

(19)



(10) **LT 4818 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

- (11) Patento numeris: **4818**
- (21) Paraiškos numeris: **2000 095**
- (22) Paraiškos padavimo data: **2000 10 10**
- (41) Paraiškos paskelbimo data: **2001 05 25**
- (45) Patento paskelbimo data: **2001 07 25**
- (62) Paraiškos, iš kurios dokumentas išskirtas, numeris: —
- (86) Tarptautinės paraiškos numeris: **PCT/US99/04654**
- (86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: **1999 03 11**
- (85) Nacionalinio PCT lygio procedūros pradžios data: **2000 10 10**
- (30) Prioritetas: **078212, 1998 03 16, US**
078214, 1998 03 16, US
- (72) Išradėjas:
Andrew CLARK, US
George H. FOULDS, US
- (73) Patento savininkas:
INHALE THERAPEUTIC SYSTEMS, INC., 150 Industrial Road, San Carlos, CA 94070, US
- (74) Patentinis patikėtinis:
Marius JAKULIS JASON, A.A.A. Baltic Service Company, Rūdninkų g. 18/2, 2001 Vilnius, LT

- (54) Pavadinimas:

Aktyvaus agento įvedimas aerozoliu

- (57) Referatas:

Išradimas susijęs su įtaisu aktyvaus agento kompozicijos įvedimui į žmogaus plaučius. Aktyvaus agento kompozicija gali būti sausų miltelių pavidale, ji gali būti aerozolio pavidale arba gali būti mišinyje kartu su disperguojančiu agentu. Aktyvaus agento kompozicija įvedama pacientui, esant įkvepiamo srauto greičiui mažesniai nei 17 litrų per minutę. Nustatyta, kad esant šiam srauto greičiui, aktyvaus agento bioprieinamumas padidėja, lyginant su tuo, koks yra esant įkvepiamo srauto greičiui 17 litrų per minutę arba didesniai.

AKTYVAUS AGENTO ĮVEDIMAS AEROZOLIU

Išradimo sritis

Šis išradimas susijęs su aktyvaus agento įvedimo į plaučius kompozicija.

5 Konkrečiau, tai yra aktyvaus agento kompozicijos įvedimo į plaučius būdas ir įtaisas, skirtas geresniam sisteminiam aktyvaus agento bioprieinamumui per absorbciją giliuosiuose plaučiuose. Kad būtų pasiektas geresnis bioprieinamumas, turi būti palaikomas mažesnis nei 17 litrų per minutę aktyvaus agento kompozicijos vidutinis įkvepiamo srauto greitis.

10

Technikos lygis

Sėkmingos terapijos vaistais svarbus aspektas yra efektyvus įvedimas pacientui. Egzistuoja įvairūs įvedimo būdai, ir kiekvienas jų turi savo privalumus bei trūkumus. Peroralinis vaisto įvedimas piliulėmis, kapsulėmis, eliksyrais ir pan.,

15 yra, gal būt, labiausiai įprastas metodas, bet daug vaistų suskyla virškinamajame trakte prieš tai, kol jie gali absorbuotis. Subkutaninės injekcijos dažnai yra efektyvus sisteminio vaistų įvedimo būdas, įskaitant baltymų įvedimą, tačiau pasižymi prastu paciento palankumu. Kadangi vaisto, tokio kaip insulinas, injekcijos kartą ar daugiau per dieną gali būti prasto režimo laikymosi iš paciento

20 pusės priežastimi, taip pat išrasta daugybė alternatyvių įvedimo būdų, įskaitant transderminį įvedimą, įvedimą į nosį, rektalinį, vaginalinį įvedimą ir įvedimą į plaučius.

Insulinas yra 50 aminorūgščių polipeptidinis hormonas, turintis maždaug 6000 daltonų molekulinę masę, kurį gamina normalių (ne diabetikų) individų kasos

25 β-ląstelės. Insulino reikia karbohidratų metabolizmo reguliavimui, sumažinant gliukozės kiekį kraujyje. Kai organizmo sugebėjimas reguliuoti gliukozės kiekį kraujyje sutrinka, atsiranda diabetas. Yra du pagrindiniai diabeto tipai. Esant I tipo diabetui, suyra insuliną išskiriančios kasos ląstelės. Dėl to insulino gamyba beveik visiškai sustoja. Esant II tipo diabetui, arba organizmas gamina insuliną, bet

nepakankamais kiekiais, kad būtų sureguliuotas kraujo gliukozės kiekis iki normalaus, arba insulino receptoriai nesugeba adekvačiai apdoroti insulino kraujyje. I tipo diabetikų išlikimas priklauso nuo dažno ir ilgai besitęsiančio insulino įvedimo, kad būtų palaikomas priimtinas gliukozės kiekis kraujyje. II tipo diabetikams gali reikėti insulino įvedimo, bet dažnai, siekiant išvengti kasdieninių insulino injekcijų, naudojama dieta, fiziniai pratimai arba medikamentai peroraliniu būdu.

Dažniausiai insulinas įvedamas subkutaninių injekcijų pagalba, paprastai į pilvą arba viršutinę šlaunies dalį. Siekiant palaikyti priimtina gliukozės kiekį kraujyje, dažnai reikia injekuoti insuliną mažiausiai kartą arba dukart per dieną, kai papildomos greitai veikiančio insulino injekcijos skiriamos pagal reikalą, paprastai prieš valgį. Gliukozės kiekis kraujyje paprastai turėtų likti tarp 50 mg/dl ir 300 mg/dl, geriausia, tarp maždaug 80 mg/dl ir 120 mg/dl, siekiant gliukozės kiekio kraujyje 100 mg/dl. Diabeto radikalaus gydymo atveju gali reikėti net dar dažnesnių injekcijų, kartu pačiam pacientui namie sekant gliukozės kiekį diagnostiniu rinkiniu.

Insulino įvedimas injekcijomis yra nepageidautinas keletu požiūrių. Pirmiausia, daugeliui pacientų būna sudėtinga ir sunku daryti sau injekcijas tokiu dažnumu, kokio reikia priimtino gliukozės kiekio kraujyje palaikymui. Toks nenoras gali privesti prie rekomenduojamo terapijos režimo nesilaikymo, kas rimčiausiais atvejais gali sukelti grėsmę gyvybei. Be to, sisteminė insulino absorbcija iš subkutaninės injekcijos yra santykinai lėta, lyginant su normaliu insulino atpalaidavimo iš kasos greičiu, dažnai reikalaujanti 45-90 min., netgi kai vartojamos greitai veikiančio insulino vaisto formos. Taigi, jau seniai keliamas tikslas pateikti alternatyvias insulino vaisto formas ir įvedimo būdus, kurie leistų išvengti fiziškai invazyvių injekcijų ir greitai užtikrintų tokį insulino kiekį kraujyje, koks yra normaliuose subjektuose.

Elliot *et al.*, Aust Paediatr. J. (1987)) 23:293-297 aprašė aerosolinį pusiau sintetinio insulino įvedimą į šešių diabetu sergančių vaikų kvėpavimo takus, ir

nustatė, kad šių vaikų diabetą įmanoma kontroliuoti, nors absorbcija, lyginant su subkutaniniu įvedimu, buvo žema (20-25 %). Laube *et al.*, JAV patente Nr. 5320094, paminėdamas Elliot ir keletą kitų tyrimų, akcentavo, kad, nors insulinas buvo įvestas į plaučius, nė vienas iš pacientų po insulino terapijos į plaučius

5 nepasveiko tiek, kad gliukozės kiekis kraujyje sumažėtų iki normalaus. Laube *et al.* iškėlė hipotezę, kad ši problema kilo dėl vaisto nuostolių įvedimo sistemoje ir/arba burnos ir ryklės srityje įvedimo būdo pasėkoje, ir kad vaisto nusėdimo plaučiuose padidinimas turėtų pagerinti gliukozės kiekio kraujyje kontrolę. Kad pasiektų maksimalų įvedimą, Laube *et al.* kontroliavo įkvepiamo inhaliacijos metu aerozolio

10 srauto greitį, esant srauto greičiui mažesniai nei 30 litrų/per minutę, geriausia, apie 17 litrų/per minutę. Įvedimo sistema apėmė gydymo kamerą insulino gavimui, išėjimo angą, per kurią insulinas ištraukiamas, ir srauto greitį limituojančią angą įkvepiamo srauto greičio reguliavimui.

