

(19)



(10) **LT 4902 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

- (11) Patent numeris: **4902** (51) Int. Cl.⁷: **A61M 15/00**
- (21) Paraiškos numeris: **2001 051**
- (22) Paraiškos padavimo data: **2001 05 02**
- (41) Paraiškos paskelbimo data: **2002 01 25**
- (45) Patent paskelbimo data: **2002 03 25**
- (62) Paraiškos, iš kurios dokumentas išskirtas, numeris: —
- (86) Tarptautinės paraiškos numeris: **PCT/US99/23698**
- (86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: **1999 10 07**
- (85) Nacionalinio PCT lygio procedūros pradžios data: **2001 05 02**
- (30) Prioritetas: **60/103, 702, 1998 10 09, US**
- (72) Išradėjas:
Andrew CLARK, US
Carlos SCHULER, US
Steve PABOOJIAN, US
- (73) Patent 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:
Aerolinio aktyvaus agento įvedimas moduluojant pasipriešinimą srautui
- (57) Referatas:

Šis išradimas yra susijęs su įtaisų aktyvaus agento kompozicijos įvedimui į žmogaus plaučius. Aktyvaus agento kompozicija gali būti sausų miltelių pavidalu, gali būti aerozolio pavidalu arba mišinyje su disperguojančiu agentu. Aktyvaus agento kompozicija įvedama pacientui, esant mažam įkvepiamo srauto greičiui pradinio momentu, siekiant padidinti aktyvaus agento bioprieinamumą.

Šis išradimas susijęs su aktyvaus agento kompozicijos įvedimu į plaučius. Konkrečiau, tai yra aktyvaus agento kompozicijos įvedimo į plaučius būdas ir įtaisas, skirtas geresniam sisteminiam aktyvaus agento bioprieinamumui per absorbciją giliuosiuose plaučiuose. Bioprieinamumas pagerinamas moduluojant aerosolinio aktyvaus agento srauto greitį tokiu būdu, kuris nepriklauso nuo paciento apmokymo ir srauto greičio stebėjimo.

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

Ypač dominančiu atveju, vaisto įvedimas į plaučius remiasi paciento įkvėpimu aktyvaus agento kompozicijos tokiu būdu, kad aktyvus vaistas, esantis dispersijoje, galėtų pasiekti distalinę (alveolių) plaučių sritį. Tai gali būti pasiekta naudojant paciento valdomą įrenginį, kuriame egzistuoja įkvepiamas srautas, aerosolizuojantis aktyvaus agento kompoziciją, arba naudojant vaisto dispersiją, arba naudojant aerosolio įtaisą, kuriame aktyvaus agento kompozicijos pavertimui aerosoliu ir įvedimui naudojamos suslėgtos dujos arba disperguojantis agentas.

Nustatyta, kad kai kurie vaistai alveolių srityje lengvai absorbuojasi tiesiogiai į kraujo apytaką. Įvedimas į plaučius ypač perspektyvus įvedant baltymus ir polipeptidus, kuriuos yra sunku įvesti kitais būdais. Toks įvedimas į plaučius efektyvus tiek sisteminio, tiek vietinio įvedimo atvejais, gydant plaučių ligas.

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 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 aerosolio srauto greitį, esant srauto greičiui mažesniame 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.

JAV patento paraiškoje 60/078212 ištirta aukščiau paminėta hipotezė ir pažymėta, kad insulino įvedimas į plaučius mažesniu nei 17 litrų per minutę greičiu užtikrino insulino kiekio padidėjimą kraujyje greičiau, nei esant didesniems įkvepiamo srauto greičiams.

Rubsamen *et al.* JAV patentuose Nr. 5364838 ir 5672581 aprašo dozuoto insulino kiekio įvedimą aerosoliu. 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, 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.

WO 97/40819 aprašyta, kad maži įkvepiamo srauto greičiai įvedant į plaučius nulemia didesnio vaisto kiekio įvedimą ir nusėdimą plaučiuose. Siekiant gauti norimą srauto greitį (15-60 litrų per minutę), įtaiso pasipriešinimas numatytas būti $0,12 - 0,21 \text{ (cm H}_2\text{O)}^{1/2}$. EPO 692990 B1 aprašo deaglomeratorius, skirtus sausų miltelių inhaliatoriams ir pažymi, kad naudinga sumažinti oro srauto greičio priklausomybę nuo įvedamos dozės ir/arba įkvepiamos inhaliuojamų miltelių aerozolio dalies. Deaglomeratoriai duoda atsaką į padidėjusį srauto greitį, keisdami kanalo, per kurį keliauja oro nešami milteliai, geometriją, ko rezultate gaunasi mažesnis slėgio kritimas, negu būtų stebimas nesant kintamai geometrijai, ir užtikrina efektyvesnę deagregaciją, visame srauto greičių intervale.

Mes dabar nustatėme, kad, siekiant efektyviai įvesti aktyvų agentą per plaučius patogu ir atsikartojančiu būdu, naudinga palaikyti mažą pradinį srauto greitį, o po to tam tikrą periodą didesnę srauto greitį.

Išradimo santrauka

Atitinkamai, vienu aspektu išradimas susijęs su įtaisu, įvedančiu aerozolinę aktyvaus agento kompoziciją į žmogaus plaučius. Įtaisas susideda iš pasipriešinimo srautui modulatoriaus, kuris keičia pasipriešinimą aktyvaus agento kompozicijos srautui, sukurdamas pradinį norimą srauto greitį. Pasipriešinimo srautui modulatorius keičia pasipriešinimą būdu, kuris nepriklauso nuo srauto greičio stebėjimų ir paciento apmokymo.

Kitu aspektu, šis išradimas susijęs su aktyvaus agento kompozicijos įvedimo į žmogaus plaučius būdu. Būdas susideda iš to, kad pradžioje užtikrinamas didelis pasipriešinimas aerozolinio aktyvaus agento kompozicijos srautui, o po jo seka mažesnio pasipriešinimo periodas.

Brėžinių figūrų aprašymas

Fig. 1 yra išradimo įtaiso sausų miltelių pavidalo aktyvaus agento įvedimui schema.

