio askorbatas ir panašias; pirmenybė teikiama natrio citratui.

Šio išradimo būdai pateikia daleles, kurios yra dispersiškos ir kurios išlieka atsparios aglomeracijai ir nepageidaujamam kompaktiškumui sandėliavimo ir ipakavimo metu. Tikslios charakteristikos, kurios rastos, tiesiogiai liečia pagerintą disperguojamumą ir vartojimo charakteristikas, yra produkto šiurkštumas. Šiurkštumas yra specifinio ploto (kaip išmatuoto su BET, molekulinė paviršiaus adsorbcija, arba su kita įprasta technika) ir paviršiaus ploto santykis, išskaičiuotas iš dalelių dydžio pasiskirstymo (kaip išmatuoto su centrifuginiu sedimentaciniu dalelių dydžio analizatoriumi, Horiba Capa 700) ir dalelių tankio (kaip išmatuoto piknometru), pridedant neporingas sferines daleles. Jeigu sužinoma, kad dalelės yra mazguotos formos, kaip yra purškiamojo džiovinimo atveju, tai šiurkštumas yra paviršiaus susisukimo arba susiglamžymo laipsnio matas. Tas gali būti patikrinta milteliams, pagamintiems pagal šį išradimą, naudojant SEM analizę. Kai šiurkštumas yra 1, tai reiškia, kad dalelių paviršius yra sferinis ir neporingas. Šiurkštumo reikšmės, didesnės už 1, reiškia kad dalelių paviršius nėra vienalytis ir susisukęs iki 25 30 mažiausio dydžio, su didesniu skaičiumi, parodančiu didesnį nevienalytiškumo

laipsnį. Šio išradimo milteliams rasta, kad didžioji dalelių dalis turi šiurkštumą mažiausiai 2, dar geriau 3, bet dažniausiai yra nuo 2 iki 6 ribose, dar dažniau nuo 3 iki 6 ribose ir dažniausiai nuo 4 iki 6 ribose.

Biologinių makromolekulių dispersinių sausų miltelių dozuotos vaisto formos pulmonologiniam pateikimui apima dozuoto vieneto talpyklą, talpinančią sausus miltelius, kaip aprašyta aukščiau. Milteliai yra patalpinti viduje tinkamos dozuojančios talpyklos tokiu kiekiu, kuris įgalintų pateikti pacientui vaistą dozuotam gydymui. Dozuota talpykla yra viena iš tų, kurios pritaikytos dozuotame inhaliacijos įrenginyje, leidžiančiam sausą miltelių kompoziciją aerolizuoti disperguojant dujų srovėje ir sudaryti aerolį, o po to taip gautą aerolį perkelti į kamerą, turinčią kandiklį, per kurį pacientas gali inhaliuoti į save. Tokia dozuota talpykla, kurioje patalpinama kompozicija, apima bet kokį konteinerį, žinomą toje srityje, tokį kaip želatinos arba plastiko kapsulės, su kilnojama arba nuimama dalimi, kuri leidžia dujų (pvz., oro) srovę nukreipti į konteinerį ir disperguoti sausų miltelių kompoziciją. Tokie konteineriai yra pareikšti US patentuose: Nr. 4227522, publikuotame 1980 metų spalio mėn. 14 d.; Nr. 4192309, publikuotame 1980 metų kovo mėn. 11 d.; ir Nr. 4105027, publikuotame 1978 metų rugpjūčio mėn. 8 d. Tinkami konteineriai taip pat apima tuos miltelių inhaliatorius, kurie naudojami kartu su Glaxo Ventolin Rotohaler ženklu arba su Fison Spinhaler ženklu. Kitas tinkamas dozuotų vienetų konteineris, kuris aprūpina didesniu drėgmės barjeru yra gaminamas iš laminuotos plastiku aliuminio folijos. Farmaciniais milteliais pagal tūrį arba pagal masę suslegiant užpildoma formuojama folija ir hermetiškai užlydoma su dengiančiu foliją laminatu. Toks konteineris, skirtas miltelių inhaliacijos įrenginiui yra aprašytas US patente Nr. 4778054 ir yra naudojamas Glaxo Diskhaler® (US patentai Nr. 4627432; 4811731; ir 5035237). Pageidautini sausų miltelių inhaliatoriai yra aprašyti US patentų paraiškose serijos nos. 08/309691 ir 08/487184, pareikštoje tų pačių pareiškėjų kaip ir šis išradimas. Antroji paraiška yra publikuota kaip WO 96/09085.

Kalbant apie Fig.1, tai joje pateiktas šio išradimo būdas pagaminti disperguojamus biologinių makromolekulių sausus miltelius, apimant pulverizacijos operaciją 10, kurioje pagaminami skystos terpės lašeliai, išdžiovinami džiovinimo operacijoje 20. Skysčio lašelių džiovinimo pasekoje susidaro atskiros dalelės, kurios

dalelės, kurios sudaro kompozicijos sausus miltelius, kurie po to surenkami surinkimo operacijoje 30. Kiekviena iš šių operacijų bus aprašyta detaliau žemiau.

Pulverizacijos procesas 10 gali būti vykdomas bet kuriame įprastos formos pulverizatoriuje. Pulverizacijos procesas padidina pradinio skysčio paviršiaus plotą. To reikia, kad padidėtų skysčio paviršiaus energija, kurios dydis yra tiesiogiai proporcingas paviršiaus padidėjimui, kuris atvirkščiai, yra atvirkščiai proporcingas lašelių diametro kvadratui. Šios energijos šaltinis padidėja priklausomai nuo naudojamo pulverizatoriaus tipo. Kai kurie pulverizatoriai (centrifuginiai, garsiniai, slėgio, dviejų skysčių) gali pateikti masę vidutinio diametro lašelių, mažesnių už apie 11 μm , kurie gali būti naudojami. Šiame išradime pageidautini naudoti dviejų skysčių pulverizatoriai, kur skysčio terpė yra paskirstoma per purkštuvą su didelio slėgio dujų srove. Ypatingai pageidautini yra dviejų skysčių pulverizacijos purkštuvai, kurie detaliau aprašyti žemiau, ir galintys pateikti lašelius, turinčius vidutinį diametrą, mažesnį už 10 μm .