Rubsamen *et al.* JAV patentuose Nr. 5364838 ir 5672581 aprašo dozuoto

15 insulino kiekio įvedimą aerozoliu. Insulinas automatiškai atpalaiduojamas į įkvepiamo srauto kelią pagal informaciją, gautą nustatant įkvepiamo srauto greitį ir paciento įkvepiamą tūrį. Registruojantis įtaisas pastoviai siunčia informaciją mikroprocesoriui, ir kai mikroprocesorius nustato, kad jau pasiektas kvėpavimo ciklo optimalus taškas, mikroprocesorius įjungia vožtuvo, leidžiančio tiekti insuliną,

20 atidarymą. Įkvepiamo srauto greitis yra ribose nuo maždaug 0,1 iki 2,0 litrų/per sekundę, o tūris yra nuo maždaug 0,1 iki 0,8 litrų.

Netgi padarius tokios apimties darbą inhaliuojamo insulino įvedimo optimizavimui, nesukurta įvedimo sistema ir metodas, kurie užtikrintų pakankamą insulino įvedimą į plaučius norimo gliukozės kiekio diabetikų kraujyje

25 palaikymui. Tokia įvedimo sistema ir būdas būtų naudingi taip pat daugelio kitų aktyvių agentų įvedimui.

Išradimo santrauka

Atitinkamai vienu aspektu šis išradimas yra susijęs su aktyvaus agento kompozicijos įvedimo į žmogaus plaučius metodu, kuris susideda iš aktyvaus agento kompozicijos įvedimo esant įkvepiamo srauto greičiui mažesniame nei 17
5 litrų per minutę. Aktyvaus agento kompozicija gali būti įvedama miltelių arba aerozolio pavidale, arba ji gali būti dalelių aerozolyje pavidale kartu su disperguojančiu agentu.

Kitu aspektu šis išradimas yra susijęs su insulino įvedimo į žmogaus plaučius metodu, kuris susideda iš insulino įvedimo esant įkvepiamo srauto greičiui
10 mažesniame nei 17 litrų per minutę. Geriausia, kai insulinas įvedamas sausų miltelių pavidale, bet jis gali būti aerosolizuotame pavidale, arba gali būti dalelių aerozolyje pavidale kartu su disperguojančiu agentu.

Dar kitu aspektu šis išradimas susijęs su įtaisu, skirtu aktyvaus agento aerozolyje bioprieinamumo padidinimui, turinčiu srauto ribotuvą aktyvaus agento
15 kompozicijos aerozolyje srauto ribojimui iki mažiau nei 17 litrų per minutę. Srauto ribotuvai gali būti paprasto antgalio pavidalo; vožtuvo, sukuriančio didėjančią pasipriešinimą didėjant srauto greičiui, pavidalo; vožtuvo, sukuriančio mažėjančią pasipriešinimą didėjant srauto greičiui, pavidalo; arba vožtuvo, sukuriančio didelį pasipriešinimą esant visokiam srauto greičiui, išskyrus norimą, pavidalo.

20 Dar vienu aspektu šis išradimas skirtas įtaisui, skirtam aktyvaus agento įvedimui į žmogaus plaučius, kur įtaisas įveda aktyvaus agento kompoziciją aerozolyje, esant įkvepiamo srauto greičiui mažesniame nei 17 litrų per minutę.

Šis išradimas taip pat susijęs su įtaisu insulino įvedimui į žmogaus plaučius, kuris įveda insulino kompoziciją aerozolyje, esant įkvepiamo srauto greičiui
25 mažesniame nei 17 litrų per minutę.

Brėžinių aprašymas

Fig. 1A yra šio išradimo įtaiso aktyvaus agento kompozicijos įvedimui sausų miltelių pavidale perspektyvinis vaizdas, o Fig. 1B - vaizdas iš viršaus.

Fig. 2A yra šio išradimo įtaiso aktyvaus agento kompozicijos aerozoliniame pavidale įvedimui pjūvis, o Fig. 2B - vaizdas iš viršaus.

Fig. 3A yra šio išradimo įtaiso aktyvaus agento kompozicijos su disperguojančia medžiaga įvedimui perspektyvinis vaizdas, o Fig. 3B - vaizdas iš viršaus.

Fig. 4A yra paprasto antgalio perspektyvinis vaizdas, o Fig. 4B yra grafikas, iliustruojantis jo sukuriama pasipriešinimo pobūdį.

Fig. 5A yra vožtuvo, kuris užtikrina didėjančią pasipriešinimą, didėjant srauto greičiui, perspektyvinis vaizdas, o Fig. 5B yra grafikas, iliustruojantis jo sukuriama pasipriešinimo pobūdį.

Fig. 6A yra vožtuvo, kuris užtikrina mažėjančią pasipriešinimą, didėjant srauto greičiui, perspektyvinis vaizdas, o Fig. 6B yra grafikas, iliustruojantis jo sukuriama pasipriešinimo pobūdį.

Fig. 7A yra vožtuvo, užtikrinančio didelį pasipriešinimą esant visiems srauto greičiams, išskyrus norimą, perspektyvinis vaizdas, o Fig. 7B yra grafikas, iliustruojantis jo sukuriama pasipriešinimo pobūdį.

Smulkus išradimo aprašymas

Šis išradimas pateikia įrenginį aktyvaus agento kompozicijos įvedimui į plaučius, kai įkvepiamo aktyvaus agento kompozicijos srauto greitis yra mažesnis nei 17 litrų per minutę. Išradimas stebina tuo, kad užtikrina didesnius aktyvaus agento kiekius kraujyje, nei stebima esant didesniems įkvepiamo srauto greičiams.

Apibrėžimai

Čia vartojamas terminas "aktyvus agentas" apima agentą, vaistą, junginį, medžiagos kompoziciją arba mišinį, kurie duoda tam tikrą farmakologinį, dažnai naudingą, efektą. Čia vartojami terminai dar apima bet kokią fiziologiškai arba farmakologiškai aktyvią medžiagą, kuri sukuria pacientui vietinį arba sisteminį efektą. Įvedami aktyvūs agentai gali būti antibiotikai, antivirusiniai agentai,

antiepileptikai, analgetikai, priešūždegiminiai agentai ir bronchodilatoriai, ir gali būti neorganiniai bei organiniai junginiai, įskaitant (bet jais neapsiribojant) vaistus, veikiančius periferinę nervų sistemą, adrenerginius receptorius, cholinerginius receptorius, skeleto raumenis, širdies ir kraujagyslių sistemą, lygiuosius raumenis, 5 kraujotakos sistemą, sinoptinius mazgus, neuroefektorių mazgus, endokrininę ir hormoninę sistemas, imunologinę sistemą, dauginimosi sistemą, kaulų sistemą, fiziologiškai aktyvių medžiagų sistemą, virškinimo bei šalinimo sistemas, histamininę sistemą, centrinę nervų sistemą. Tinkami agentai gali būti parinkti iš, pavyzdžiui, polisacharidų, steroidų, hipnotinių ir raminančių agentų, psichinių 10 stimuliatorių, trankvilizatorių, antikonvulsantų, raumenų atpalaiduotojų, antiparkinsoninių agentų, analgetikų, priešūždegiminių agentų, raumenis sutraukiančių agentų, antimikrobinių, antimaliarinių agentų, hormoninių agentų, įskaitant kontraceptikus, simpatomimetikų, polipeptidų ir baltymų, galinčių sustiprinti fiziologinius efektus, diuretikų, lipidus reguliuojančių agentų, 15 antiandrogeninių agentų, antiparazitinių agentų, neoplazminių, antineoplazminių, hipoglikeminių agentų, maitinimo agentų ir papildų, augimo papildų, riebalų, agentų prieš enteritą, elektrolitų, vakcinų ir diagnostinių agentų.

