

Настоящее изобретение относится в целом к композициям на основе макромолекулярных соединений и способам их получения и применения. Конкретно, настоящее изобретение относится к получению композиций на основе макромолекулярных соединений методом распылительной сушки в контролируемых условиях, позволяющих сохранять чистоту белка и получать порошок с хорошей диспергируемостью и другими желательными характеристиками.

Многие годы некоторые лекарства продавались в виде композиций, пригодных в качестве дисперсий для оральных ингаляций (для доставки в лёгкие) с целью лечения различных состояний человека. Такие композиции легочных лекарств предназначены для того, чтобы дисперсии лекарств с помощью ингаляции попадали в больного так, чтобы активное диспергируемое вещество могло достичь лёгкого. Было найдено, что некоторые лекарства, поступающие в лёгкое, легко всасываются через альвеолярный участок непосредственно в кровоток. Введение в лёгкое особенно перспективно в случае доставки макромолекулярных соединений (белков, полипептидов, высокомолекулярных полисахаридов и нуклеиновых кислот), которые трудно доставлять при других способах введения. Такое введение в лёгкие может быть эффективным для лечения лёгочных заболеваний как при системном, так и при местном применении.

Введение лекарств в лёгкие само по себе можно осуществлять различными путями, включая жидкостные распылители, ингаляторы с дозированием аэрозоля ((MDI) и приборы для диспергирования сухого порошка. Аэрозольные MDI утрачивают преимущество, так как они основаны на применении хлорфторуглеродов (CFC), запрещенных вследствие их вредного воздействия на озоновый слой. Устройства (приборы) для диспергирования сухого порошка, не использующие CFC-аэрозольную технологию, являются многообещающими с точки зрения доставки лекарств, технология получения которых в виде сухих порошков проста. Многие макромолекулярные соединения, лабильные в других условиях, устойчивы при хранении в виде лиофилизированных или высушенных при распылении порошков сами по себе или в сочетании с соответствующими порошкообразными носителями.

Способность доставлять фармацевтические композиции в виде порошков, однако, является проблематичной в некоторых отношениях. Дозировка многих фармацевтических композиций часто очень важна, поэтому желательно, чтобы системы доставки сухих порошков могли аккуратно, точно и надежно доставлять заданное количество лекарства. Более того, многие фармацевтические композиции очень дороги. Поэтому способность эффективно получать, обрабатывать, упаковывать и доставлять сухие порошки с минимальными потерями является очень важной. Хотя проницаемость природных макромолекулярных соединений в лёгкое хорошо известна, сочетание неэффективности процесса получения макромолекулярных соединений и их доставки ограничило организацию серийного производства сухих порошков макромолекулярных соединений для введения в лёгкие.

Особенно перспективный подход к введению в лёгкие лекарств в виде сухих порошков использует ручное устройство с ручным насосом для получения сжатого газа (под давлением). Сжатый газ с силой выходит через устройство для диспергирования порошка, например, насадку Вентури, и в результате распылённый порошок можно применять для ингаляции больного. Обладая многими преимуществами, такие ручные устройства (приборы) в ряде других отношений вызывают проблемы. Вылетающие под давлением частицы имеют обычно размер менее 5мк, что затрудняет обращение с ними и их распыление по сравнению с более крупными частицами. Проблемы усложняются относительно малыми 'объёмами' сжатого газа, которые могут обеспечивать ручные насосы. В частности, приборы Вентури для распыления не годятся для трудно-диспергируемых порошков, если ручным насосом подаются только малые объёмы сжатого газа. Другим требованием к ручным и другим устройствам для доставки порошка является эффективность. Высокая эффективность при введении лекарства больному в сочетании с оптимальным по размеру распределением для введения в лёгкие является существенным для возможности промышленного получения продукта. Соответствующие методы, применяемые для доставки лекарственного средства, недостаточно эффективны для коммерциализации. Способность добиваться как адекватной степени дисперсии так и малых диспергируемых объёмов является очень значительным техническим испытанием, которое требует, чтобы каждая стандартная доза порошкообразной композиции могла легко и надёжно диспергироваться.