Pulverizacijos dujos paprastai yra oras, kuris gali būti perfiltruotas arba kitaip išvalytas nuo dalelių ir kitų teršalų. Alternatyviai, gali būti panaudojamos kitos dujos, tokios kaip azotas. Pulverizacijos dujos, einančios per purkštuvą, naudojamos suspaustos, dažniausiai iki 172,37 kPa, dar geriau - iki 344,74 kPa. Kadangi pulverizacijos dujų tekėjimas yra apribotas garso greičio, todėl naudojant didesnę slėgį, padidėja pulverizacijos dujų tankis. Rasta, kad šis padidėjęs dujų tankis sumažina lašelių dydį, susidarantį pulverizacijos operacijos metu. Todėl, mažesnis lašelių dydis padaro mažesnius dalelių dydžius. Pulverizacijos sąlygos, įskaitant pulverizacijos dujų tekėjimo greitį, pulverizacijos dujų slėgį, skysčio tekėjimo greitį ir panašiai, gali būti kontroliuojami, kad būtų gauti skysčio lašeliai, turintys vidutinį diametrą, mažesnį už 11 μm , matuojant faziniu Doplerio greičio matuokliu. Apibrėžiant pageidaujamą pulverizatoriaus modelį ir valdymo sąlygas, purškiamo skysčio lašelių dydžio pasiskirstymas matuojamas tiesiogiai naudojant Aerometrinį fazių Doplerio dalelių dydžio analizatorių. Dalelių dydžio pasiskirstymas taip pat gali būti apskaičiuojamas iš išmatuotų sausų dalelių dydžio pasiskirstymo (Horiba Capa 700) ir dalelių tankio. Šių dviejų metodų rezultatai gerai sutampa tarpusavyje.

Pageidautina, kad pulverizuoti lašeliai turėtų vidutinį diametrą nuo 5 iki 11 μm ribose, dar geriau, kad nuo 6 iki 8 μm ribose. Dujų : skysčio masės tekėjimo santykį pageidautina palaikyti apie 5, dar geriau nuo 8 iki 10 ribose. Kontroliuoti dujų : skysčio masės tekėjimo santykį nurodytose ribose yra svarbu dalelių : lašelių dydžio kontrolei.

Todėl paprastai galvojama kad įprasta pulverizatorių įranga purškiamajam džiovinimui netinka, kad būtų gauti labai maži lašeliai ($>11 \mu\text{m}$), naudojami šiame išradime. Žiūr., pvz., Masters, *Handbook of Spray Drying*, 4th ed., Wiley and Sons, 1985. Tačiau rasta, kad dirbant dviejų skysčių purkštuvu pagal parametrus, nurodytus aukščiau, galima pasiekti, kad išpurkšti lašeliai būtų norimo dydžio ribose.

Skysčio terpė gali būti tirpalas, suspensija arba kita biologinės makromolekulės dispersija tinkamame skystame nešiklyje. Pageidautina, kad biologinė makromolekulė būtų pateikta kaip tirpalas skystame tirpiklyje, derinyje su farmaciškai priimtinu tirpikliu, o skystas nešiklis būtų vanduo. Tačiau, galima vartoti ir kitus skystus tirpiklius, tokius kaip organiniai skysčiai - etanolis ir panašūs. Visiškai ištirpę kietos medžiagos (įskaitant makromolekules ir kitus nešiklius, užpildus, ir t. t., kurie gali būti pateikti smulkiose išdžiūvusiose dalelėse) gali būti pateiktos labai plačiose koncentracijų ribose, dažniausiai nuo 0,1 masės % iki 10 masės %. Tačiau, pageidautina maksimaliai padidinti kietų dalių koncentraciją, kad būtų galima pagaminti daleles inhaliacijai tinkamo dydžio ribose ir turėti norimas dispersiškumo charakteristikas, todėl įprasta kietų medžiagų koncentracija yra nuo 0,5 % iki 10 % , dar geriau - nuo 1,0 % iki 5 %. Skysčio terpė, turinti santykinai mažą biologinės makromolekulės koncentraciją atsilieps į išdžiovintas daleles, turinčias santykinai mažą diametrą, kaip bus aprašyta detaliau žemiau.

Džiovinimo operacija 20 bus vykdoma tuoj po skysčio išgarinimo nuo lašelių, gautų pulverizacijos operacijoje 10. Paprastai, džiovinimas pareikalaus papildomos energijos lašeliams, dažniausiai sumaišant lašelius su pašildytais dujomis, kurios iššaukia vandens arba kitos terpės garavimą. Pageidautina, kad sumaišymas vyktų purškiamajame džiovinuve arba ekvivalenčioje kameroje, kur bus pateikta pašildyto oro srovė. Pageidautina, kad pašildytų dujų srovė tekėtų paraleliai su pulverizuojamu

skysčiu, bet taip pat būtų galima panaudoti ir atosrūvį, priešpriešinį tekėjimą, ir kitus tekėjimus.

Džiovinimo operacija yra kontroliuojama, kad būtų pateiktos sausos dalelės, turinčios savo charakteristikas, tokias kaip šiurkštumas virš 2, kaip aptarta aukščiau.

5 Šiurkštumas virš 2 gali būti gautas kontroliuojant džiovinimo greitį taip, kad medžiagos klampusis sluoksnis būtų greitai suformuojamas ant lašelio išorės. Todėl, džiovinimo greitis turi būti pakankamai greitas, kad drėgmė greitai būtų pašalinama per medžiagos išorinį sluoksnį, ko pasekoje išorinis sluoksnis susisuka, duodamas daug netaisyklingų išorinių paviršių. Džiovinimas neturi būti labai greitas, kad išorinis

10 medžiagos sluoksnis nepasidarytų suskilinėjęs. Džiovinimo greitis gali būti kontroliuojamas, remiantis eile kintamųjų, įskaitant lašelių dydžio pasiskirstymą, dujų srovės įėjimo temperatūrą, dujų srovės išėjimo temperatūrą, skysčio lašelių išėjimo temperatūrą ir būdą, kai pulverizacijos purškimo ir sauso džiovinimo dujos yra susimaišę. Pageidautina, kad džiovinimo dujų srovė turėtų įėjimo temperatūrą bent

15 jau 90 °C, dar geriau, kad būtų ribose, nurodytose aukščiau. Išėjimo temperatūra paprastai yra apie 70 °C, dar geriau, kad būtų ribose, nurodytose aukščiau. Džiovinimo dujos paprastai yra oras, kuris yra perfiltruotas, arba kitaip paveiktas, kad būtų pašalintos dalelės arba kiti teršalai. Oras eis per sistemą, turinčią įprastus ventiliatorius arba kompresorius.