Fig. 2 yra Fig. 1 pavaizduoto įtaiso įvedamo aerosolio koncentracijos grafikas.

Fig. 3 yra Fig. 1 pavaizduoto įtaiso pasipriešinimo srautui modulatoriaus sukuriama pasipriešinimo priklausomybė nuo laiko.

Fig. 4 yra srauto greičio grafikas, atitinkantis pasipriešinimą, pavaizduotą Fig. 3.

Fig. 5 yra uždėti vienas ant kito šio išradimo srauto modulatoriaus ir atitinkamo srauto greičio grafikai.

Fig. 6 yra pacientų įkvėpimo greičio grafikas, naudojant Fig. 1 įtaisą, esant kintamam pasipriešinimui srautui ir maksimalioms įkvėpimo pastangoms.

Fig. 7 yra pacientų įkvėpimo tūrio grafikas, naudojant Fig. 1 įtaisą, esant kintamam pasipriešinimui srautui ir maksimalioms įkvėpimo pastangoms.

Fig. 8 yra pacientų patogaus įkvėpimo greičio grafikas, naudojant Fig. 1 įtaisą, esant kintamam pasipriešinimui srautui.

Fig. 9 yra pacientų įkvėpimo tūrio grafikas, naudojant Fig. 1 įtaisą, esant kintamam pasipriešinimui srautui ir patogiam įkvėpimo greičiui.

Smulkus išradimo aprašymas

Šis išradimas pateikia įrenginį aktyvaus agento kompozicijos įvedimui į plaučius, kai įkvepiamo aktyvaus agento kompozicijos srauto greitis kinta laike. Išradimas stebina tuo, kad užtikrina didesnius aktyvaus agento kiekius kraujyje patogių ir atsikartojančių būdu.

Apibrėžimai

Čia vartojamas terminas "aktyvus agentas" apima agentą, vaistą, junginį, medžiagos kompoziciją arba mišinį, kurie duoda tam tikra 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, kraujotakos sistemą, sinoptinius mazgus, neuroefektorių mazgus, endokrininę ir hormoninę sistemas, imuninę 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 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, 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, 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-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-1 receptoriaus 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 reguliatoriaus (CFTR) geną, deoksiribonukleazę (Dnase), baktericidiškumą ir laidumą didinantį baltymą (BPI), 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 būti nukleino 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 konstrukcijų, tinkamų ląstelių, konkrečiai, plaučių alveolių ląstelių transfekavimui arba transformavimui. Aktyvus agentas gali būti įvairiuose pavidaluose, tokiuose kaip tirpios ir netirpios turinčios krūvį arba neturinčios krūvio molekulės, molekulių kompleksų 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 kaip vakcina.

“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 daugiau nei vienas aktyvus agentas, ir termino "agentas" vartojimas nereiškia, kad eliminuojamas dviejų ar daugiau tokių agentų vartojimas.

Terminas "įkvepiamo srauto greitis" reiškia srauto greitį, koku aktyvaus agento kompozicija yra įvedama.

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 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 pradžioje mažam, aktyvaus agento bioprieinamumas padidėja, lyginant su tuo atveju, kai aktyvus agentas įvedamas esant pastoviam, bet didesniame įkvepiamo srauto greičiui.

Aktyvaus agento vaisto formos, tinkamos naudoti šiame išradime, apima sausus miltelius, suspensijas arba tirštas suspensijas, skirtas paversti aerosoliu, ir daleles, suspenduotas arba ištirpintas disperguojančiame agente. Sausi milteliai, tinkami 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 yra nuo 0,1 μm iki 5 μm . Įvedamos dozės efektyvumas (DDE) šių miltelių atveju yra >30 %, paprastai >40 %, geriausia, >50 % ir dažnai >60 %, ir aerosolio 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. Tačiau, gali būti įmanoma įvesti didesnes daleles, tokias, kurių MMD yra 10-30 μm , jei dalelių MMAD yra mažesnis nei 5,0 μm . Tokios dalelės aprašytos, pavyzdžiui, PCT publikacijose WO 97/44013 ir WO 98/31346, kurios čia cituojamos.

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 priimtinaame vandeniniame 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.

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 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 kaip fruktozė, galaktozė, gliukozė, D-manozė, sorbozė ir pan.; disacharidus, tokius kaip laktozė, trehalozė, celobiozė ir pan.; ir polisacharidus, tokius kaip rafinozė, 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, magnio gliukonatas, natrio gliukonatas, trometamino hidrochloridas ir pan.; (d) 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.

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, 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 arba paciento valdomu įtaisu, tikiu kaip aprašytas JAV patente Nr. 4338931, 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 apribotų aktyvaus agento kompozicijos įkvepiamo srauto pradinį greitį. Mes nustatėme, kad, jei pradiniu momentu nustatomas mažas įkvepiamo srauto greitis, apribojimus galima pašalinti ir leidžiamas didesnis srauto greitis. Jei didesnis srauto greitis nenustatytas, pacientas patirs frustraciją ir nutrauks įkvėpimą.

Pagal šį išradimą nustatomas pradinis greitis mažesnis nei 15 litrų per minutę, geriau mažiau nei 10 litrų per minutę, dažnai 5-10 litrų per minutę periodui, trumpesniui nei 10 s, geriau trumpesniui nei 5 s ir dažnai 3-5 s. Po šio pradinio apriboto srauto greičio periodo srauto greičio apribojimai pašalinami ir srauto greitis tampa paciento normalaus įkvėpimo srauto greičiu. Šis srauto greitis yra 1-30 litrų per minutę. Siekiant tai įgyvendinti, į įtaisą įvedamas pasipriešinimo srautui modulatorius. Įkvėpimą paleidžia įtaise esantis slėgio sensorius. Norint gauti aukščiau aprašytą srauto greitį, pasipriešinimo modulatorius nustatomas dideliu pasipriešinimui, $0,4-2 \text{ (cm H}_2\text{O)}^{1/2}/\text{SLM}$ (kur SLM yra litrai per minutę standartinėje temperatūroje ir slėgyje), paprastai $0,4-1,5 \text{ (cm H}_2\text{O)}^{1/2}/\text{SLM}$ ir dažnai $0,5-1,0 \text{ (cm H}_2\text{O)}^{1/2}/\text{SLM}$. Kai pradinis apriboto srauto periodas baigiasi, ką nustato slėgio sensorius, srauto pasipriešinimo modulatorius nustatomas taip, kad sukeltų silpną pasipriešinimą arba visai jo nesukeltų. Pasipriešinimas bus $0-0,3 \text{ (cm H}_2\text{O)}^{1/2}/\text{SLM}$, paprastai $0-0,25 \text{ (cm H}_2\text{O)}^{1/2}/\text{SLM}$ ir dažnai $0-0,2 \text{ (cm H}_2\text{O)}^{1/2}/\text{SLM}$. Atitinkamai, nustatomas normalus, patogus paciento įkvėpimo srauto greitis. Srauto greičio moduliavimo sistemos pavyzdys parodytas Fig. 1. Šioje sistemoje srauto greičio modulatorius yra vožtuvas (100), patalpintas įtaiso (104) įeinančio oro vamzdyje (102). Srauto matuoklis (106) ir kompiuteris (108) naudojami tik tyrimo tikslais paciento elgsenos atsakant į