Naudingų šiame išradime agentų pavyzdžiai apima, bet jais neapsiriboja, insuliną, kalcitoniną, eritropoetiną (EPO), faktorių VIII, faktorių IX, ceredazę, 20 cerezimą, ciklosporiną, granuliocitų kolonijas stimuliuojantį faktorių (GCSF), alfa-1 proteinazės inhibitorių, elkatoniną, granuliocitų makrofagų kolonijas stimuliuojantį faktorių (GMCSF), augimo hormoną, žmogaus augimo hormoną (HGH), augimo hormoną atpalaiduojantį hormoną (GHRH), hepariną, mažos molekulinės masės hepariną (LMWH), alfa-interferoną, beta-interferoną, gama- 25 interferoną, interleukiną-2, liuteinizuojantį hormoną atpalaiduojantį hormoną (LHRH), somastatiną, somastatino analogus, įskaitant oktreotidą, vazopresino analogą, folikulus stimuliuojantį hormoną (FSH), į insuliną panašų augimo faktorių, insulintropiną, interleukino-1receptoriaus antagonistą, interleukiną-3, interleukiną-4, interleukiną-6, makrofagų kolonijas stimuliuojantį faktorių

(MCSF), nervų augimo faktorių, paratiroidinį hormoną (PTH), timoziną alfa-1, IIb/IIIa inhibitorių, alfa-1 antitripsiną, kvėpavimo takų sincitijaus viruso antikūną, fibrozinės-cistinės degeneracijos transmembraninio regulatoriaus (CFTR) geną, deoksiribonukleazę (Dnase), baktericidiškumą ir laidumą didinantį baltymą (BPI),
5 anti-CMV antikūną, interleukino-1 receptorių, 13-cis retinolio rūgštį, pentamidino izetionatą, albuterolio sulfatą, metaproterenolio sulfatą, beklometazono dipropionatą, triamcinolono acetamidą, budezonido acetonidą, ipratropiumo bromidą, flunizolidą, flutikazoną, natrio kromoliną, ergotamino tartratą ir aukščiau paminėtų analogus, agonistus ir antagonistus. Aktyvaus agento sudėtyje dar gali
10 būti nukeino rūgščių, esančių grynų nukleino rūgščių pavidale, viruso vektoriuose, sujungtų su viruso dalelytėmis, nukleino rūgščių, surištų su arba įtrauktų į lipidus arba lipidų turinčias medžiagas, plazmidės DNR arba RNR arba kitokio tipo nukleino rūgščių konstrukcijos, tinkamos ląstelių, konkrečiai, plaučių alveolių ląstelių transfekavimui arba transformavimui. Aktyvus agentas gali būti įvairiuose
15 pavidaluose, tokiuose kaip tirpios ir netirpios turinčios krūvį arba neturinčios krūvio molekulės, molekuliniai kompleksai arba farmaciškai priimtinių druskų komponentai. Aktyvūs agentai gali būti gamtoje randamos molekulės arba gautos rekombinantiniu būdu su pridėta arba ištrinta viena arba daugiau aminorūgščių. Be to, aktyvus agentas gali turėti gyvų prislopintų arba negyvų virusų, tinkamų naudoti
20 kaip vakcina. Kai aktyvus agentas yra insulinas, šis terminas apima natūralų išskirtą žmogaus insuliną, rekombinantiniu būdu gautą žmogaus insuliną, insuliną, išskirtą iš jaučio ir/arba kiaulės, rekombinantiniu būdu gautą kiaulės ir jaučio insuliną ir bet kokį aukščiau išvardintų mišinį. Insulinas gali būti grynas, tai yra iš esmės išgrynintame pavidale, bet taip pat gali turėti užpildų, esančių komerciškai gautoje
25 kompozicijoje. Terminas "insulinas" taip pat apima insulino analogus, kuriuose natūralaus arba rekombinantinio insulino viena arba daugiau aminorūgščių yra ištrinta arba pridėta.

"Aerozolinė aktyvaus agento kompozicija" reiškia aktyvų agentą, apibūdintą aukščiau, kompozicijoje, kuri tinka įvedimui į plaučius. Aerozolinė aktyvaus agento

kompozicija gali būti sausų miltelių pavidale, ji gali būti tirpale, suspensijoje arba tirštoje suspensijoje, kurie paverčiami aerozoliu, arba gali būti sumaišyta su labai lakiu, turinčiu tinkamą žemą virimo temperatūrą disperguojančiu agentu. Suprantama, jog į aerosolinę aktyvaus agento kompoziciją gali būti įtrauktas
5 daugiau nei vienas aktyvus agentas, ir termino “agentas” vartojimas nereiškia, kad eliminuojamas dviejų ar daugiau tokių agentų vartojimas.

Terminai “įkvepiamo srauto greitis” ir “vidutinis įkvepiamo srauto greitis” čia vartojami kaip pakeičiantys vienas kitą ir reiškia srauto greitį, koku aktyvaus agento kompozicija yra įvedama. Ištinio aerosolio atveju tai yra srauto greitis per
10 visą įkvėpimą. Įrenginio, kuris duoda aerosolinę dozę, atveju, tokio, kaip sausų miltelių inhaliatorius arba MDI, tai yra vidutinis srauto greitis per laiko atkarpą, per kurią aerosolio dozė yra įvedama plus laikas, per kurį aerosolis pereina anatomiškai neveiklią erdvę, t.y., nuo lūpų iki giliau nei 6 ar 8 kvėpavimo takų lygio (maždaug 150 ml).

15 Aktyvaus agento kiekis aerosolinėje aktyvaus agento kompozicijoje bus toks, kokio reikia aktyvaus agento terapiškai efektyvaus kiekio įvedimui, kad būtų pasiektas norimas rezultatas. Praktiškai jis kinta plačiose ribose, priklausomai nuo konkretaus agento, būklės rimtumo, norimo terapinio efekto. Tačiau paprastai įtaisas tinka aktyviems agentams, kurie turi būti įvedami dozėmis nuo 0,001 mg/per
20 dieną iki 100 mg/per dieną, geriausia, nuo 0,01 mg/per dieną iki 50 mg/per dieną.

Šis išradimas bent jau iš dalies remiasi netikėtu pastebėjimu, kad, kai aktyvus agentas įvedamas pacientui įkvepiamo srauto greičiui esant mažesniau nei 17 litrų per minutę, arba, geriau, mažesniau nei 12 litrų per minutę, ir, dar geriau, 10 litrų per minutę arba mažiau, ir dažnai tarp 5 ir 10 litrų per minutę, aktyvaus agento
25 nusėdimas plaučiuose ir tuo pačiu jo bioprieinamumas padidėja, lyginant su tuo atveju, kai aktyvus agentas įvedamas esant įkvepiamo srauto greičiui 17 litrų per minutę arba daugiau. Stebėtina, kad žemesnis srauto greitis sąlygoja didesnę bioprieinamumą, kadangi Laube *et al* (JAV patentas Nr. 5320094) nustatė

optimalų srauto greitį aerozolinio insulino įvedimui esantį 17 litrų per minutę, ir kad greitis iki 30 litrų per minutę yra pageidautinas.