Распылительная сушка представляет собой соответствующую отдельную операцию химико-технологического процесса, применяемую для получения сухих отдельных твердых частиц из нескольких жидких и суспендированных исходных веществ. Применение распылительной сушки для получения сухих порошкообразных фармацевтических веществ известно, но обычно ограничивалось низкомолекулярными и другими устойчивыми лекарственными средствами, которые менее чувствительны к термическому разложению и другим жёстким условиям обработки. Применение распылительной сушки для получения композиций биологических макромолекулярных соединений, включая белки, полипептиды, высокомолекулярные полисахариды и нуклеиновые кислоты, может быть проблематичным, так как такие макромолекулы часто лабильны и подвержены разложению при высоких температурах и при действии других условий процесса распылительной сушки. Чрезмерное разложение макромолекулярных соединений может привести к недостаточной чистоте лекарственных препаратов. Может быть также затруднён контроль размера частиц и распределения размера частиц в композициях, полученных методом распылительной сушки. Для введения в лёгкие важно, чтобы средний размер частиц сохранялся ниже 5мк, предпочтительно, в интервале от 0.4мк до 5мк, и чтобы количество композиции, содержащей частицы, размер которых выходит за рамки намеченного интервала, было сведено к минимуму. Предпочтительно, чтобы, по меньшей мере, 90% весовых порошка, содержало частицы, в интервале от 0.1мк до 7мк. Более предпочтительно, чтобы, по меньшей мере, 95% имело размер в пределах от 0.4мк до 5мк. Более того, иногда трудно достигнуть заданной низкой степени влажности, требуемой для физической и химической стабильности конечного, состоящего из частиц продукта, особенно с точки зрения экономической. Наконец, и, возможно, наиболее важно то, что было трудно получить малые частицы, необходимые для

эффективного введения в лёгкие. Для дорогостоящих высокомолекулярных лекарственных средств совокупная (суммарная) эффективность (т.е. количество лекарства в форме частиц, полученных в результате процесса в применимой форме) должна быть 80% весовых, предпочтительно, выше 90% весовых и, желательно, выше 95% весовых. В то время, как распылительная сушка применялась для получения порошка макромолекулярного соединения в лабораторных условиях, как описано ниже, аналогичные промышленные осушители для получения порошков с размером частиц, пригодным для лёгких не были созданы. Методы тонкого измельчения, сушки порошка и улавливания должны быть модифицированы, чтобы было экономически выгодно получать белковый порошок для введения в лёгкие с заданными характеристиками с удовлетворительным выходом и достаточной производительностью (свыше 30г/час).

Следовательно, желательно иметь усовершенствованные методы распылительной сушки макромолекулярных соединений для лёгочного и другого применения. В частности, желательно создать усовершенствованные технологические процессы и композицию порошка, которые направлены, по меньшей мере, на лечение перечисленных выше видов недостаточности.

Описание предшествующего уровня техники

Патенты США №№ 5,260,306, 4,590,206, патент Великобритании 2 105 189 и EP 072 046 описывают метод распылительной сушки недокромилпатрия с образованием малых частиц, предпочтительно, с размером в интервале от 2 до 15мк, для введения в лёгкие. Патент США № 5,376,386 описывает получение частиц полисахаридных носителей для доставки лёгочного лекарства, при котором носители представляют собой частицы размером от 5 до 1000мк и со складчатостью, ниже 1.75. Mumenthaler et al. (1994) Pharm. Res. 11:12 описывает рекомбинантный гормон роста человека и рекомбинантный тканевой активатор плазминогена. Это исследование показывает, что белки могут разлагаться в процессе распылительной сушки и, следовательно, не могут сохранять активность, достаточную для терапевтического применения. WO 91/16882 описывает метод распылительной сушки белков и других лекарственных средств в носителях-липосомах.