srauto apribojimus įvertinimui. Slėgio sensorius (110) matuoja įkvėpimo pradžią ir paleidžia vožtuvo atidarymą. Nors šiuo atveju srauto greičio moduliatorius yra mikroprocesoriumi valdomas vožtuvas, gali būti naudojama ir paprasta mechaninė vožtuvų sistema. Be to, įkvėpimo pradžios nustatymui galėtų būti naudojamas srauto arba slėgio sensorius.

Pagal dar vieną šio išradimo požymį nustatyta, kad dalelių poveikis gerklėje yra proporcingas srauto greičiui ir aerodinaminio diametro kvadratui pagal tokią lygtį:

$$I = kd^2Q$$

kur I = dalelių, veikiančių gerklę, skaičius;

k = proporcingumo koeficientas,

d = dalelių MMAD,

Q = srauto greitis.

Pagal aukščiau pateiktą lygtį, įmanoma įvesti didesnes daleles, naudojant mažesnę pradinį srauto greitį pagal šį išradimą, nedidinant dalelių skaičiaus, su sąlyga, kad pagrindinė aktyvaus agento dalis įvedama per mažo srauto greičio periodą. Pradžioje, kai srauto greitis yra mažas, o aerozolio koncentracija didelė, tai yra, dalelių skaičius aerozolyje yra maksimalus, dalelės geriau bus įvedamos į giliuosius plaučius, negu veiks gerklę, ir aktyvaus agento bioprieinamumas padidės.

Aerozolio koncentracija, sužadinanti Fig. 1 įtaisą, parodyta Fig.2. 0,5 litro aerozolio atveju grafikas rodo, kad pirmuosiuose 0,1-0,2 litro koncentracija yra didžiausia, ir kad po to koncentracija mažėja. Todėl svarbu įvesti pradinę aerozolio porciją mažu srautu, kad būtų išvengta poveikio gerklei ir padidėtų bioprieinamumas. Srauto greičio moduliatorius šiam tikslui pasiekti parodytas Fig. 3. Pradiniu 3 s laiko periodu pasipriešinimas yra didelis (0,65 (cm H₂O)^{1/2}/SLM), po to vožtuvas atidaromas ir pasipriešinimas tampa normaliu įtaiso pasipriešinimu (šiuo atveju 0,15 (cm H₂O)^{1/2}/SLM). Kaip matyti iš Fig. 4 srauto greičių, pradiniu periodu įkvėpiamo srauto greitis yra apie 10 SLM, ir po

to pakinta iki 25-30 SLM. Šio išradimo srauto greičio modulatoriaus pasipriešinimo profilis ir su juo susijęs srauto greičio profilis pavaizduotas Fig.5. Pasipriešinimas per pradinį 5 s laiko periodą kinta nuo didelio iki mažo (nuo 0,9 iki $0,20 \text{ (cm H}_2\text{O)}^{1/2}/\text{SLM}$). Kaip matyti iš Fig. 5 srauto greičių, per pradinį 3 s pradinį laiko periodą įkvepiamo srauto greitis yra mažesnis nei 20 SLM ir po to pakinta iki maždaug 30 SLM. Abiem šiais atvejais, kadangi aerosolio koncentracija pirmuosiuose 0,1-0,2 lituose yra didžiausia, didžioji aktyvaus agento dalis įvedama per pradinį 3 s periodą. Tai padidina aktyvaus agento įvedimą į giliuosius plaučius ir jo bioprieinamumą.

Šį išradimą iliustruoja toliau pateikti pavyzdžiai. Jie neriboja išradimo apimties. Šio išradimo aprašymo, brėžinių ir apibrėžties dėka šios srities specialistui bus akivaizdžiai suprantami pavyzdžių variantai ir ekvivalentai.

Pavyzdžiai

1 pavyzdys

Siekiant nustatyti priklausomybę tarp srauto pasipriešinimo ir srauto greičio, 10 savanorių, 5 vyrų ir 5 moterų, buvo paprašyta kvėpuoti esant 3 skirtingiems pasipriešinimams ir painstrukuoti įkvėpti tiek maksimaliu, tiek jiems patogiu greičiu. Rezultatai parodyti Fig. 6-9. Fig. 6 ir 7 rodo srauto greičius esant maksimaliam ir patogiam įkvėpimo greičiui vyrams ir moterims. Fig. 8 ir 9 rodo aerosolio tūrį, įkvėptą esant maksimaliam ir patogiam įkvėpimo greičiui ir aukščiau aprašytam pasipriešinimui.

Pasipriešinimas patogiam 10 litrų per minutę srauto greičio palaikymui yra maždaug $0,3 \text{ (cm H}_2\text{O)}^{1/2}/\text{SLM}$. Be to, įkvepiamas aerosolio, įvesto esant didesniai srauto pasipriešinimui tūris krenta, kadangi, didėjant pasipriešinimui, įkvėpimas darosi vis sunkesnis ir mažiau patogus. Faktiškai, jei pasipriešinimas po pradinio aerosolio įvedimo periodo sumažėja, įkvepiamas tūris žymiai nemažės, lyginant su tūriu, įvestu esant pastoviam mažam srauto pasipriešinimo įvedimo greičiui.