Aktyvaus agento vaisto formos, tinkamos naudoti šiame išradime, apima sausus miltelius, suspensijas arba tirštas suspensijas skirtas paversti aerozoliu, ir daleles, suspenduotas arba ištirpintas disperguojančiame agente. Sausi milteliai, tinakmi naudoti šiame išradime, apima amorfinius aktyvius agentus, kristalinius aktyvius agentus ir tiek amorfinių, tiek kristalinių aktyvių agentų mišinius. Aktyvių agentų sausi milteliai turi dalelių dydį, parinktą taip, kad įgalintų įsiskverbti į plaučių alveoles, tai yra, teikiama pirmenybė 10 μm masės viduriniam diametru (MMD), geriau mažiau nei 7,5 μm , ir geriausia, mažiau nei 5 μm , paprastai, diametro intervalas nuo 0,1 μm iki 5 μm . Įvedamos dozės efektyvumas (DDE) šių miltelių atveju yra >30 %, paprastai >40 %, geriausia, >50 % ir dažnai >60 %, ir aerozolio dalelių dydžio pasiskirstymas yra maždaug 1,0-5,0 μm masės vidurinis aerodinaminis diametras (MMAD), paprastai 1,5-4,5 μm MMAD ir geriausia 1,5-4,0 μm MMAD. Šiuose sausų miltelių pavidalo aktyviuose agentuose drėgmės kiekis yra mažiau maždaug 10 masės %, paprastai mažiau maždaug 5 masės % ir geriausia mažiau nei maždaug 3 masės %. Tokie aktyvių agentų milteliai aprašyti WO 95/24183 ir WO 96/32149, kurie čia cituojami.

Aktyvaus agento sausų miltelių vaisto forma geriausia yra gaunama džiovinimu purškiant, sąlygose, kuriose gaunami iš esmės amorfiniai milteliai. Aktyvaus agento masė, paprastai kristalų pavidale, ištirpinama fiziologiškai priimtina vandeniame buferyje, tipiniu atveju citratiniame buferyje, turinčiame pH intervale nuo maždaug 2 iki 9. Ištirpinto aktyvaus agento koncentracija nuo 0,01 masės % iki 1 masės %, paprastai nuo 0,1 % iki 0,2 %. Po to tirpalai gali būti džiovinami purškiant įprastiniame įrenginyje, gaunamame komerciškai iš tokių tiekėjų kaip Niro A/S (Danija), Buchi (Šveicarija) ir panašiai, gaunant iš esmės amorfinius miltelius. Šie amorfiniai milteliai taip pat gali būti gauti liofilizuojant, džiovinant vakuume, arba džiovinant nugarinant tinkamą aktyvaus agento tirpalą tokiose sąlygose, kad gautų amorfinę struktūrą. Taip gauta

aktyvaus agento amorfinė forma gali būti sutrinta arba sumalta, gaunant norimo dydžio daleles. Aktyvūs agentai sausų miltelių pavidale taip pat gali būti kristaliniame pavidale. Kristaliniai sausi milteliai gali būti gauti sutrinant arba čiurkšliniame malūne sumalant kristalinį aktyvų agentą.

5 Šio išradimo aktyvaus agento sausi milteliai gali būti pasirinktinai sujungti su farmaciniais nešikliais arba pagalbinėmis medžiagomis, tinkamomis įvedimui į kvėpavimo takus ir plaučius. Tokie nešikliai gali tarnauti paprasčiausiais masės padidintojais, kai norima sumažinti aktyvaus agento, įvedamo pacientui, koncentraciją milteliuose, bet taip pat gali tarnauti miltelių dispersiškumo
10 padidinimui miltelių dispergavimo įtaise, siekiant įgyvendinti efektyvesnį ir atsikartojamą aktyvaus agento įvedimą, bei siekiant pagerinti aktyvaus agento manipuliavimo charakteristikas, tokias kaip takumas ir konsistencija, kad palengvėtų miltelių gamyba bei užpildymas jais. Tokios pagalbinės medžiagos apima, bet neapsiriboja, (a) karbohidratus, pavyzdžiui, monosacharidus, tokius
15 kaip fruktozę, galaktozę, gliukozę, D-manozę, sorbozę ir pan.; disacharidus, tokius kaip laktozę, trehalozę, celobiozę ir pan.; ir polisacharidus, tokius kaip rafinozę, maltodekstrinai, dekstranai ir pan.; (b) aminorūgštis, tokias kaip glicinas, argininas, asparto rūgštis, glutamo rūgštis, cisteinas, lizinas ir pan.; (c) organines druskas, gautas iš organinių rūgščių ir bazių, tokias kaip natrio citratas, natrio askorbatas,
20 magnio gliukonatas, natrio gliukonatas, trometamino hidrochloridas ir pan.; peptidus ir baltymus, tokius kaip aspartamas, žmogaus serumo albuminas, želatina ir pan.; ir (e) alditolius, tokius kaip manitolis, ksilitolis ir pan. Pageidautinų nešiklių grupė apima laktozę, trehalozę, rafinozę, maltodekstrinus, gliciną, natrio citratą, žmogaus serumo albuminą ir manitolį.

25 Aktyvaus agento sausų miltelių vaisto forma gali būti įvesta naudojant Inhale Therapeutic Systems sausų miltelių inhaliatorių, kaip aprašyta WO 96/09085, kuris čia cituojamas, tačiau pritaikytą kontroliuoti srauto greičiui iki 17 litrų per minutę arba mažiau, kaip aprašyta žemiau. Sausi milteliai taip pat gali būti įvedami

naudojant atseikėtos dozės inhaliatorių, kaip aprašyta Laube *et al*/JAV patente Nr. 5320094, kuris čia cituojamas.

Aeroliu paversti tirpalai gali būti gauti paverčiant prekyboje esančius aktyvaus agento kompozicijų tirpalus. Šie tirpalai gali būti įvedami čiurkšliniu pulverizatorium, tokiu kaip Randrop, gaminamu Puritan Bennett, kurio naudojimas aprašytas Laube *et al*. Kiti tirpalų, suspensijų įvedimo būdai yra aprašyti Rubsamen *et al*. JAV patente Nr. 5672581. Įtaisas, naudojantis vibruojantį, pjezoeletrinį bloką, aprašytas Ivri *et al*. JAV patente Nr. 5586550, kuris čia cituojamas. Dispergiklio sistemos gali apimti aktyvų agentą, ištirpintą dispeguojančiame agente arba daleles, suspenduotas dispeguojančiame agente. Abi šio tipo vaistų formos aprašytos Rubsamen *et al*. JAV patente Nr. 5672581, kuris čia cituojamas.

Siekiant gauti geresnį aktyvaus agento bioprieinamumą, aukščiau aprašyti įtaisai turi būti modifikuoti tam, kad apriboti aktyvaus agento kompozicijos įkvepiamo srauto greitį iki 10 litrų per minutę arba mažiau. Fig. 1A, 1B, 2A, 2B, 3A, 3B, 4A ir 4B demonstruoja šį apribojimą, pasiektą įtaiso, naudojančio paprastą plyšį. Fig. 5A, 5B, 6A, 6B, 7A ir 7B demonstruoja alternatyvius srauto kontrolės metodus, naudingus bet kuriame Fig. 1A, 2A arba 3A įtaise. Kalbant apie įtaisy aktyvios medžiagos sausų miltelių vaisto formos įvedimui kaip parodyta Fig. 1A ir 1B, įtaisas 100 turi srauto ribotuvą 102 su kiaurymėmis 103, kuris apriboja įkvepiamo srauto greitį iki 10 litrų per minutę arba mažiau pagal šį išradimą. Fig. 1A rodo įtaiso, aprašyto WO 96/09085, vaizdą. Trumpai tariant, pacientas įdeda aktyvaus agento patroną į įtaiso pagrindą 106. Rankena 108 pakeliama, kad suspaustų orą aktyvaus agento dispergavimui. Svirtelė 110 nuleidžiama, kad įstatytų patroną 104 į vietą. Paspaudžiamas mygtukas 116, kuris prakiurdo patroną 104 ir atpalaiduoja aktyvų agentą suspaustu oru į gaudyklės kamerą 112. Pacientas apžioja burna kandiklį 114 ir aerolinė aktyvaus agento kompozicija ištraukiama per srauto ribotuvą 102 10 litrų per minutę arba mažesniu greičiu.