20 Atskyrimo operacija 30 pasirenkama tokia, kad pasiektų labai didelį ypatingai smulkių dalelių, gautų džiovinimo operacijoje 20, surinkimo efektyvumą. Gali būti panaudota įprasta atskyrimo operacija, nors kai kuriais atvejais, ji turi būti modifikuota, kad būtų užtikrintas submikroninių dalelių surinkimas. Pavyzdiniame įgyvendinime yra pasiektas atskyrimas, naudojant filtro terpę, tokią kaip membranos

25 terpė (maišelinis filtras), sukepusio metalo pluošto filtrą, arba panašiai. Alternatyviai, ir dažnai pageidautina, atskyrimas gali būti pasiektas naudojant cikloninius separatorius, nors dažniausiai pageidaujama naudoti didelės energijos separatorius tam, kad užtikrintų efektyvų submikroninių dalelių surinkimą. Atskyrimo operacija pasiekia bent jau 80 % visų vidutinio dalelių dydžio virš 1 μm surinkimą, dažniausiai

30 virš 85 %, labiau pageidautina, kai virš 95 % surinkimo efektyvumo.

Keletu atvejų, ciklonas gali būti naudojamas atskirti labai smulkias daleles, pvz., 0,1 μm , nuo visų surinktų dalelių. Ciklono veikimo parametrai gali būti parinkti tokie, kad pateiktų apytikrį padalinimą į frakcijas, kur dalelės virš 0,1 μm yra surenkamos, kai tuo tarpu dalelės, mažesnės už 0,1 μm yra pernešamos per viršų.

- 5 Dalelių, mažesnių už 0,1 μm buvimas pulmonologiniam pateikimui yra nepageidautinas, kadangi jos nenusėda plaučių alveolėse, bet vietoje to jos yra ekshaluojamos (išpučiamos).

- Šio išradimo pageidautinas būdas yra tas, kad kad visos dalelės, gautos džiovinimo operacijoje ir surinktos atskyrimo operacijoje gali būti panaudotos įpakavimui į norimą farmacinę pakuotę be tolimesnio dalelių atskyrimo arba 10 klasifikavimo į norimo dydžio ribas. Tai paseka pulverizacijos ir džiovinimo sąlygų derinio, kai gaunama ypatingai smulkių dalelių kompozicija, turinti atskiras daleles, suskirstytas pagal dydį, tinkantį pulmonologiniam pateikimui. Taip, atskyrimo operacija 30 reikalinga tik atskirti daleles nuo džiovinimo dujų srovės (su pasirinktu 15 0,4 μm dalikliu), kur atskyrimas pasiekiamas tokio aukšto efektyvumo kiek galima, po to, kai iš esmės visa surinkta medžiaga yra tinkama panaudoti farmacinėje vaisto formoje.

- Kalbant dabar apie Fig.2, joje pateikta pavyzdinio proceso diagramos, pagal kurią įgyvendinamas šio išradimo būdas, aprašymas. Proceso vykymo diagrama 20 apima purškiamąjį džiovintuvą 50, kuris gali būti perkamas purkštuvas (pritaikytas šio išradimo būdai), kaip ir tie, kuriuos pateikia Buchi, Niro, APV, Yamato Chemical Company, Okawara Kakoki Company ir kiti. Purškiamasis džiovintuvas naudoja skystos terpės tirpalą (maitinamasis tirpalas), aprašytą aukščiau per pompą 52, filtrą 54 ir padavimo liniją 56. Padavimo linija 56 yra sujungta su dviejų skysčių 25 pulverizacijos purkštuvu 57, kaip aprašyta žemiau, kalbant apie Fig. 3. Pulverizuojantis oras yra paduodamas iš kompresoriaus 58, filtro 60, ir linija 62 į purkštuvą 57. Džiovinimo oras taip pat paduodamas į purškiamąjį džiovintuvą 50 per šildytuvą 65 ir filtrą 66.

- Išdžiovintos dalelės iš purškiamojo džiovintuvo 50 pernešamos oro srovės 30 vamzdžiu 70 į filtrą 72. Filtras 72 sudarytas iš daugybės vidinių filtruojančių elementų

74, kuriais gali būti maišeliniai filtrai, arba sukepusio metalo pluošto filtrai, tokie kaip sukepusio plieno be alavo tipo pluošto filtrai, kurie aprašyti Smale, *Manufacturing Chemist*, p. 29, April 1992. Alternatyviai, filtravimo terpė apima maišelinius filtrus, audinio maišelius, arba kartridžo filtrus. Visais atvejais dujų srovė, nešanti išdžiovintas daleles plauks į separatoriaus 72 korpusą, o nešamos dujos pereis per filtravimo elementus 74. Tačiau išdžiovintų dalelių kelias bus blokuojamas filtruojančių elementų, o išdžiovintos dalelės nuo gravitacijos sukris į separatoriaus korpuso 72 dugną, kur jos bus surinktos į dalelių surinkimo kanistrą 76. Kanistras 76 periodiškai gali būti keičiamas ir sausi milteliai iš kanistros gali būti naudojami įpakavimui į dozuotas arba kitokias formas. Nešančios dujos pereis iš separatoriaus korpuso 72 viršaus, linija 80 ir ištraukiamuoju ventiliatoriumi 84. Filtrai 82 surinks bet kurias daleles, kurios gali netyčia pereiti per filtrų sistemą 74. Didelio dujų slėgio šaltinis 90 pateikia periodiškai gaminamą priešpriešinio tekėjimo pulsuojančią tekėjimą per filtrų sistemą 74. Toks pulsuojančias oro tekėjimas atvirkščia kryptimi išmuš daleles, kurios prilips prie filtrų vidinės pusės ir apsaugos nuo sukepimo. Pavyzdinė sistema insulino miltelių gavimui pagal šio išradimo būdą ir panaudojimą pagal Fig. 2 technologinę schemą yra pateikta žemiau eksperimentinėje dalyje.

Kalbant dabar apie Fig. 3, joje iliustruojamas pavyzdinis dviejų sluoksnių purkštuvų. Tekėjimo linija 56 apima vidinį vamzdį 100 ir išorinį vamzdį 102. Vidinis vamzdis 100 neša maitinamąjį tirpalą iki atšakos 104, turinčios diametrą nuo 0,381 iki 1,905 mm ribose, pageidautina, kad nuo 0,635 iki 1,270 mm, priklausomai nuo skysčio tekėjimo greičio. Išorinis vamzdis 102 išdėstyta koaksialiai apie vidinį vamzdį 100 ir neša pulverizacijos dujas iš linijos 62. Vamzdis 62 nuveda į atšaką 110, kuris yra sukoncentruotas apie vamzdžio 100 atšaką 104. Atšakos 110 diametras paprastai yra didesnis, negu kad atšakos 104, dažniausiai turintis skersinio pjūvio sritį, kuri gali pateikti norimą oro masės tekėjimą su norimu viršutiniu srovės slėgiu.