Способы распылительной сушки биологических макромолекулярных соединений согласно данному изобретению преодолевают, по меньшей мере, некоторые из трудностей, отмеченных выше, по сравнению с известными процессами распылительной сушки. Способы по данному изобретению включают получение заданной концентрации макромолекулярных соединений, возможно, но не обязательно, других наполнителей в виде раствора, взвеси, суспензии и тому подобное, в жидкой среде, обычно в водном растворе. Рецепт на основе макромолекулярных соединений, возможно, но не обязательно, представляет раствор с совместимыми наполнителями, такими как сахара, буферные растворы, соли и другие белки, необходимыми для получения терапевтически эффективной дозы, ингибирования разложения в процессе сушки, инициирования диспергируемости порошка и достижения приемлемой физической и химической стабильности порошка при комнатной температуре. Жидкая среда распыляется в условиях, выбранных для образования капель со средним размером частиц, равным заданной величине или меньшим ее, и капли затем сушат в условиях, выбранных для образования частиц рецептуры с содержанием влаги ниже заданного порогового уровня. Высушенные частицы собирают и упаковывают в удобной для употребления форме, обычно в виде упаковки для стандартной дозы. Условия для распыления и сушки предпочтительно выбирать так, чтобы частицы можно было высушивать ниже намеченной влажности за одну стадию сушки и так, чтобы размер частиц был в заданном интервале без дополнительного разделения (например, сортировка по размеру) частиц перед упаковкой.

В первом предпочтительном аспекте способа по данному изобретению общее содержание твёрдых веществ в жидкой среде (включая макромолекулярные соединения и наполнитель (и)), ниже 10%, обычно находится в интервале между 0.5% и 10% весовых. Предпочтительная концентрация находится в интервале от, примерно, 1% весового до 5% весовых, а жидкая среда представляет собой водный раствор. Было найдено, что регулирование общей концентрации твёрдых веществ на уровне шире 5% значительно увеличивает возможность получения высушенных частиц с размером в заданном интервале, т.е. ниже 5мк, и, предпочтительно, в интервале от 0.4мк до 5мк.

Во втором предпочтительном аспекте способа по данному изобретению раствор распыляют, получая капли со средним размером 11мк или ниже. Оптимизация конструкции распылителя и условия проведения позволяют увеличить содержание твёрдых веществ до уровней, описанных выше, что делает получение больших объёмов практически возможным и экономичным. Предпочтительно, стадию распыления проводить, продувая раствор и распыляемый газ через двухпоточное сопло с заданным соотношением массового расхода газжидкость, предпочтительно выше 5. Давление воздуха на входе воздушного отверстия поддерживается выше 25 psig (172,37кПа). Так как такое давление воздуха превышает таковое, приводящее к скорости звука, т.е. скорость не увеличивается выше звуковой, было найдено, что повышенная плотность газа, распыляемого под более высоким давлением, уменьшает размер образующихся капель.

В другом аспекте способа по данному изобретению распыленные капли высушивают с образованием частиц с конечным содержанием влаги ниже 5% весовых. Предпочтительно, чтобы частицы высушивались до такого уровня в течение одной операции сушки, обычно в течение единичной операции распылительной сушки, когда капли выдуваются одновременно с потоком нагретого газа, имеющим достаточно тепловой энергии для того, чтобы выпарить воду в частицах до заданного уровня прежде, чем произойдет улавливание частиц после операции сушки. Обычно поток нагретого газа, как правило, поток горячего воздуха имеет на входе температуру, по меньшей мере, 90°C, предпочтительно, по меньшей мере, 120°C, более предпочтительно, по меньшей мере, 135°C и ещё более предпочтительно, по меньшей мере, 145°C, а часто 175°C, или даже 200°C в зависимости от подвергаемых сушке макромолекулярных соединений. По меньшей мере, частично, температура тока горячего газа-осушителя на входе зависит от лабильности обрабатываемого биологического макромолекулярного соединения. В случае приводимого в качестве

примера инсулина предпочтительна температура в интервале от 140°C до 150°C.

Чтобы регулировать конечное содержание влаги в получаемых частицах на стадии сушки, желательно также регулировать температуру газа на выходе. Температура газа на выходе зависит от температуры на входе, тепловой нагрузки на стадии сушки продукта (которая зависит от температуры жидкой среды на входе, необходимого количества выпариваемой воды и тому подобное) и других факторов. Предпочтительно, чтобы температура газа на выходе поддерживалась при, по меньшей мере, 50°C или выше, предпочтительно при, по меньшей мере, 70°C, а обычно составляет от 60°C до 80°C.