Fig. 2A ir 2B demonstruoja standžią kamerą 200, tinkamą įkvepiamo srauto greičio ribojimui, įvedant pulverizatorium pagal šį išradimą. Kaip aprašė Laube *et al.*, standi kamera 200 turi proksimalų galą 202, distalinį galą 204 ir pagrindinį korpusą 206. Proksimaliam gale 202 yra kiaurymė 208, kurios dydis parinktas toks, kad atitiktų standartinius vienkartinius kandiklius, naudojamus su ligoninės pulverizatoriais. Įtaiso korpuse 206 yra anga 210, kurios dydis toks, kad tikėtų prijungti išorinį aerozolinio aktyvaus agento šaltinį. Aerozolinė aktyvaus agento kompozicija per angą 210 įvedama į kamerą 200. Tada anga 210 uždaroma, kad aerozolinis aktyvus agentas lieka kameroje 200. Distalinis galas 204 turi srauto ribotuvą 212, šiuo atveju eilę plyšių 214, taip, kad kai pacientas įkvepia aktyvaus agento per kandiklį, prijungtą prie plyšio 208, įkvepiamo aktyvaus agento kompozicijos srauto greitis palaikomas 10 litrų per minutę arba mažesnis.

Norint apriboti įkvepiamo srauto greitį disperguojančio agento varomoje sistemoje, atseiktos dozės inhaliatorius (MDI) 300 gali būti aprūpintas srauto ribotuvu 302, kaip parodyta Fig. 3A ir 3B, be to, aprašyta Laube *et al.* MDI 300 parodytas su kandikliu 304 ir standžia kamera 306. Kandiklio 304 proksimalus galas 308 yra pritaikytas taip, kad pacientas galėtų apžioti. Kandiklio 304 distalinis galas 310 nejudamai pritvirtintas prie kameros 306 proksimalaus galo 312. MDI yra sujungtas taip, kad, kai jis veikia, aktyvaus agento aerozolinė forma atpalaiduojama į kamerą 306. Kameros 306 distalinis galas 314 turi srauto ribotuvą 302, šiuo atveju eilę kiaurymių 318, kaip parodyta Fig. 3B, taip, kai pacientas įkvepia aktyvaus agento kompoziciją per kandiklio 304 proksimalų galą 308, aktyvaus agento įkvepiamo srauto greitis palaikomas 10 litrų per minutę arba mažesnis.

Fig. 1-3 pavaizduoti įtaisai norimam įkvepiamo srauto greičiui pasiekti naudoja paprastą plyšį, kaip parodyta Fig. 4A. Oro srauto per plyšį greitis yra proporcingas slėgio kritimo per jį kvadratinei šakniai, ir šiuo atveju pasipriešinimas R yra pastovus, kaip parodyta Fig. 4B. Norint, kad srauto greitis būtų 10 litrų per minutę, reikalingas pasipriešinimas yra maždaug $1 \text{ cm H}_2\text{O}^{1/2}/\text{l min}^{-1}$. Tai įgyvendinama įvedant srauto ribotuvą su bendru plyšių plotu maždaug $2\text{-}4 \text{ mm}^2$.

Fig. 1-3 parodytuose įgyvendinimo variantuose yra 0,5-0,9 mm skersmens 8-12 plyšių, kurie užtikrina šio tipo srautą.

Fig. 5A parodytas vožtuvų išdėstymas, kur pasipriešinimas didėja didėjant srauto greičiui. Pasipriešinimo priklausomybė nuo srauto greičio parodyta Fig. 5B.

- 5 Toks išdėstymas leidžia patogiai įkvėpti norimu srauto greičiu. Esant tokiam išdėstymui kaip Fig. 4A, esant greičiui 10 litrų per minutę pasipriešinimas turėtų būti maždaug $1 \text{ cm H}_2\text{O}^{1/2}/\text{l min}^{-1}$.

- Fig. 6A parodytas vožtuvų išsidėstymas, kur pasipriešinimas mažėja didėjant srauto greičiui. Šis išsidėstymas tinka ten, kur aerosolio dozė gali būti įvedama pakankamai lėtai, kad užtikrintų, jog ji pasiekė giliuosius kvėpavimo takus prieš tai, negu srauto greičiui leista padidėti iki virš 10 litrų per minutę. Pasipriešinimo priklausomybė nuo srauto greičio parodyta Fig. 6B.
- 10

- Fig. 7A parodytas vožtuvų išsidėstymas, kur pasipriešinimas yra didelis esant visiems srauto greičiams, išskyrus norimą srauto greitį. Pasipriešinimo priklausomybė nuo srauto greičio parodyta Fig. 7B. Esant greičiui 10 litrų per minutę, pasipriešinimas būtų $0,25 \text{ cm H}_2\text{O}^{1/2}/\text{l min}^{-1}$, o esant kitokiam nei norimas srauto greičiui - daugiau nei $1 \text{ cm H}_2\text{O}^{1/2}/\text{l min}^{-1}$.
- 15

- Taip pat yra įmanoma, bet mažiau pageidautina treniruoti pacientą, naudojant įtaisą, kuris nėra apribotas, taip, kad pacientas išmoksta įkvėpti greičiu 10 litrų per minutę ar mažesniu.
- 20

Toliau pateikti pavyzdžiai iliustruoja šį išradimą. Jie neriboja išradimo apimtį. Šių pavyzdžių variacijos ir ekvivalentai bus akivaizdūs tos srities specialistams šio aprašymo, brėžinių ir apibrėžties šviesoje.

25

Pavyzdžiai

Medžiagos ir metodikos

Medžiagos

Kristalinis žmogaus cinko insulinas, 26,3 U/mg gautas iš Eli Lilly and Company, Indianapolis, IN, ir jo grynumas pagal rpHPLC duomenis >99%.

Žmogaus kalcitoninas gautas iš Ciba-Geigy.

Mažos molekulinės masės heparino natrio druska (vidutinė molekulinė masė ~6000) gauta iš Sigma Chemical, St. Louis, MO.

Ciklosporinas A, BMP markės, gautas iš kristalintų iš acetono miltelių pavidale (lyd. temp. 148-150 °C) iš Poli Industria Chimica, S.p.a.

Žmogaus serumo albuminas (HSA) (Tentex Fr V, mažas endotoksinų kiekis, be riebalų rūgščių) gautas iš Miles Inc. (Kankakee, IL).

Albuterolio sulfatas gautas iš Profarmaco (Milanas, Italija).

Manitolis pagal JAV Farmakopėją gautas iš Roquette Corporation (Gurnee, IL).

Laktozė pagal JAV Farmakopėją gauta iš Spectrum (New Brunswick, NJ).

Glicinas gautas iš Sigma Chemical Company (St. Louis, Missouri).

Natrio citrato dihidratas pagal JAV Farmakopėją gautas iš J.T. Baker (Philipsburg, NJ).

Etanolis (pagal JAV Farmakopėją ir Valstybinį farmakologinį žinyną) gautas iš Spectrum (New Brunswick).