2 pavyzdys

Medžiagos ir metodikos**Medžiagos**

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

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

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

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

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 $6,7 \pm 0,3$. 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 %).

Miltelių analizė

Miltelių dalelių dydžio pasiskirstymas išmatuotas skysčių nusodinimo centrifuguojant būdu Horiba CAPA-700 dalelių dydžio analizatoriuje, po to 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 Therapeutic Systems aerozolių 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 talpoje esančių miltelių masės.

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 purškamąjį džiovintuvą. Ar insulino molekulė apdorojimo procese patyrė 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.

Tyrimai *in vivo*

Siekiant nustatyti įkvėpimo greičio pokyčių įtaką įkvėpto insulino bioprieinamumui, asmenims įvesta 2 mg insulino, naudojant Fig. 1 parodytą sistemą. Kiekviena procedūra susideda iš dviejų inhaliacijų po 1 mg kiekviena. Naudojami Inhale Therapeutic Systems (San Carlos, CA) inhaliatoriai, aprašyti JAV patente Nr. 5740794, kuris čia cituojamas. Procedūros yra tokios:

A. Insulino, kurio dalelių dydis $3,6 \mu$ MMAD (didelis DDI), įvedimas inhaliuojant, naudojant standartinį kvėpavimo manevrą ir inhaliatorių (be pakilimo).

B. Insulino, kurio dalelių dydis $3,6 \mu$ MMAD (didelis DDI), įvedimas inhaliuojant, kai įkvėpimo greitis apribotas iki maždaug 10 litrų per minutę sistemoje, parodytoje Fig. 1 (pakilimas).

C. Insulino, kurio dalelių dydis $2,6 \mu$ MMAD (mažas DDI), įvedimas inhaliuojant, kai įkvėpimo greitis apribotas iki maždaug 10 litrų per minutę sistemoje, parodytoje Fig. 1 (pakilimas).

Insulino miltelių kompozicijos dalelių vidutinis skersmuo yra mažiau nei 5 mikronai. Inhaliatorius disperguoja miltelius ir sukuria vaistų aerozolio debesėlius (tumulus), kurie būna maždaug 240 ml tūrio laikymo kameroje. Laikymo kameros tūris yra nežymi gilaus įkvėpimo tūrio (>2 litrai) dalis. Kamera sukonstruota taip, kad tumulo įkvėpimo metu aplinkos oras įstumiamas į kamerą, tokiu būdu išstumdamas aerosolį iš kameros ir giliai į plaučius.

Iš 24 pacientų paimamas kraujo kiekis, pakankamas išskirti 1 ml plazmos, surenkamas heparinizuotuose mėgintuvėliuose 30 ir 15 min. prieš insulino įvedimą ir 0 laiku, prieš pat insulino įvedimą, o taip pat po 5, 10, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 300 ir 360 minučių nuo inhaliacijos pradžios. Insulino pavyzdžio, paimto po 360 minučių, bioprieinamumas parodytas 1 lentelėje, išreikštas $\mu\text{U}\cdot\text{min}/\text{ml}$ (insulino mikrovienetai kraujo plazmos mililitre). Šie skaičiai rodo, kad mažas pradinis srauto greitis ir po sekantis didesnis srauto greitis užtikrina didesnį insulino bioprieinamumą negu pastoviai didesnio srauto greičio atveju (vidutiniškai 11 % padidėjimas atveju B sąlygose, lyginant su atveju A. Mažo pradinio srauto greičio derinys su mažu dalelių dydžiu dar padidino bioprieinamumą (vidutiniškas 242 % padidėjimas atveju C, lyginant su atveju B).

1 lentelė

AUC360
(plotas po kreive)
(μ U.min/ml)

AUC360
(plotas po kreive)
santykis

Subjekto Nr.	A be pakilimo didelis DDI	B pakilimas didelis DDI	C pakilimas mažas DDI	B/A Pakilimo įtaka	C/B DDI įtaka
50180001	728	2300	4403	3.16	1.91
50180002	1187	1394	2704	1.17	1.94
50180003	944	1191	3490	1.26	2.93
50180004	1973	737	2600	0.37	3.53
50180005	3362	4243	7294	1.26	1.72
50180006	2217	2948	5452	1.33	1.85
50180007	1507	1017	2554	0.67	2.51
50180008	795	996	1900	1.25	1.91
50180009	2447	2250	3593	0.92	1.60
50180010	5644	5613	12474	0.99	2.22
50180011	1714	441	2206	0.26	5.00
50180012	523	393	2602	0.75	6.62
50180013	1036	1129	1794	1.09	1.59
50180014	2823	2834	4468	1.00	1.58
50180015	1835	2038	2488	1.11	1.22
50180016	1623	1102	2636	0.68	2.39
50180018	2317	1965	5561	0.85	2.83
50180019	690	1175	2373	1.70	2.02
50180020	1399	1113	3045	0.80	2.74
50180021	681	834	2157	1.22	2.59
50180022	1093	2137	3564	1.96	1.67
50180023	1931	2157	5098	1.12	2.36
50180024	255	134	183	0.53	1.37
50180028	731	822	1627	1.12	1.98
Vid.	1644	1707	3594	1.11	2.42
STD	1158	1263	2440	0.58	1.20
RSD	70	74	68	52	50

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Įtaisas aerolinio aktyvaus agento įvedimui į žmogaus plaučius, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėtas įtaisas turi pasipriešinimo srautui moduliatorių, kuris moduliuoja pasipriešinimą aerolinio aktyvaus agento kompozicijos srautui, sudarydamas pradinį norimą aerolinio aktyvaus agento kompozicijos srauto greitį būdu, kuris nepriklauso nuo srauto greičio stebėjimų ir paciento apmokymo.
2. Įtaisas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad pasipriešinimo srautui modulatorius moduliuoja aerolinio aktyvaus agento kompozicijos srautą laike.
3. Įtaisas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad pasipriešinimo srautui modulatorius pradžioje sukuria pradinį norimą srauto greitį mažesnį nei 15 litrų per minutę.
4. Įtaisas pagal 3 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad pradinis norimas srauto greitis yra mažesnis nei 10 litrų per minutę.
5. Įtaisas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad pradinis norimas srauto greitis palaikomas mažiau nei 10 sekundžių.
6. Įtaisas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad aerolinė aktyvaus agento kompozicija susideda iš sausų miltelių aktyvaus agento kompozicijos.
7. Įtaisas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad aerolinė aktyvaus agento kompozicija susideda iš aktyvaus agento, įvedamo porcijos aerolinės formos pavidalu.