Ещё в одном конкретном аспекте способа по данному изобретению условия сушки выбирают так, чтобы регулировать морфологию частиц с целью повышения диспергируемости порошка. В частности, выбирают условия сушки так, чтобы частицы имели складчатость, по меньшей мере, 2. Складчатость есть мера скрученности (свернутости), при этом большее число указывает на большую неровность поверхности. В настоящее время полагают, что увеличение неровности поверхности, измеряемой складчатостью, приводит к снижению когезионной способности прилегающих частиц. Такое снижение поверхностного взаимодействия, в свою очередь, улучшает диспергируемость образующихся порошков. На складчатость частиц влияет как скорость сушки отдельных капель, так и состав растворяемых твердых веществ.

Капли сначала сушат с относительно высокой скоростью, что создает вязкий слой снаружи жидкой капли. По мере сушки вязкий слой уже неспособен течь с такой скоростью, с какой происходит усадка частиц по мере испарения растворителя, что приводит к поверхностному свертыванию частиц (образованию складок). Вязкость тягучего слоя связана с температурой стеклования материала уравнением WLF (уравнение Вильямса, Ландела, Ферри; Williams, Landel, Ferry), ссылка K.Alexander and C J. King, Drying Technology, Vol. 3, No. 3, 1985. Перепад температур (температурный градиент) в зоне сушки нужно регулировать так, чтобы сушка частиц происходила достаточно быстро, чтобы на поверхности происходило сжатие и свертывание, но не так быстро, чтобы частица разрушалась.

Ещё в одном конкретном аспекте способа по данному изобретению высушенные частицы улавливаются из потока газа путем практически полного отделения всей продукции, полученной на стадии сушки. Было найдено, что соответствующее регулирование условий измельчения и сушки может дать сухой порошок, состоящий, по меньшей мере, 90% от массы частиц размером от 0.1мк до 7мк, более предпочтительно, 95% размером от 0.4мк до 5мк, что позволяет уловить всю продукцию стадии сушки, и порошок можно использовать, не прибегая к сортировке продукта по размеру перед упаковкой. Собранный порошок затем можно использовать по любому из известных способов для приготовления порошкообразных лекарственных препаратов. Обычно часть порошкообразной продукции помещают в соответствующую тару, например, в упаковку для стандартной дозы, применимую в ингаляторах для сухих порошков.

Ещё в одном конкретном аспекте способа по данному изобретению стадия улавливания порошка включает пропускание газового потока через сепаратор, при этом сепаратор отделяет, по меньшей мере, около 90% весовых всех частиц с размером от 1мк от газового потока. Сепаратор может представлять собой высокоэффективный циклонный уловитель, специально сконструированный и работающий в условиях, которые дают необходимую высокую степень улавливания сверхтонких частиц, получаемых по способу согласно данному изобретению. Или же сепаратор может содержать фильтрующие элементы, например, фильтр на основе металлокерамического волокна, мембранный фильтр (например, рукавный фильтр) или тому подобное.

Способы по данному изобретению применимы для получения сухих порошков биологических макромолекулярных соединений, как правило, таких соединений, которые пригодны для использования в фармацевтике, т.е. в качестве лекарственных средств для лечения людей и животных. Биологические макромолекулярные соединения включают белки, полипептиды, олигопептиды, высокомолекулярные полисахариды (обычно имеющие молекулярный вес выше 2кД), нуклеиновые кислоты и тому подобное. Конкретные биологические макромолекулярные соединения представлены ниже в Таблице 1. Способ особенно пригоден для получения сухих порошков инсулина, который является полипептидным гормоном с молекулярным весом около 7.5кД или выше. Порошки инсулина, полученные по данному изобретению, могут быть из разных источников, например, бычий инсулин, или могут быть получены методом рекомбинантной ДНК. Рекомбинантный инсулин может иметь аминокислотную последовательность, идентичную таковой природного человеческого инсулина, или может быть несколько модифицирован, сохраняя заданную активность инсулина.