Miltelių gavimas

Insulino milteliai buvo pagaminti ištirpinant insulino masę natrio citrato buferyje, turinčiame manitolio ir glicino iki bendros kietų medžiagų koncentracijos 7,5 mg/ml ir pH 6,7±0,3. Purškiamasis džioviklis nustatytas taip, kad įėjimo temperatūra būtų tarp 110 ir 120 °C, skysčių padavimo greitis 5 ml/min, išėjimo temperatūra tarp 70 ir 80 °C. Tada tirpalai nufiltruojami per 0,22 µm filtrą ir džiovinami purškiant Buchi Spray Drier aparate, susidarant smulkiems amorfiniams milteliams. Susidarę milteliai laikomi kruopščiai uždarytuose induose sausoje aplinkoje (santykinis drėgnumas <10 %).

Milteliai, turintys 26,7 % žmogaus kalcitonino, pagaminti išdžiovinus purškiant vandeninį mišinį, turintį žmogaus kalcitoniną. Pagamintas mišinys, sumaišant 1,9 mg žmogaus kalcitonino 1,0 ml dejonizuoto vandens su 4,3 mg/ml

manitolio ir 0,9 mg/ml citratinio buferio, pH 3,85. Mišinys džiovinamas purškiant Buchi Spray Dryer aparate, kuris nustatytas taip, kad įėjimo temperatūra būtų tarp 110 ir 120 °C, skysčių padavimo greitis 5,5 ml/min, išėjimo temperatūra tarp 70 ir 80 °C. Kai sunaudojamas vandeninis mišinys, išėjimo temperatūra palaikoma 80 °C
5 maždaug 10 minučių, lėtai mažinant įėjimo temperatūrą, kad įvyktų antrinis džiovinimas. Susidarę milteliai laikomi kruopščiai uždarytuose induose sausoje aplinkoje (santykinis drėgnumas <10 %).

Milteliai, turintys 93 % mažos molekulinės masės (lmw) heparino, pagaminti išdžiovinus purškiant vandeninį mišinį, turintį lmw heparino. Mišinys pagamintas
10 sumaišant 6,9 mg lmw heparino 1,0 ml dejonizuoto vandens su 0,5 mg/ml HSA, pH 6,9. Mišinys džiovinamas purškiant Buchi Spray Dryer aparate, kuris nustatytas taip, kad įėjimo temperatūra būtų 140 °C, skysčių padavimo greitis 3,8 ml/min, išėjimo temperatūra 85 °C. Sunaudojus vandeninį mišinį, išėjimo temperatūra 10 min. palaikoma 80 °C, lėtai mažinant įėjimo temperatūrą, kad įvyktų antrinis
15 džiovinimas. Susidarę milteliai laikomi kruopščiai uždarytuose induose sausoje aplinkoje (santykinis drėgnumas <10 %).

Milteliai, turintys ciklosporino, pagaminti išdžiovinus purškiant organinį tirpalą, turintį 1,5 g ciklosporino A ir 50 ml etanolio. Tirpalas džiovinamas purškiant Buchi Spray Dryer aparate, naudojant azoto atmosferą su mažiau nei 5
20 % deguonies, kuris nustatytas taip, kad įėjimo temperatūra būtų 100 °C, skysčių padavimo greitis 5 ml/min, išėjimo temperatūra 70 °C. Susidarę milteliai laikomi kruopščiai uždarytuose induose sausoje aplinkoje (santykinis drėgnumas <10 %).

Milteliai, turintys 2,3 % albuterolio sulfato, pagaminti išdžiovinus purškiant vandeninį mišinį, turintį albuterolio sulfato. Pagamintas mišinys, sumaišant 0,60 mg
25 albuterolio sulfato ir 25,68 mg laktozės 1,0 ml dejonizuoto vandens, pH 4,6. Mišinys džiovinamas purškiant Niro Spray Dryer aparate, kuris nustatytas taip, kad įėjimo temperatūra būtų 120 °C, skysčių padavimo greitis 50 ml/min, išėjimo temperatūra tarp 64,7 ir 67,2 °C. Susidarę milteliai laikomi kruopščiai uždarytuose induose sausoje aplinkoje (santykinis drėgnumas <10 %).

Miltelių analizė

Miltelių dalelių dydžio pasiskirstymas išmatuotas skysčių nusodinimo centrifuguojant būdu Horiba CAPA-700 dalelių dulžio analizatoriuje, po to
5 išmatuojant miltelių dispersiją Sedisperse A-11 (Micrometrics, Norcross, GA) prietaisu. Drėgmės kiekis milteliuose išmatuotas pagal Karl Fisher metodiką, naudojant Mitsubishi CA-06 drėgmės matuoklį. Dalelių dydžio pasiskirstymas aerozolyje išmatuotas naudojant kaskadinį separatorių (Graseby Andersen, Smyrna, GA). Įvestos dozės efektyvumas (DDE) įvertintas naudojant Inhale
10 Therapeutic Systems aerozlių įtaisus, panašius kaip aprašyta WO 96/09085. DDE apibrėžiama kaip procentinis kiekis nuo nominalios dozės esančios patrono talpoje, kuri išjudinama aerozolio įtaiso kandiklyje ir surenkama ant stiklo filtro (Gelman, skersmuo 47 mm), per kurį 2,5 s po įtaiso paleidimo traukiama vakuumu (30 l/min). DDE apskaičiuota dalinant miltelių, surinktų ant filtro masę iš patrono
15 talpoje esančių miltelių masės.

Insulino atveju, insulino vientisumas prieš ir po miltelių apdorojimo išmatuotas lyginant su standartiniu žmogaus insulinu, ištirpinant pasvertas miltelių porcijas distiliuotame vandenyje ir lyginant šiuos tirpalus su pradiniu tirpalu, įvestu į purškiamąjį džiovintuvą. Ar insulino molekulė apdorojimo procese patyrė
20 modifikacijas arba degradavo, nustatyta įvertinant rpHPLC užlaikymo laiką ir maksimumo plotą. Insulino koncentracijos nustatymui naudoti UV spektro duomenys ties 278 nm, o netirpių agregatų buvimo nustatymui - ties 400 nm. Be to, išmatuotas pradinio ir atstatyto tirpalo pH. Insulino miltelių amorfiškumas patvirtintas poliarizuotos šviesos mikroskopo pagalba.

25

Bandymai *in vivo*

Siekiant nustatyti įkvėpimo greičio įtaką įkvėpto aktyvaus agento bioprieinamumui, 12 individų įvestas insulinas tokiu srauto greičiu atsitiktine eile: 10 l/min $\pm$ 5 l/min; 25 l/min $\pm$ 5 l/min; 35 l/min arba didesnis.

Aerolinio aktyvaus agento miltelių įvedimui naudotas Inhale Therapeutic Systems (San Carlos, CA) inhaliatorius. Insulino atveju, patrono talpa užpildoma 3 mg amorfinių insulino miltelių ir įstatoma į inhaliatorių. Inhaliatoriuje milteliai disperguojami ir susidaro aerolinis vaisto debesis, kuris laikomas maždaug 240 ml tūrio laikymo kameroje. Laikymo kameros tūris sudaro mažąją gilaus įkvėpimo tūrio (>2 l) dalį. Kamera sukonstruota taip, kad įkvepiant aerolinį debesėlį, aplinkos oras įstumiamas į kamerą, tokiu būdu išstumiant aerolinį iš kameros giliai į plaučius. Kiekvienoje sausų miltelių 3 mg dozėje yra 82,5 U insulino.