Pasirinktinai, šaldomasis apvalkalas 120 gali būti uždėtas apie purkštuvą (arba tarp pulverizacijos dujų ir maitinamojo tirpalo), kad palaikytų santykinai žemą maitinamojo tirpalo temperatūrą, kai maitinimo tirpalas įeina į purškiamąjį džiovintuvą 50. Šaldomasis apvalkalas 120 dažniausiai palaiko šaldomojo vandens temperatūrą ir tokiu kiekiu, kad būtų palaikoma maitinamojo tirpalo temperatūra žemesnė už tą

lygį, kuris suskaldytų biologinę makromolekulę, dažniausiai nuo 4 °C iki 45 °C temperatūroje. Šaldymas iš esmės reikalingas tik šilumai jautrioms makromolekulėms. Aukštesnė maitinamojo tirpalo temperatūra atsiranda dėl žemesnio klampumo, kai žemesnis klampumas gali sumažinti lašelių dydį, kuris susidaro pulverizacijos metu.

Kalbant dabar apie Fig. 4 kaip apie alternatyvų filtravimo separatorių 72, kaip parodyta Fig. 2, surinkimo operacija gali būti vykdoma ciklonu 150. Šis ciklonas 150 pasieks, kad išdžiovintos dalelės ir nešančios dujos praeis per vamzdį 70 į liniją 80 tokiu pat būdu, kuris parodytas Fig. 2. Ciklonas 150 sukonstruotas ir veikia taip, kad užtikrintų labai aukštą ypatingai smulkių dalelių, gautų pagal šį išradimą, surinkimo našumą. Cikloninio separatoriaus panaudojimo pasekmė yra pernešimas ypatingai smulkių dalelių per viršutinį išėjimą 80. Jeigu kai kuriais atvejais tas yra nepageidaujama, tai tolesnis atskyrimas gali būti pakeistas į dalelių nuėmimą, kurios yra per smulkios pasiekti plaučių alveoles, pvz., mažesnės už 7 µm.

Sekantys pavyzdžiai siūlomi pailiuoti išradimą, bet jo nelimituoti.

EKSPERIMENTINĖ DALIS

1 pavyzdys

Purškiamojo džiovinimo įrenginys parodytas Figūrose 2 ir 4. Bendras darbinis tirpalo tūris sudaro 20 litrų. Tirpalas sudarytas iš 250 gramų (1,25 masės %) bendro kietųjų medžiagų kiekio, iš kurių 20 % sudaro insulinas. Kitos kietos medžiagos yra manitolio, natrio citrato ir glicino mišinys. Tirpalas paduodamas į pulverizatorių 4 °C temperatūroje esant 44 ml/min greičiui, naudojant Watson'o Marlow peristaltinę pompą ir silicio vamzdelį. Tikrasis padavimo greitis kontroliuojamas PID kilpa, naudojant purškiamojo džiovintuvo išėjimo temperatūrą, kaip kontrolinį kintamąjį. Pulverizatoriaus temperatūra kontroliuoja cirkuliacijos apvaskalą ir turi 4 °C vandenį, cirkuliuojantį per jį. Pulverizatoriaus oro srovė kontroliuojama ir matuojama naudojant adatinį klapaną ir dujų rotametą prie 5664 cm³/sek ir 262,0 kPa. Abi - oro ir dujų srovės eina per poliravimo filtrus tam, kad po to patektų į pulverizatorių

(Millipak 60 ir Millipore Wafergard II F-40 su dujų filtrais). Milteliai buvo surinkti cikloniniu separatoriumi su didele išeiga, dirbančiam esant H₂O slėgio šuoliui 1397 mm. Džiovinimo oro tekėjimo greitis buvo kontroliuojamas AC greičio kontroliavimo sistema ventiliatoriaus motoru prie 47200 cm³/sek ir buvo išmatuotas ventiliatoriaus išleidimas, naudojant išleidimo plokštę ir diferencijuotą slėgio laidininką. Džiovinimo oro temperatūra buvo kontroliuota prie 130 °C pagal laiką, proporcingą PID kilpai ir 7,5 KW šildytuvui. Bendras miltelių kiekis 225 g buvo išgautas iš 4 atskirų surinktų, gaunant bendrą išeigą 90 %. Milteliai iš kiekvieno surinktuvo buvo išanalizuoti, o rezultatai pateikti 2 lentelėje.

10

2 lentelė

Savybė/būdas	Vienetai	1 surinktuvas	2 surinktuvas	3 surinktuvas	4 surinktuvas
Drėgmė, Karl Fisher	H ₂ O masės %	3,4 %	2,8 %	2,8 %	3,0 %
Dalelių dydis, Horiba Capa 700	MMD* % < 5 mikronai	1,8 μm 100	1,4 μm 100	1,6 μm 100	1,4 μm 100
Aerolio dalelių dydis, Kaskadinis separatorius	MMAD**	3,3 μm 68 %	ND****	ND****	ND****
Pateikiama dozė, Našus inhaliatorius, Gravimetrinis	% ± SD***	83 ± 3	84 ± 5	84 ± 4	81 ± 6
Paviršiaus plotas	m ² /g	11,3	11,7	ND****	ND****
Šiurkštumas		3,8	3,9	ND****	ND****

*MMD - masės diametro vidurkis; MMAD** - vidutinis masės aerodinaminis vidurkis; SD*** - standartinis nukrypimas; ND**** - neduota.