Композиции по данному изобретению содержат диспергируемые порошки на основе макромолекулярных соединений, предназначенные для введения в лёгкие, т.е. для ингаляции больным в альвеолярные участки лёгких. Композиции содержат частицы со средним размером ниже 10мк и складчатостью выше 2, предпочтительно выше 3, а иногда составляющей более 5, обычно находящейся в интервале от 2 до 6, предпочтительно, в интервале от 3 до 6, а иногда в интервале от 4 до 6. Предпочтительно, чтобы содержание влаги в частицах композиции составляло менее 5% весовых, более предпочтительно менее 3% весовых, а обычно менее 2% весовых. Складчатость можно измерять методом БЭТ или другими соответствующими методами определения поверхности частиц. Предпочтительно, чтобы 90% от веса композиций составляли частицы размером от 0.1мк до 7мк, более предпочтительно, 95% в интервале от 0.4мк до 4мк. Композиции часто упаковывают в виде унифицированных доз, в которых терапевтически эффективное количество композиции находится в таре для стандартной дозы, например, прозрачная (блистерная) упаковка, желатиновая капсула или тому подобное.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ФИГУР

Фигура 1 представляет собой блок-схему, иллюстрирующую важнейшие отдельные операции способов по данному изобретению.

Фигура 2 представляет собой более подробную блок-схему, изображающую установку, применимую

для осуществления процесса, являющегося примером способа по данному изобретению.

Фигура 3 представляет собой схематическое изображение предпочтительной форсунки для осуществления стадии распыления методом по данному изобретению.

Фигура 4 изображает аппарат альтернативный изображенному на Фигуре 2 для осуществления стадии улавливания способом по данному изобретению.

ПРИМЕРЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Данное изобретение относится к способам получения композиций, содержащих ультратонкий сухой порошок биологических макромолекулярных соединений, предназначенных, прежде всего, для введения в лёгкие больных с различными терапевтическими или клиническими целями, при этом первый основной аспект изобретения относится к регулированию (контролю) характеристик порошков, которые повышают применимость порошков. Вторым основной аспект данного изобретения относится к самим композициям, а также к упакованным композициям, особенно содержащим формы стандартных доз. Третий основной аспект данного изобретения связан с возможностью получать порошки с заданными характеристиками в масштабе, который может удовлетворить потребности рынка в данном лекарственном препарате.

Термин "биологическое макромолекулярное соединение" включает известные и будущие биологические соединения, обладающие терапевтической и другой полезной активностью. Биологические макромолекулярные соединения представляют собой белки, полипептиды, олигопептиды, нуклеиновые кислоты и относительно высокомолекулярные полисахариды, а способы по данному изобретению могут превращать такие соединения в ультратонкие сухие порошки с заданными характеристиками, особенно для введения в лёгкие. Некоторые примеры биологических макромолекулярных соединений, пригодных для получения в виде ультратонких сухих порошков в соответствии со способом по данному изобретению, представлены ниже в Таблице 1. Такие биологические макромолекулярные соединения сначала растворяют или другим образом диспергируют в испаряемой жидкой среде, затем распыляют, сушат и улавливают в соответствии со способом по данному изобретению. Предпочтительные биологические макромолекулярные соединения включают инсулин, рецептор интерлейкина-1, паратиреоидный гормон (PTH-34), антитрипсин альфа-1, кальцитонин, низкомолекулярный гепарин, гепарин, интерферон и нуклеиновые кислоты. Подробно описанный пример приготовления композиций инсулина с применением способов по данному изобретению представлен ниже в Экспериментальной части.

ТАБЛИЦА 1

Примеры лекарственных препаратов на основе биологических макромолекулярных соединений