8. Įtaisas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad aerosolinė aktyvaus agento kompozicija susideda iš aktyvaus agento mišinyje su disperguojančia medžiaga.

9. Įtaisas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad aerosolinė aktyvaus agento kompozicija susideda iš aktyvaus agento tirpalo.

10. Įtaisas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad aerosolinė aktyvaus agento kompozicija susideda iš aktyvaus agento suspensijos.

11. Įtaisas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad aerosolinė aktyvaus agento kompozicija susideda iš aktyvaus agento tirštos suspensijos.

12. Įtaisas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad įtaisą valdo pacientas.

13. Įtaisas pagal 1 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 hormono, interferono alfa, interferono beta, augimo koloniją stimuliuojančio faktoriaus, liuteinizuojantį hormoną atpalaiduojančio hormono, kalcitonino, mažos molekulinės masės heparino, somatostatino, kvėpavimo takų sincitijaus viruso antikūno, eritropoetino, faktoriaus VIII, faktoriaus IX, ceredazės, cerezimo ir jų analogų, agonistų ir antagonistų.

14. Aerosolinio aktyvaus agento įvedimo į žmogaus plaučius būdas, b e - s i s k i r i a n t i s tuo, kad susideda iš aerosolinio aktyvaus agento

kompozicijos įvedimo, esant dideliam srauto pasipriešinimui pradinio laiko momentu.

15. Būdas pagal 14 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad didelis srauto pasipriešinimas yra pasipriešinimas tarp 0,4 ir 2 (cm H₂O)^{1/2}/SLM.

16. Būdas pagal 14 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad mažas srauto pasipriešinimas yra pasipriešinimas tarp 0 ir 0,3 (cm H₂O)^{1/2}/SLM.

17. Būdas pagal 14 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad didelis srauto pasipriešinimas atitinka srauto greitį 15 litrų per minutę arba mažesnį.

18. Būdas pagal 14 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad mažas srauto pasipriešinimas atitinka srauto greitį 15-80 litrų per minutę.

19. Būdas pagal 14 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad pradinis laiko periodas yra mažesnis nei 10 sekundžių.

20. Būdas pagal 19 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad pradinis laiko periodas yra mažesnis nei 5 sekundės.