15

2 pavyzdys

Buvo dirbama su bendu 2,4 litrų tirpalu. Tirpalas, turintis 100 gramų (4,0 masės %) bendrą kietų medžiagų kiekį, iš kurių 20 % sudaro insulinas. Kitos kietos medžiagos yra manitolio, natrio citrato ir glicino mišinys. Puršiamasis džiovinimas,

- naudotas 1 pavyzdyje, bus naudojamas ir šiame pavyzdyje. Tirpalas paduodamas į pulverizatorių 4 °C temperatūroje, naudojant Watson'o Marlow peristaltinę pompą ir silicio vamzdelį. Tikrasis padavimo greitis kontroliuojamas PID kilpa, naudojant purškiamojo džiovintuvo išėjimo temperatūrą, kaip kontrolinį kintamąjį.
- 5 Pulverizatoriaus temperatūra kontroliuoja cirkuliacijos apvaskalą ir turi 45 °C temperatūros vandenį, cirkuliuojantį per jį. Pulverizatoriaus oro srovė kontroliuojama ir matuojama naudojant adatinį klapaną ir dujų rotametą prie 6513,6 cm³/sek ir 482,63 kPa. Abi - oro ir dujų srovės eina per poliravimo filtrus tam, kad po to patektų į pulverizatorių (Millipak 60 ir Millipore Wafergard II F-40 su dujų filtrais). Džiovinamo
- 10 oro greitis buvo kontroliuojamas AC greičio kontroliavimo sistema ventiliatoriaus motoru prie 44840 cm³/sek ir buvo išmatuotas ventiliatoriaus išleidimas, naudojant išleidimo plokštę ir diferencijuotą slėgio laidininką. Džiovinimo oro temperatūra buvo kontroliuota prie 150 °C pagal laiką, proporcingą PID kilpai ir 7,5 KW šildytuvui. Džiovinimo oro išėjimo temperatūra buvo keičiama 70, 75 ir 80 °C. Miltelių
- 15 surinktuvai buvo keičiami pagal pakeistą temperatūrą. Milteliai kiekviename surinktuve buvo išanalizuoti, o duomenys pateikti 3 lentelėje.

3 lentelė

Savybė/būdas	Vienetai	1 surinktuvas Išeinantis oras 70 °C	2 surinktuvas Išeinantis oras 75 °C	3 surinktuvas Išeinantis oras 80 °C
Drėgmė, Karl Fisher	H ₂ O masės %	2,28 %	2,02 %	1,63 %
Dalelių dydis, Horiba Capa 700	MMD* % < 5 mikronai	2,41 μm 100	2,69 μm 82,3	2,43 μm 100
Pateikiama efektyvi dozė	% ± SD***	71 ± 3	73 ± 3	71 ± 2
Paviršiaus ploto vidurkis, Mikrometrinis, Gemini	m ² /g ± SD***	6,76 0,19	6,7 0,02	8,07 0,12
Šiurkštumas		3,6	3,9	3,8

* ir *** reikšmės - prie 2 lentelės.

3 pavyzdys

5

Purškiamasis džiovintuvas buvo pertvarkytas taip, kad vietoje maišelio įdėti sukepusio pieno be alavo pluošto filtro elementai (Fairey Microfiltrex). Įrenginio konfigūracija parodyta Fig 2.

Šiame bandyme buvo naudotas bendras 8 litrų tirpalas, turintis insulino.

10 Tirpalas turi 100 gramų (1,25 masės %) bendrą kietų medžiagų kiekį, iš kurių 20 % sudaro insulinas. Kitos kietos medžiagos yra manitolio, natrio citrato ir glicino mišinys. Tirpalas buvo paduodamas į pulverizatorių 4 °C temperatūroje 55 ml/min., naudojant Watson'o Marlow peristaltinę pompą ir silicio vamzdelį. Pulverizatoriaus temperatūra kontroliuoja cirkuliacijos apvaskalą ir turi 4 °C temperatūros vandenį,

15 cirkuliuojantį per jį. Pulverizatoriaus oro srovė kontroliuojama ir matuojama naudojant adatinį klapaną ir stiklinį dujų rotametą prie 5664 cm³/sek ir 289,58 kPa. Abi - oro ir dujų srovės eina per poliravimo filtrus tam, kad po to patektų į pulverizatorių (Millipak-60 ir Millipore Wafergard II F-40 su dujų filtrais). Džiovinamo oro greitis buvo kontroliuojamas AC greičio kontroliavimo sistema ventiliatoriaus

20 motoru prie 47200 cm³/sek ir 172,37 kPa ir buvo išmatuotas ventiliatoriaus išleidimas, naudojant išleidimo plokštę ir diferencijuoto slėgio laidininką. Džiovinimo oro temperatūra buvo kontroliuota prie 145 °C Niro 7,5 KW šildytuvu. Miltelių surinkimas buvo vykdomas modifikuotu Pacific Engineering (Anaheim, CA) savaime besivalančia kamera (maišelio arba filtro kamera). Maišelio kamera buvo įdėta į

25 kamerą ir modifikuota eilės filtrų įvairovė. Sukepimo ir audinio filtrai buvo pakeisti dviem Fairey Microfiltrex (Hampshire, UK) sukepusio metalo pluošto filtrais. Buvo įdėta sistema atvirkštiniam impulsui (perplaunanti filtrus su didelio slėgio oru) filtro elementų į maišelio korpuso dugną, kuri padeda regeneracijai. Impulsas buvo didinamas mažiau negu vieną sekundę kas 20 sekundžių. Impulso slėgis buvo

30 689,48 kPa. Milteliai nukrenta į maišelio korpuso dugną veikiami gravitacinės jėgos ir

mechanine pagalba (purtymas). Milteliai surinktuve buvo išanalizuoti, o duomenys pateikti 4 lentelėje.

4 lentelė

Savybė/būdas	Vienetai	Surinktuvas
Drėgmė, Karl Fisher	H ₂ O masės %	4,8 %
Dalelių dydis, Horiba Capa 700	MMD* % < 5 mikronus % < 1,4 mikrono % < 1,0 mikroną	1,34 μm 100 % 62 % 44 %
Pateikiama efektyvi dozė Sausų miltelių prietaisas	% ± SD***	73 ± 2

5

* ir *** reikšmės - prie 2 lentelės.

Nors šis išradimas aprašytas detalai su pateiktomis figūromis ir pavyzdžiais, bet supratimo aiškumo tikslais, yra aišku, kad tam tikri pakeitimai ir modifikacijos gali būti vykdomi išradimo apibrėžties ribose.

10

15

20

5

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Biologinių makromolekulių disperguojamų sausų miltelių gamybos būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad pateikia garinamą skysčio terpę, turinčią makromolekulės ir užpildo iš anksto nustatytą koncentraciją;

10 pulverizuoja skysčio terpę sąlygomis, parinktomis taip, kad suformuotų lašelius, turinčius vidutinį dydį, mažesnį už iš anksto numatytą maksimumą;

džiovina lašelius sąlygomis, parinktomis taip, kad suformuotų norimos kompozicinės medžiagos daleles, turinčias biologinių makromolekulių, kai minėtos dalelės turi drėgmės kiekį, mažesnį už iš anksto nustatytą drėgmės kiekį, ir

15 surenka daleles su gera išeiga.