Tiriamieji asmenys buvo mokomi kvėpavimo pratimų aktyvaus agento inhaliavimui. Stadijos buvo tokios: (1) asmuo iškvepia iki liekamojo funkcinio talpumo ir lūpomis apžioja inhaliatoriaus kandiklį; (2) aerolinio aktyvaus agento debesėlis disperguojamas iš patrono talpos į inhaliatoriaus laikymo kamerą; (3) asmuo įkvepia nurodytu greičiu, kol pasiekama visa plaučių talpa (tai turėtų ištraukti visą aerolinį iš kameros); (4) asmuo atitraukia burną nuo inhaliatoriaus ir 5 s sulaiko kvėpavimą; ir (5) asmuo švelniai iškvepia iki normalaus iškvėpimo lygio ir atstato normalų kvėpavimą.

Visi tiriami asmenys mažiausiai 8 val. prieš insulino įvedimą badavo ir, siekiant standartizuoti eksperimento sąlygas, 6 val. po įvedimo turėjo susilaikyti nuo gulėjimo, valgymo ir gėrimų su kofeinu vartojimo. Paimtas kraujo mėginys 30 ir 15 min. prieš insulino įvedimą; ir po 0 (prieš pat insulino įvedimą), 5, 10, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 300 ir 360 minučių nuo inhaliacijos pradžios.

Siekiant nustatyti plaučių funkciją, kiekvienam asmeniui prieš įvedimą išmatuotas plaučių tūris. FEV₁ sudarė mažiausiai 70 % nuo prognozuojamo dydžio. Norint nustatyti, ar aktyvaus agento miltelių inhaliavimas nesukėlė bronchų spazmų ar kitokių plaučių funkcijos pakitimų, plaučių tūris taip pat buvo išmatuotas prieš ir po 30, 60 ir 360 minučių nuo kiekvieno aktyvaus agento įvedimo pradžios. Kiekvienu laiko momentu kiekvienas asmuo atliko 3 priverstinio iškvėpimo tūrio testus.

Kad būtų gautas tinkamas srauto greitis, tiriami asmenys galėjo stebėti duomenis, išvedamus iš įkvėpimo matavimo įtaiso, ir jiems buvo patarta bandyti, kad įkvėpimo greitis atitiktų norimą greitį pagal iš įtaiso išeinančius duomenis. 10 l/min greičiui įkvėpimas tęsėsi apie 15 s; 25 l/min įkvėpimo greičiui įkvėpimui reikėjo apie 6 s; didesniai nei 35 l/min įkvėpimo greičiui asmenims buvo patarta įkvėpti kaip galima greičiau.

1 pavyzdys - insulino milteliai

Insulino milteliai pagaminti kaip aprašyta aukščiau ir įvedami pacientams taip pat kaip aprašyta aukščiau. Insulino bioprieinamumas, maksimalios insulino koncentracijos ir laikas maksimaliai insulino koncentracijai pasiekti parodyti 1 lentelėje.

Stebėtina, tačiau skaičiai rodo, kad esant įkvepiamo srauto greičiui 10 litrų per minutę ar mažesniai, pasiekiamas didesnis insulino bioprieinamumas (AUC) ir aukštesnės maksimalios insulino koncentracijos (C_{max}), negu esant įkvepiamo srauto greičiui 17,0 litrų per minutę ar didesniai. Be to, gliukozės kiekio kraujyje kontrolė (AUC) buvo didesnė, esant įkvepiamo srauto greičiui 9,1 litrų per minutę, negu esant didesniai greičiui, o maksimali koncentracija (C_{max}) buvo mažesnė, esant mažesniai srauto greičiui. Atitinkamai, optimaliam insulino įvedimui ir gliukozės kiekio kraujyje kontrolei pageidautinas srauto greitis mažesnis nei 17 litrų per minutę, geriausia, 10 litrų per minutę ar mažiau.

2 pavyzdys - žmogaus kalcitonino milteliai

Žmogaus kalcitonino milteliai gauti kaip aprašyta aukščiau. Įvedant pacientams, srauto greičiai, mažesni nei 17 litrų per minutę, duos didesnę bioprieinamumą ir mažesnius maksimalios koncentracijos pasiekimo laikus, negu greičiai, didesni nei 17 litrų per minutę.

1 LENTELĖ. Insulino aerozolio, įkvepiamo skirtingais įkvepiamo srauto greičiais, farmakokinetiniai ir farmakodinaminiai faktoriai

Maksimalus sulaikyto srauto greitis [l/min]	Vidutinis srautas įvedant aerozolį [l/min]	Insulino įvertinimo dydžiai			Gliukozės įvertinimo dydžiai		
		$t_{\max}$ [min]	$C_{\max}$ mU/ml	$AUC_{0-360\min}$ mU.min/ml	$t_{\max}$ [min]	$C_{\max}$ mU/ml	$AUC_{0-360\min}$ mU.min/ml
>35	21,1±4,5	48,8±13,0	21,0±8,0	2052±1342	28,7±6,6	77,5±29,2	5588±747
≈25	17,0±4,9	46,3±26,0	21,7±7,4	2555±873	30,9±12,8	91,3±28,9	5461±2931
≈10	9,1±1,7	41,7±8,1	31,6±16,0	3502±1342	38,8±13,2	67,5±17,5	6230±1908

3 pavyzdys - heparino milteliai

Mažos molekulinės masės heparino milteliai pagaminti kaip aprašyta aukščiau. Įvedant pacientams, srauto greičiai, mažesni nei 17 litrų per minutę, duos didesnę bioprieinamumą ir mažesnius maksimalios koncentracijos pasiekimo laikus, negu greičiai, didesni nei 17 litrų per minutę.

4 pavyzdys - ciklosporino milteliai

Ciklosporino A milteliai pagaminti kaip aprašyta aukščiau. Įvedant pacientams, srauto greičiai, mažesni nei 17 litrų per minutę, duos didesnę bioprieinamumą ir mažesnius maksimalios koncentracijos pasiekimo laikus, negu greičiai, didesni nei 17 litrų per minutę.

5 pavyzdys - albuterolio sulfato milteliai

Albuterolio sulfato milteliai pagaminti kaip aprašyta aukščiau. Įvedant pacientams, srauto greičiai, mažesni nei 17 litrų per minutę, duos didesnę bioprieinamumą ir mažesnius maksimalios koncentracijos pasiekimo laikus, negu greičiai, didesni nei 17 litrų per minutę.

Šiame aprašyme paminėtų kiekvienos publikacijos, patentu arba paraiškos patentui, pacitavimas reiškia tą patį, kaip ir kiekvienos atskirai publikacijos, patentu arba paraiškos patentui individualus citavimas.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Įtaisas aktyvaus agento bioprieinamumo padidinimui, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad šis įtaisas turi savo sudėtyje srauto ribotuvą aerosolinės aktyvaus agento kompozicijos srauto apribojimui iki mažiau nei 17 litrų per minutę.
5
2. Įtaisas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad srauto ribotuvas yra paprastas plyšys.
3. Įtaisas pagal 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad srauto ribotuvas susideda iš 0,5-0,9 mm skersmens kiaurymių.
10
4. Įtaisas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad srauto ribotuvas yra vožtuvas, užtikrinantis didėjančią pasipriešinimą didėjančią srauto greičiui.
15
5. Įtaisas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad srauto ribotuvas yra vožtuvas, užtikrinantis mažėjančią pasipriešinimą didėjančią srauto greičiui.
6. Įtaisas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad srauto ribotuvas yra vožtuvas, užtikrinantis didelį pasipriešinimą esant visiems srauto greičiams, išskyrus norimą srauto greitį.
20
7. Įtaisas aktyvaus agento įvedimui į žmogaus plaučius, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėtu įtaisu aerosolinė aktyvaus agento kompozicija įvedama esant įkvepiamo srauto greičiui mažesniau nei 17 litrų per minutę.
25
8. Įtaisas insulino įvedimui į žmogaus plaučius, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėtu įtaisu aerosolinė insulino kompozicija įvedama esant įkvepiamo srauto greičiui mažesniau nei 17 litrų per minutę.