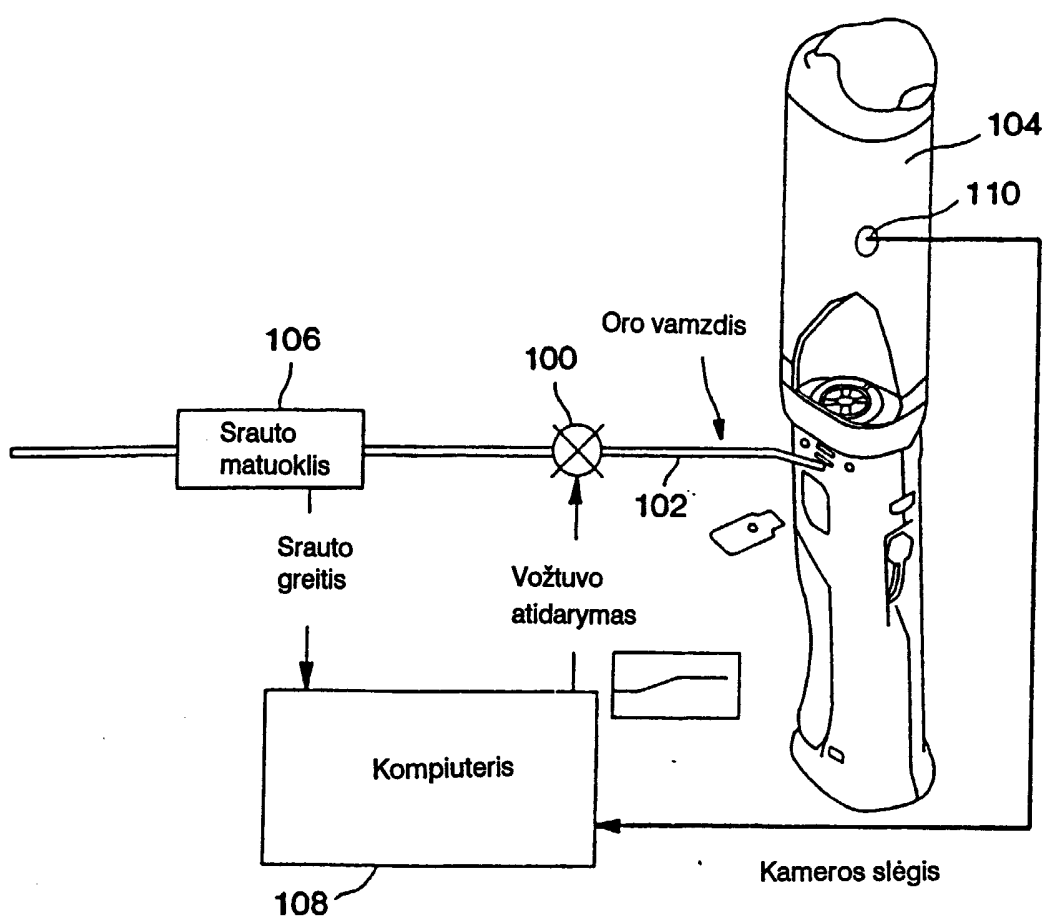


FIG. 1

2 / 7

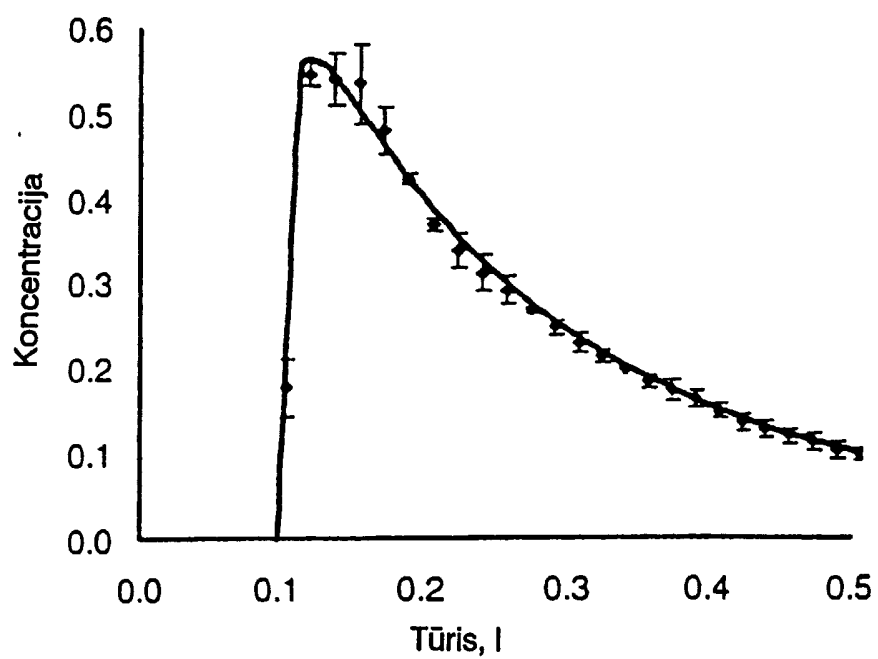


FIG. 2

3i7

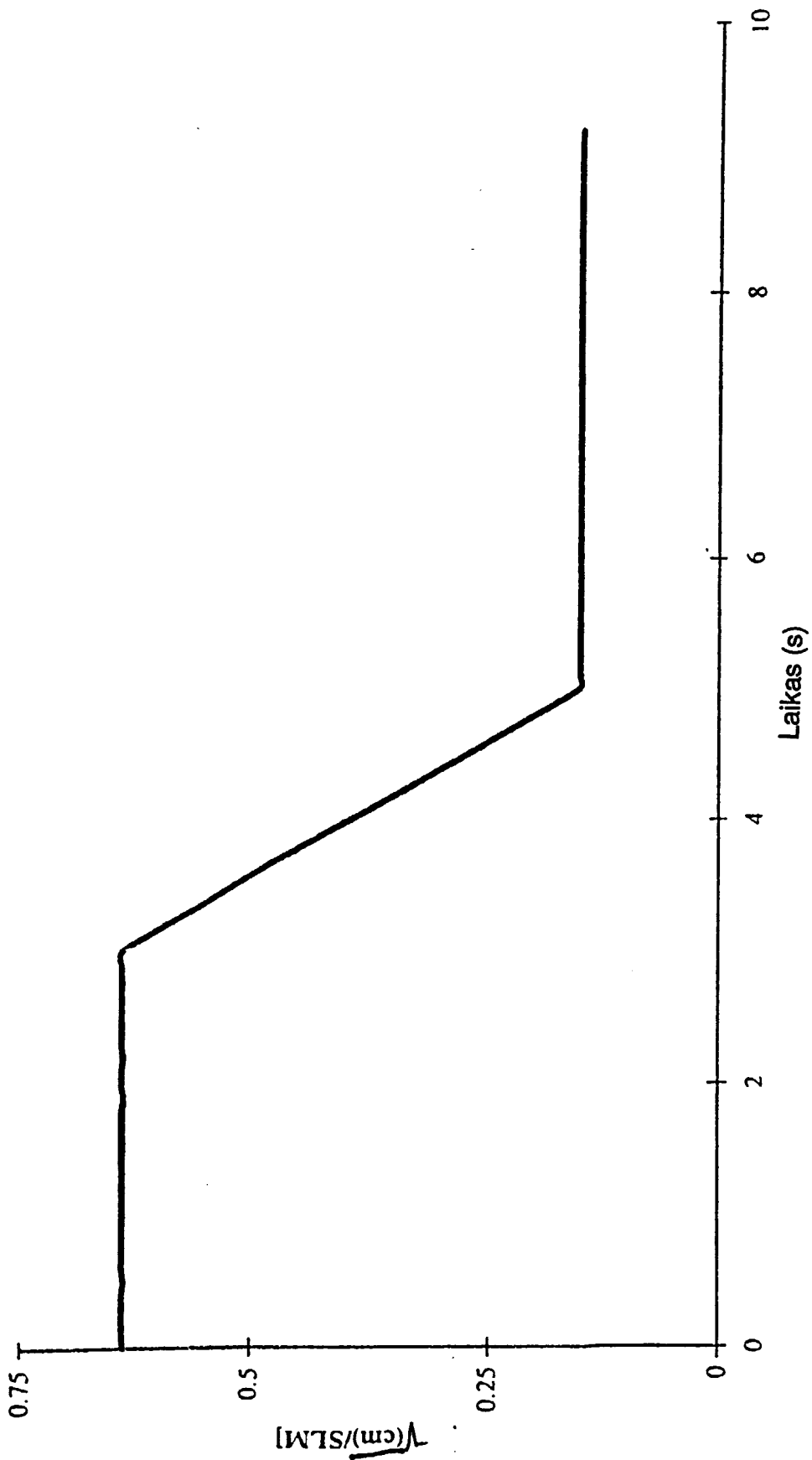


FIG. 3

4 / 7