2. Būdas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame bendras kietų medžiagų kiekis skystoje terpėje yra mažesnis už 10 masės %.

20 3. Būdas pagal 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame makromolekulės koncentracija yra nuo 1 iki 5 masės % ribose.

4. Būdas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame skysčio terpė apima vandeninę terpę.

25

5. Būdas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame maksimalus lašelių dydis yra 11 μm .

6. Būdas pagal 5 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame pulverizacijos stadija apima skystos terpės ir pulverizacijos dujų srovės tekėjimą per dviejų skysčių purkštuvą su iš anksto nustatytu dujų : skysčio masės tekėjimo santykiu.

5 7. Būdas pagal 6 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame dujų : skysčio masės tekėjimo santykis yra didesnis už 5.

8. Būdas pagal 7 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame skysčio purkštuvas turi skysčio atšaką, kurios diametras yra nuo 0,381 iki 1,905 mm ribose ir kuriame oro slėgį atšakos viršutiniame tekėjime palaiko apie 172,37 kPa.

10

9. Būdas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame lašelius džiovina, kad suformuotų daleles, turinčias drėgmės kiekį, mažesnį už 10 masės %.

15 10. Būdas pagal 9 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame džiovinimo stadija apima lašelių tekėjimą į šiltą dujų srovę.

11. Būdas pagal 10 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame lašeliai teka kartu su dujų srove ir kuriame dujų srovė turi įėjimo temperatūrą virš 90 °C.

20 12. Būdas pagal 11 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame dujų srovė turi įėjimo temperatūrą virš 90 °C ir išėjimo temperatūrą virš 50 °C.

25 13. Būdas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame lašelius džiovina sąlygose, parinktose pateikti daleles, turinčias šiurkštumą, išmatuotą oro pralaidumu, didesnį už 2.

30 14. Būdas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame džiovinimo stadija pateikia miltelius, turinčius bent jau 90 masės % dalelių, kurių dydis yra nuo 0,4 μm iki 5 μm ribose, ir dalelių surinkimo stadija apima atskyrimą iš esmės visos džiovinimo stadijos iš dujų srovės produkciją.

15. Būdas pagal 14 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis dar apima atskirtų dalelių porcijų įpakavimą į konteinerius, kuriuose dalelės neturi būti suklasifikuotos pagal dydį prieš įpakavimą.

5

16. Būdas pagal 15 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad porcijos yra įpakuojamos į dozuotų vienetų konteinerius.

10 17. Būdas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame dalelių atskyrimo stadija apima perėjimą iš esmės visos dujų srovės per separatorių, kuris pašalina bent jau 90 masės % visų dalelių, turinčių dydį virš 1 μm nuo minėtos dujų srovės.

15 18. Būdas pagal 17 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame separatorius yra sukepusio metalo pluošto filtras.

19. Būdas pagal 17 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame separatorius yra maišinis filtras, kartridžo filtras arba audinio filtras.

20 20. Būdas pagal 17 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame separatorius yra didelio galingumo ciklonas.

21. Būdas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame makromolekulė yra baltymas, parinktas iš grupės, susidedančios iš kalcitonino; 25 eritropoietino (EPO); IX faktoriaus; granulocitų kolonijos stimuliavimo faktoriaus (G-CSF); granulocitų makrofagų kolonijos stimuliavimo faktoriaus (GM-CSF); augimo hormono; heparino; heparino (mažos molekulinės masės); insulino; alfa interferono; beta interferono; gama interferono; interleukino-2; leutenizacijos hormono atpalaidavimo hormono (LHRH); somatostatino analogo; vazopresino analogo; 30 folikulų stimuliavimo hormono (FSH); amilino; ciliarinio neurotropinio faktoriaus; augimo hormono atpalaidavimo faktoriaus (GRF); insulinui panašaus augimo

faktoriaus; insulinotropino; interleukino-1 receptoriaus antagonisto; interleukino-3, interleukino-4, interleukino-6; makrofagų kolonijos stimuliavimo faktoriaus (M-CSF); nervų augimo faktoriaus; paratiroido hormono; alfa1 timozino; IIb/IIIa faktoriaus inhibitoriaus; alfa-1 antitripsino; antirespiratorinio sincitio-antikūno (RSV);
5 dezoksiribonukleazės (DNazės); baktericidinio/pralaidumą didinančio baltymo (BPI); anti-CMV antikūno; interleukino-1 receptoriaus; ir interleukino-1 receptoriaus antagonistu.

22. Makromolekulės kompozicija, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad ji pagaminta
10 pagal 1 punkto būdą.

23. Disperguojamos makromolekulės kompozicija, skirta inhaliacijai į plaučių alveolinę sritį, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad minėta kompozicija apima daleles, turinčias vidutinį dalelių dydį, mažesnį už 5 μm ir šiurkštumą, išmatuotą oro
15 pralaidumu, didesnį už 2.

24. Disperguojamos makromolekulės kompozicija pagal 23 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje makromolekulė yra baltymas, nukleino rūgštis arba didelės molekulinės masės polisacharidas.

20

25. Disperguojamos makromolekulės kompozicija pagal 24 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje makromolekulė yra baltymas, parinktas iš grupės, susidedančios iš kalcitonino; eritropoietino (EPO); IX faktoriaus; granulocitų kolonijos stimuliavimo faktoriaus (G-CSF); granulocitų makrofagų kolonijos stimuliavimo faktoriaus (GM-CSF); augimo hormono; heparino; heparino (mažos molekulinės masės); insulino; alfa interferono; beta interferono; gama interferono; interleukino-2; leutenizacijos hormono atpalaidavimo hormono (LHRH); somatostatino analogo; vazopresino analogo; folikulų stimuliavimo hormono (FSH); amilino; ciliarinio neurotropinio faktoriaus; augimo hormono atpalaidavimo faktoriaus
25 (GRF); insulinui panašaus augimo faktoriaus; insulinotropino; interleukino-1 receptoriaus antagonistu; interleukino-3, interleukino-4, interleukino-6; makrofagų
30

kolonijos stimuliavimo faktoriaus (M-CSF); nervų augimo faktoriaus; paratiroido hormono; alfa1 timozino; IIb/IIIa faktoriaus inhibitoriaus; alfa-1 antitripsino; antirespiratorinio sincitio-antikūno (RSV); dezoksiribonukleazės (DNazės); baktericidinio/pralaidumą didinančio baltymo (BPI); anti-CMV antikūno; interleukino-1 receptoriaus; ir interleukino-1 receptoriaus antagonistu.