Препарат	Показания
Кальцитонин	Профилактика остеопороза Болезнь Педжета Гиперкальциемия
Эрнтропозтин (ЕРО)	Анемия
Фактор IX	Гемофилия В
Гранулоцитарный колоннестимулирующий фактор (G-CSF)	Нейтропения
Гранулошггарный макрофагальный колоннестимулирующий фактор (GM-CSF)	Приживление костного мозга/неэффективная трансплантация
Гормон роста	Низкий Рост Почечная недостаточность
Гепарин	Свертывание крови Астма
Гепарин (низкомолекулярный)	Свертывание крови
Инсулин	Диабет типа I и типа II
Интерферон Альфа	Гепатит В и С Лейкоз "волосатых" клеток Саркома Капоши
Интерферон Бета	Рассеянный склероз
Интерферон Гамма	Хронический гранулематоз
Интерлейкин-2	Рак почки
Лютенизирующего гормона высвобождающий гормон (LHRH)	Рак предстательной железы Эндометриоз
Аналог соматостатина	Злокачественные опухоли в пищеварительном тракте
Фолликулостимулирующий гормон (FSH)	Фертильность
Амилин	Диабет типа I
Цилиарный некротрофический фактор	Болезнь Лоу Герига
Гормона роста высвобождающий фактор (GRF)	Низкий рост
Инсулиноподобный фактор роста	Остеопороз Искусственное питание
Инсулинотропин	Диабет типа II
Интерферон Бета	Гепатит В и С
Интерферон Гамма	Ревматоидный артрит

Антагонист рецептора интерлейкина-1	Ревматоидный артрит
Интерлейкин-3	Адьювант при химиотерапии
Интерлейкин-4	Иммунопарез
Интерлейкин-6	Тромбоцитопения
Макрофагальный колинии-стимулирующий фактор (M-CSF)	Микоз Рак Холестеринемия
Фактор роста нервной ткани Паратормон	Заболевания периферической нервной системы Остеопороз
Аналог соматостатина	Стойкие диареи
ТИМОЗИН. Альфа I	Гепатит В и С
Ингибитор IIb/IIIa	Нестабильная стенокардия
Антитрипсин Альфа-1	Кистозный фиброз
Антитело анти-RSV	Респираторно-синтициальный вирус
Трансмембранный регуляторный ген кистозного фиброза	Кистозный фиброз
Дезокеирибонуклеаза (ДНК -аза)	Хронический бронхит
Бактерицидный повышающий проницаемость белок (BP-I)	Респираторный дистресс-синдром у взрослых
Антитело анти - CMV	Вирус цитомегалии
Рецептор Интерлейкина -1	Астма
Антагонист рецептора интерлейкина - 1	Астма

Термин "ультратонкий сухой порошок" означает порошкообразную композицию, состоящую из множества отдельных сухих частиц, имеющих представленные ниже характеристики. В частности, желательно, чтобы сухие частицы имели средний размер ниже 5мк, более предпочтительно от 0.4 до 4мк и наиболее предпочтительно от 0.4 до 3мк. Средний размер частицы порошка определяется соответствующими методами как средний диаметр массы (MMD). Конкретный метод определения размеров порошка использует анализатор размера частиц с помощью осаждения в центрифуге (Horiba Sara 700). Порошки могут легко диспергироваться в приборе для ингаляции и, следовательно, вдыхаться больными так, что частицы могут проникать в альвеолярные участки лёгких.

Особое значение для данного изобретения представляет то, что композиции ультратонких сухих частиц, полученные этим методом, имеют такое распределение частиц по размеру, которое позволит им достигать участка альвеол лёгких с целью переноса в лёгкие систематически действующих белков. Такие композиции имеют то преимущество, что их можно вводить в виде стандартных доз и в других формах без дополнительной сортировки по размеру. Обычно ультратонкие сухие порошки имеют такое распределение по размеру, при котором, по меньшей мере, 90% весовых порошка составляют частицы со средним размером в интервале от 0.1мк до 7мк, предпочтительно, по меньшей мере, 95% в интервале от 0.4мк до 5мк. Кроме того, желательно, чтобы при распределении по размеру избегалось избыточное количество частиц с очень малым средним диаметром, т.е. ниже 0.4мк.

Напротив, известные порошки соединений с терапевтическим действием, которые вдыхают при лечении астмы и хронического бронхита, требуют более центрального введения в дыхательные пути (т.е. не в альвеолярные участки). Эти порошки можно получать в виде аэрозоля со значительно большим по размеру частиц распределением, когда средний диаметр находится между 3 и 10мк. Порошки такого размера улавливаются легче с большим выходом в соответствующих распылительных осушителях, чем порошки с оптимальным размером частиц для переноса в лёгкие.