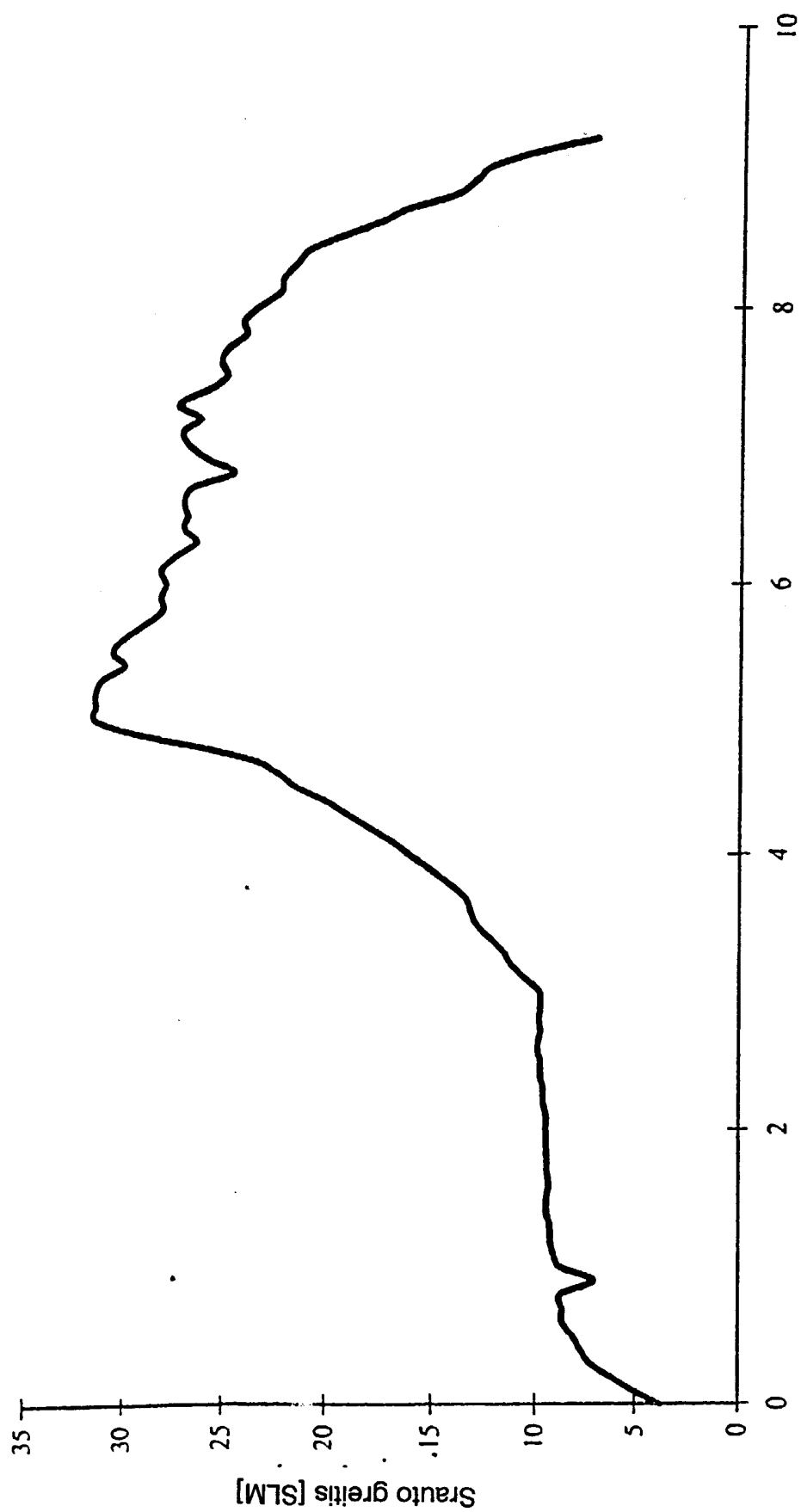


FIG. 4

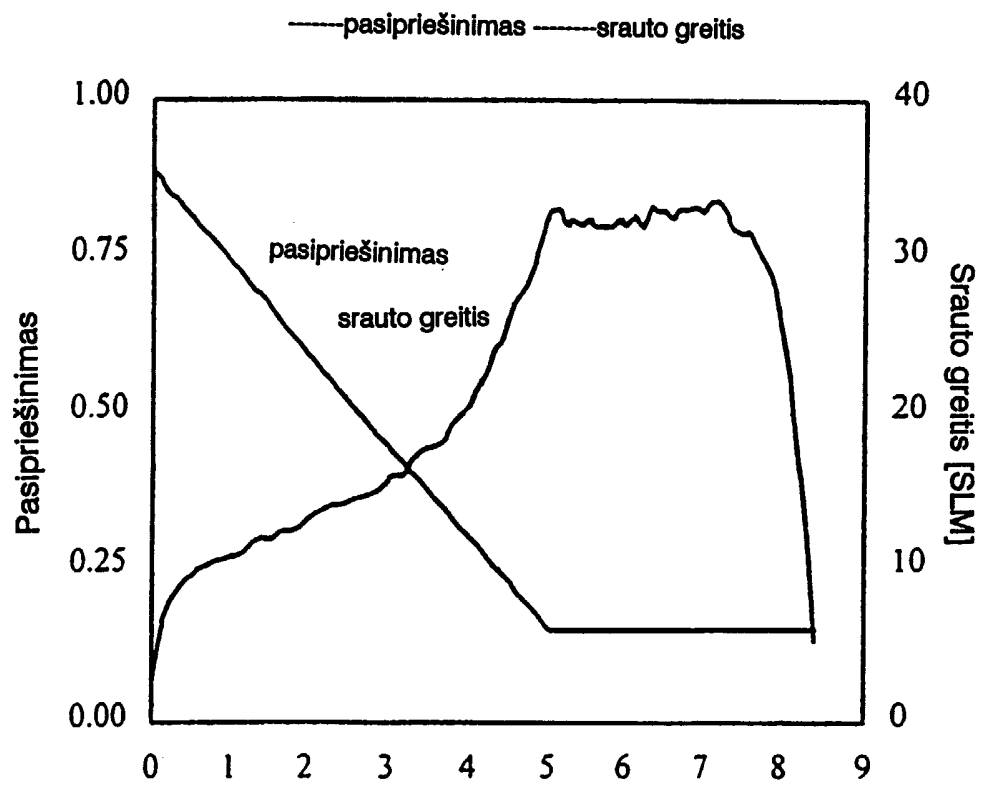


FIG. 5

6/7

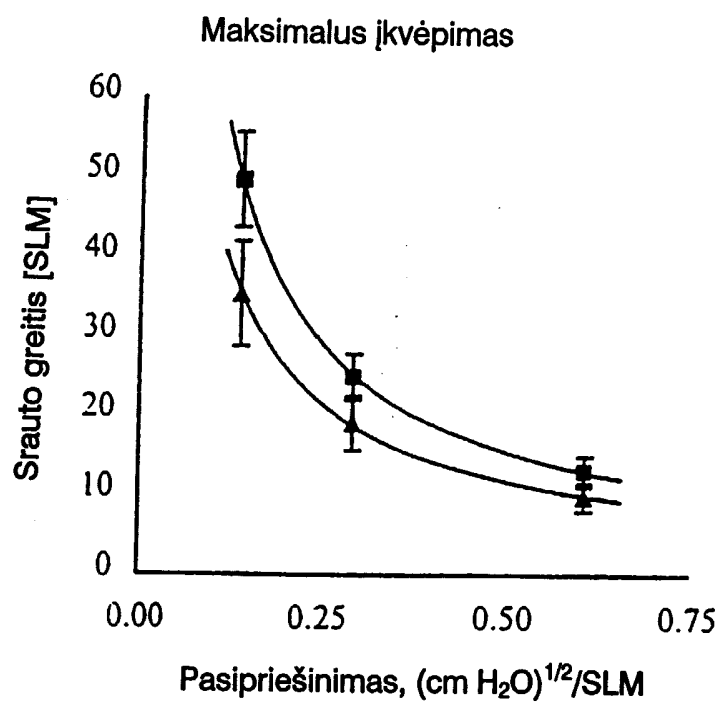


FIG. 6

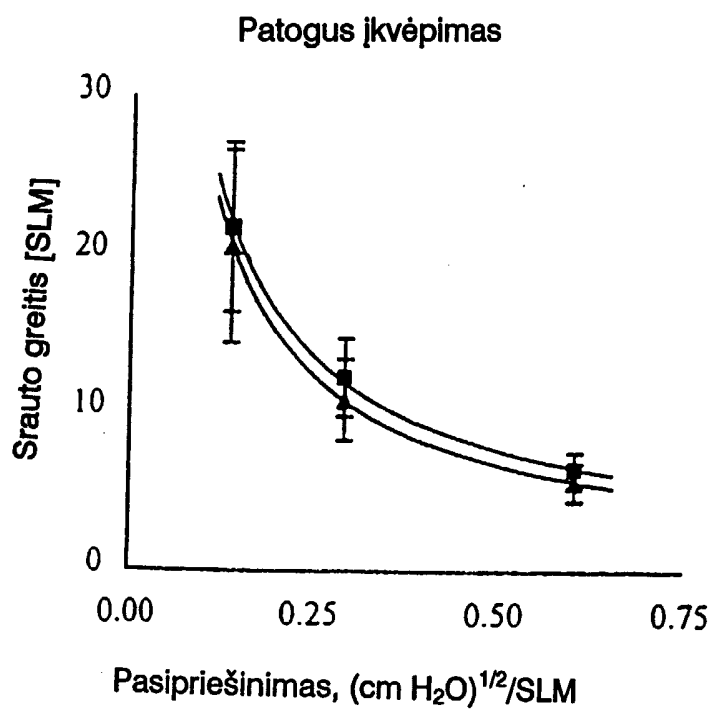