26. Disperguojamos makromolekulės kompozicija pagal 25 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje baltymas yra insulinas.

27. Disperguojamos makromolekulės kompozicija pagal 23 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje dalelės dar apima farmacinį nešiklį.

28. Disperguojamos makromolekulės kompozicija pagal 23 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje dalelės turi drėgmės kiekį, mažesnį už 10 masės %.

29. Disperguojamos makromolekulės kompozicija pagal 23 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad kompozicija apima virš 90 masės % dalelių, turinčių dalelių dydį nuo 0,1 μm iki 7 μm ribose.

30. Makromolekulės dozuotas vienetas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis apima dozuoto vieneto talpyklą, turinčią terapiškai efektyvų kiekį makromolekulės kompozicijos, pareikštos 23 punkte.

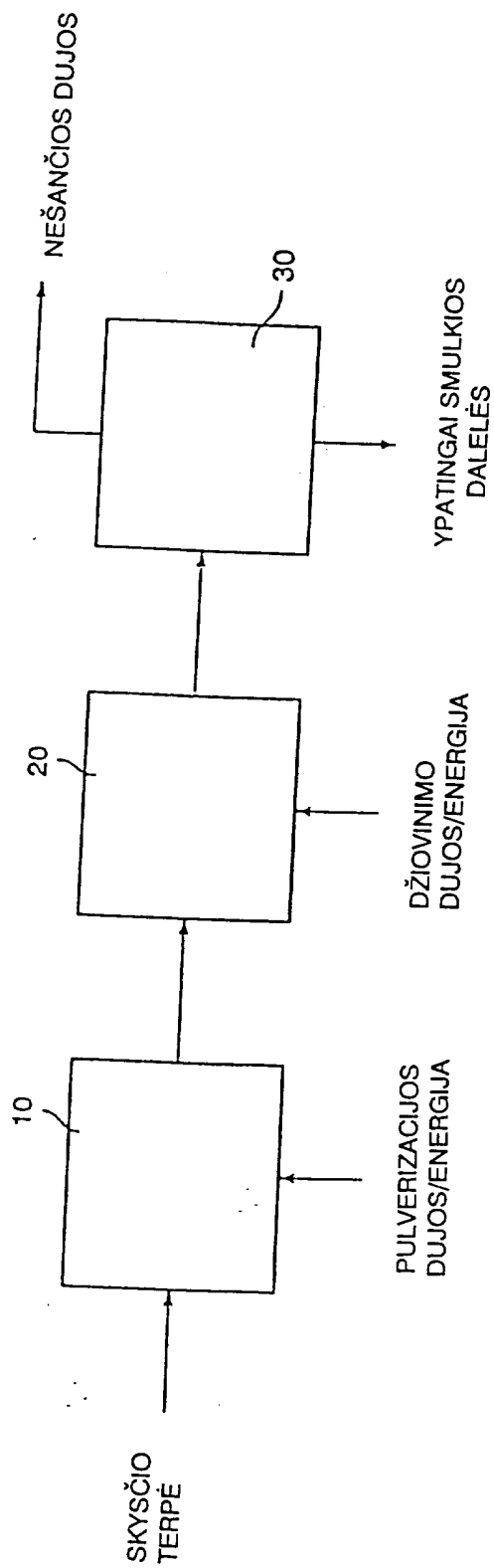


FIG. 1

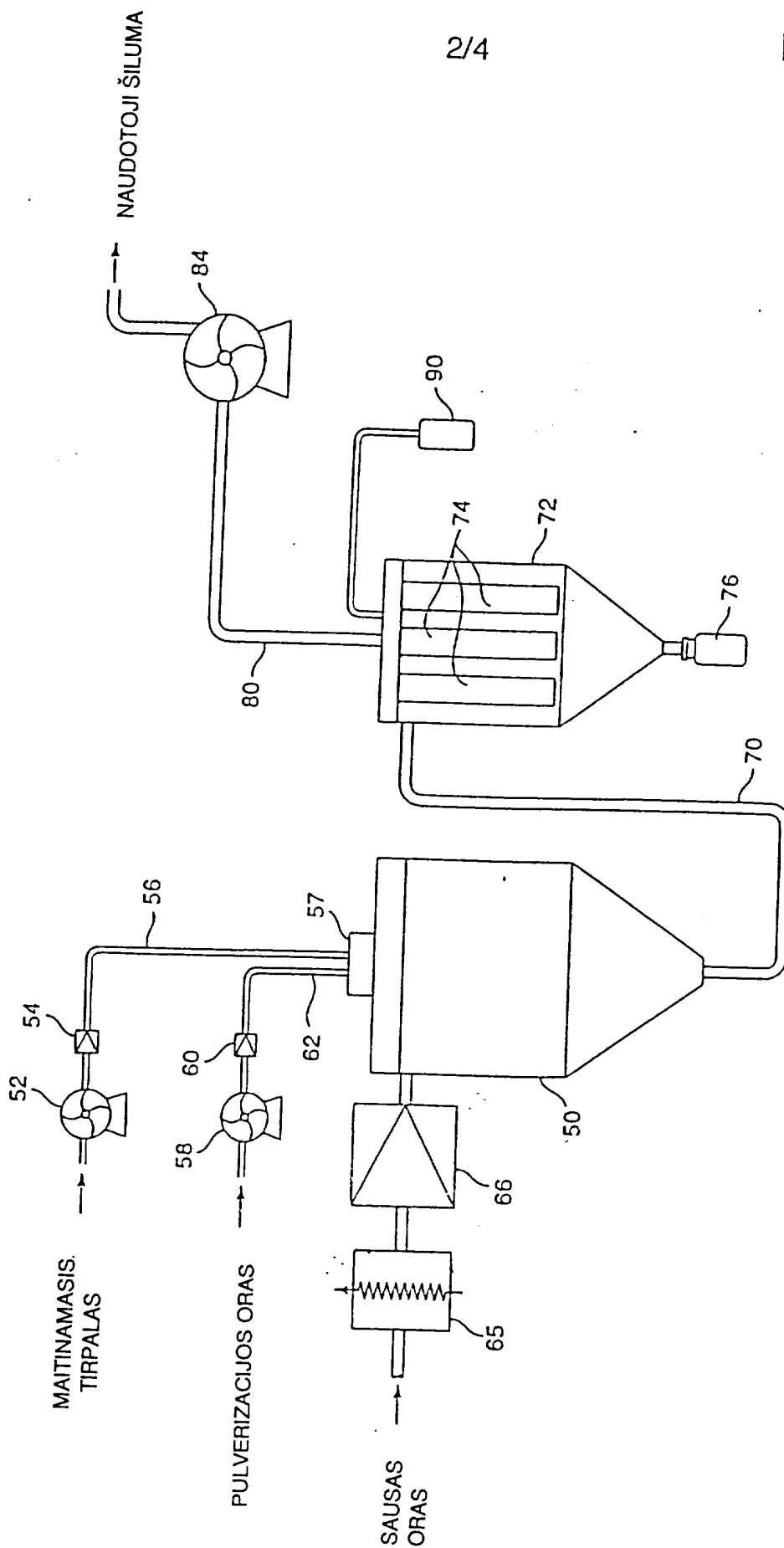


FIG. 2

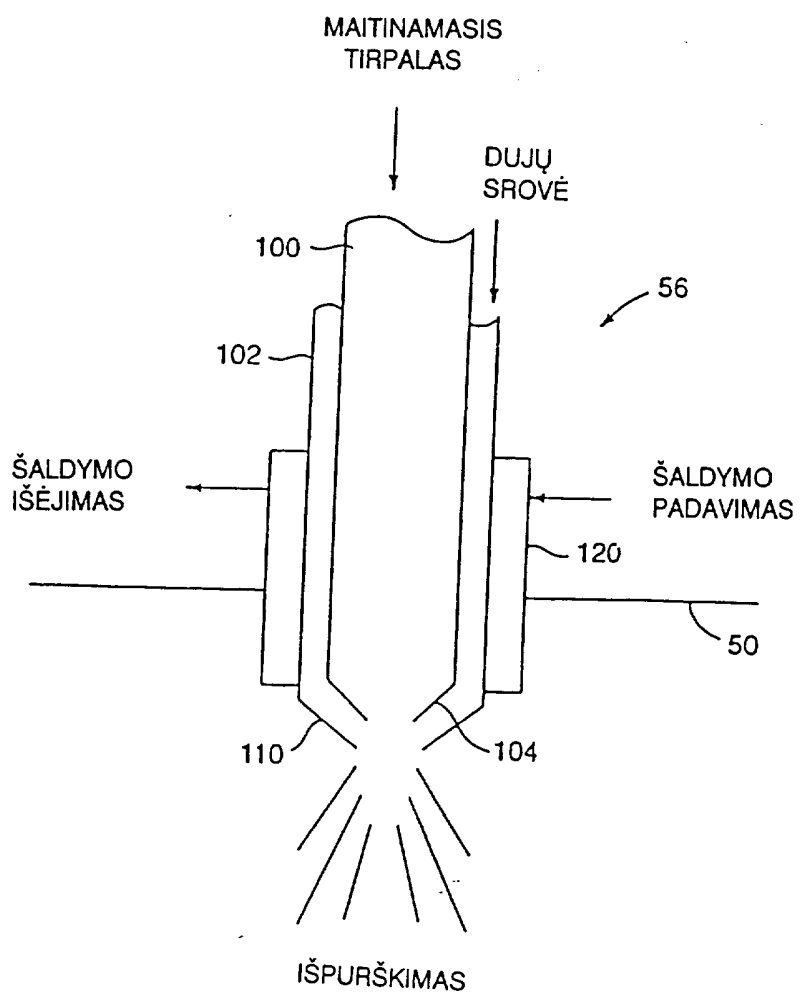


FIG. 3

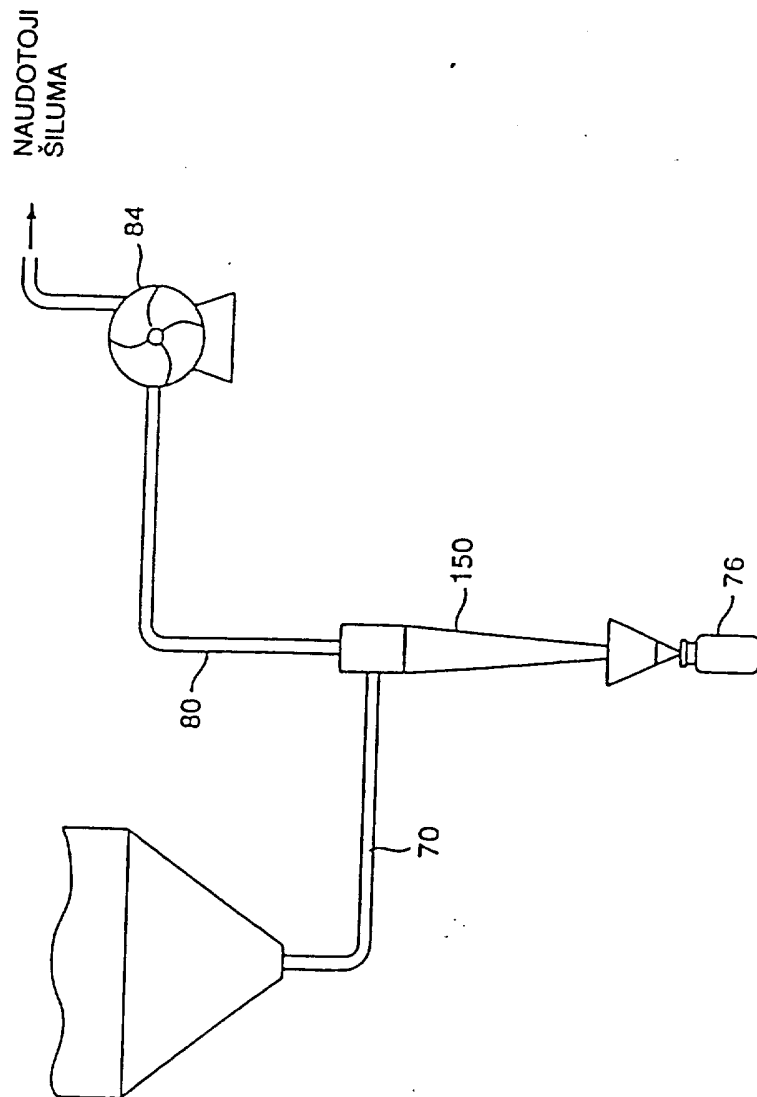


FIG. 4