9. Įtaisas pagal 1 arba 7 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad aktyvus agentas yra parinktas iš grupės, susidedančios iš insulino, ciklosporino, paratiroidinio hormono, folikulus stimuliuojančio hormono, alfa-1-antitripsino, budezonido, žmogaus augimo hormono, augimo hormoną atpalaiduojančio
- 5 hormono, interferono alfa, interferono beta, auglio koloniją stimuliuojančio faktoriaus, liuteinizuojantį hormoną atlaisvinančio hormono, kalcitonino, mažos molekulinės masės heparino, somatostatino, kvėpavimo takų sicitijaus viruso antikūno, eritropoetino, faktoriaus VIII, faktoriaus IX, ceredazės, cerezino ir jų analogų, agonistų ir antagonistų.
- 10
10. Įtaisas pagal 1 arba 7 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad aerosolinė aktyvaus agento kompozicija yra sausų miltelių pavidale.
11. Įtaisas pagal 1, 7 arba 8 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad įkvepiamo
- 15 srauto greitis yra 10 litrų per minutę arba mažesnis.

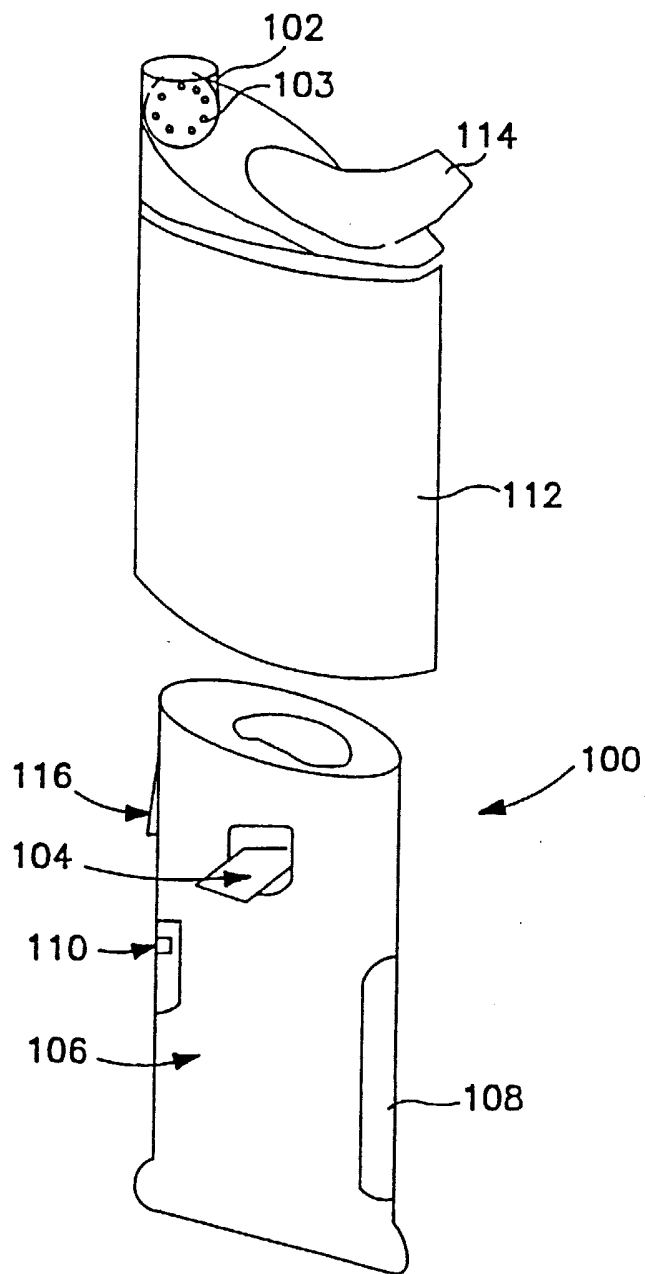


FIG. IA

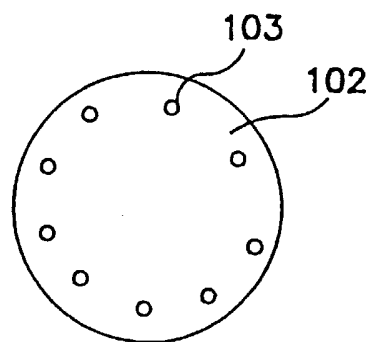


FIG. IB

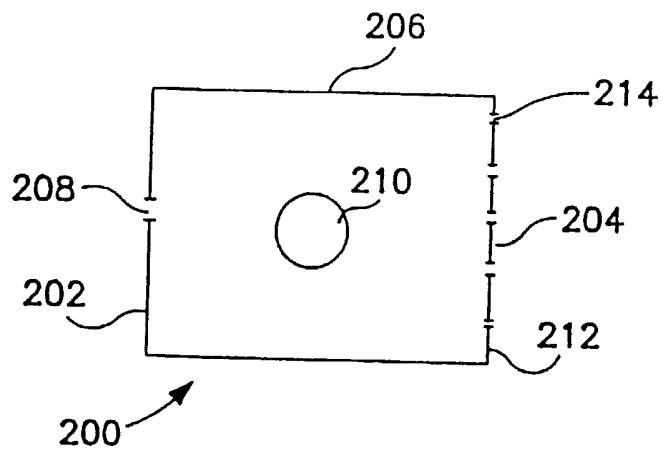


FIG. 2A

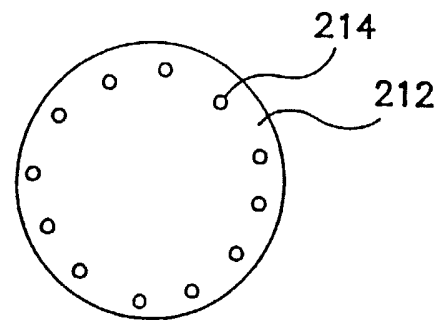


FIG. 2B

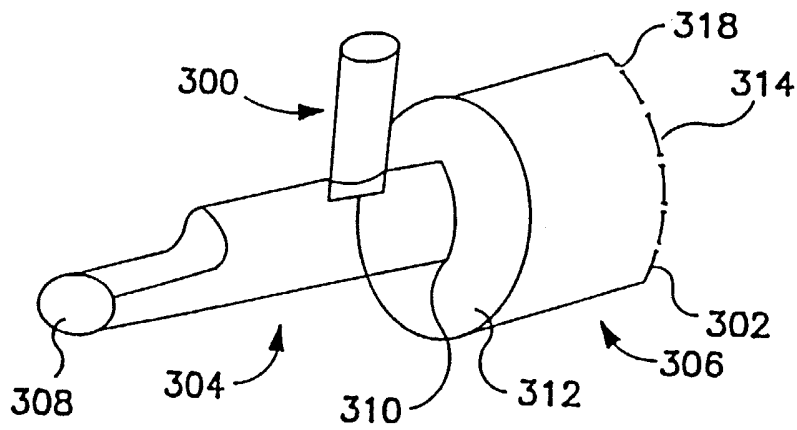


FIG. 3A

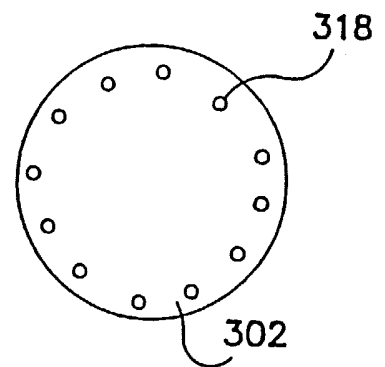


FIG. 3B