Термин "сухой" означает, что частицы порошка имеют такую влажность, что порошок является физически и химически устойчивым при хранении при комнатной температуре и легко диспергируется в ингаляторе, образуя аэрозоль. Обычно содержание влаги в частицах составляет ниже 10% по весу, обычно ниже 5% весовых, предпочтительно ниже 3% весовых, более предпочтительно ниже 2% весовых и, по возможности, ниже, примерно, 1% весового или ниже. Содержание влаги можно обычно регулировать условиями сушки, как более подробно описано ниже. В некоторых случаях, однако, для диспергирования биологических макромолекулярных соединений может применяться неводная среда, и тогда содержание воды может приближаться к нулю.

Термин "терапевтически эффективное количество" означает количество, присутствующее в композиции, которое необходимо для обеспечения заданного уровня лекарственного средства у больного, находящегося на лечении, чтобы вызвать ожидаемую физиологическую реакцию. Это количество определяется для каждого лекарства последовательно, опытным путем. Термин "физиологически эффективное количество" означает, что количество, попадающее субъекту, даёт заданный паллиативный или лечебный эффект. Это количество является (конкретным) специфическим для каждого лекарства и его основная цель улучшить дозу.

Терапевтически эффективное количество активного фармацевтического средства меняется в композиции в зависимости от биологической активности применяемого биологического макромолекулярного соединения и количества, необходимого для одноразовой дозы. Так как нужные порошки диспергируются, наиболее предпочтительным является, чтобы их производили промышленно в виде стандартных доз таким образом, чтобы с ними легко было обращаться как при изготовлении, так и при употреблении. Это обычно означает, что стандартная доза должна составлять от, примерно, 0.5мг до 15мг общего количества вещества в сухой порошкообразной композиции, предпочтительно от 2мг до 10мг. Обычно количество макромолекулярного соединения в композиции составляет от, примерно, 0.05% весовых до, примерно, 99.0% весовых. Наиболее предпочтительные композиции содержат от, примерно,

0.2% весовых до, примерно, 97.0% весовых макромолекулярного соединения.

Фармацевтически приемлемый носитель можно, но не обязательно, вводить в частицы (или для увеличения объема частиц) с целью обеспечить характеристики устойчивости, диспергируемости, консистенции и объема, чтобы повысить однородность поступления композиции в лёгкие больного, которому это необходимо. Термин "фармацевтически приемлемый носитель" означает, что носитель, который вводится в лёгкие, не оказывает значительного вредного токсического воздействия на лёгкие. Количественно это может составлять от, примерно, 0.05% весовых до, примерно, 99.5% весовых в зависимости от активности применяемого лекарства. Предпочтительно применение от, примерно, 5% до, примерно, 95% весовых.

Такие фармацевтически приемлемые носители могут представлять собой один или сочетание двух или более фармацевтических наполнителей, но обычно не должны практически содержать никаких "веществ, способствующих проницаемости". Вещества, способствующие проницаемости представляют собой поверхностно-активные вещества, которые промотируют проникновение лекарства через слизистую мембрану или выстилку и предназначены для интраназального, интаректального и/или интравгинального введения рецептур. Примеры веществ, способствующих проницаемости включают соли желчных кислот, например, таурохолат, гликохолат, дезоксихолат; фузидаты, например, тауродегидрофузидат; и биосовместимые детергенты, например, Tween, Laureth-9 и тому подобное. Применение усилителей проницаемости в рецептурах для лёгких, как правило, нежелательно, так как на гемато-эпителиальный барьер в лёгких такие поверхностно-активные вещества оказывают вредное воздействие. Сухие порошкообразные композиции по данному изобретению легко всасываются в лёгкие, так что нет необходимости использовать усилители проницаемости.

Типы фармацевтических наполнителей, которые применимы в качестве носителей по данному изобретению, включают стабилизаторы, например, сывороточный альбумин человека (HSA), наполнители, такие как углеводы, аминокислоты и полипептиды; регуляторы pH и буферы; соли, например, хлористый натрий; и тому подобное. Эти носители могут быть кристаллическими или аморфными, а могут являться их смесью.