FIG. 7

7 / 7

Maksimalus įkvėpimas

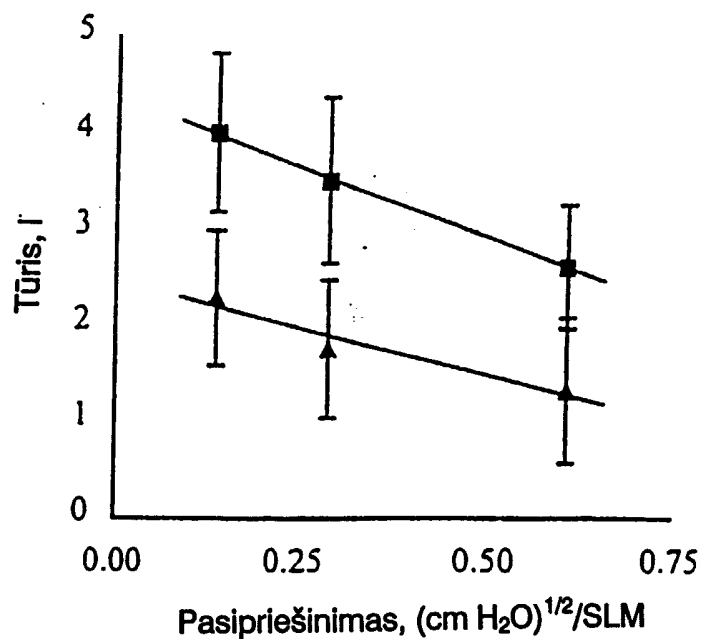


FIG. 8

Patogus įkvėpimas

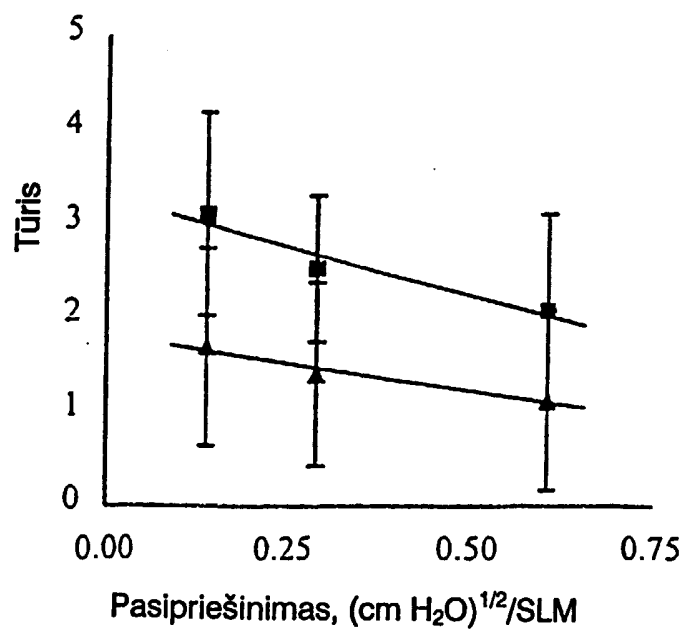


FIG. 9