Было найдено, что HS A является наиболее ценным носителем в данном случае, так как он обеспечивает повышенную диспергируемость. Наполнители, которые могут объединяться с порошками по данному изобретению, включают совместимые углеводы, полипептиды, аминокислоты или их сочетание. Соответствующие углеводы включают моносахариды, например, галактозу, D-маннозу, сорбозу и тому подобное; дисахариды, например, лактозу, трегалозу и тому подобное; циклодекстрины, например, 2-гидроксипропил- α -циклодекстрин; и полисахариды, такие как рафиноза, мальтодекстрины, декстраны и тому подобное; альбидиты, такие как маннит, ксилит и тому подобное. Предпочтительная группа углеводов включает лактозу, трегалозу, рафинозу, мальтодекстрины и маннит. Соответствующие полипептиды включают аспартам. Аминокислоты включают аланин и глицин, причем глицин предпочтителен.

Добавки, которые являются минорными компонентами композиции по данному изобретению, могут быть включены для повышения конформационной устойчивости во время распылительной сушки и для улучшения диспергируемости порошка. Эти добавки включают гидрофобные аминокислоты, такие как триптофан, тирозин, лейцин, фенилаланин и тому подобное.

Соответствующие регуляторы pH или буферы включают органические соли, полученные из органических кислот и оснований, такие как цитрат натрия, аскорбат натрия и тому подобное; цитрат натрия предпочтителен.

Было найдено, что способами по данному изобретению получают частицы, способные диспергироваться и, дополнительно, устойчивые к агломерации и нежелательному уплотнению при обработке и упаковке. Было найдено, что конкретной характеристикой, непосредственно связанной с такой повышенной диспергируемостью и особенностями обработки, является складчатость продукта. Складчатость представляет собой отношение удельной поверхности (измеренной методом БЭТ, методом молекулярной адсорбции поверхности или другим соответствующим методом) и площади поверхности, вычисленной исходя из распределения частиц по размеру (что определяется с помощью осаждения частиц по размеру центрифугированием на анализаторе Horiba SARA 700) и плотности частиц (измеряют пикнометром), при этом исходят из предположения, что имеются непористые сферические частицы. Если известно, что частицы, в целом, имеют узловатые очертания, как в случае распылительной сушки, складчатость является мерой степени образования витков или скручивания поверхности. Это для порошков, полученных по данному изобретению, можно проверить с помощью метода SEM (сканирующая электронная микроскопия). Складчатость равная 1 показывает, что поверхность частицы сферическая и непористая. Значения складчатости более 1 указывают, что поверхность частицы неоднородна и, по меньшей мере, немного свернута, при этом большие величины цифр указывают на более высокую степень неоднородности. Для порошков по данному изобретению было найдено, что частицы предпочтительно имеют складчатость, по меньшей мере, 2, более предпочтительно, по меньшей мере, 3, и как правило, в пределах от 3 до 6 и более предпочтительно в интервале от 4 до 6.

Формы стандартных доз для введения в лёгкие диспергируемого сухого порошка на основе биологических макромолекулярных соединений представляют собой стандартную упаковку, содержащую сухой порошок, как описано выше. Порошок помещают в соответствующую тару (емкость) для дозы в количестве, достаточном для обеспечения больного стандартной дозой лекарства. Емкость для дозы должна быть такой, чтобы её можно было поместить внутрь соответствующего ингалятора, чтобы обеспечить аэролизацию сухой композицией порошка с помощью диспергирования в токе газа с образованием аэрозоля, и последующий захват полученного таким образом аэрозоля в камере с мундштуком (наконечником), который больной, нуждающийся в лечении, подносит ко рту. Такая ёмкость для дозировки включает любой контейнер, заключающий в себе соединение, известное в технике, например, желатиновые или пластиковые капсулы с удаляемой частью, что позволяет направить ток газа

(например, воздуха) в контейнер, чтобы диспергировать композицию сухого порошка. Примеры таких контейнеров представлены в Патентах США 4,227,522, 4,192,309, и 4,105,027. Соответствующие контейнеры также включают таковые, которые используют в соединении с порошковым ингалятором (Glaxo) Глаксо марки Ventolin Rotohaler или с порошковым ингалятором Физона (Fison) марки Spinhaler. Другой соответствующий одноразовый контейнер, который создаёт надёжную преграду от влаги, получают из слоистого материала алюминиевая фольга-пластик. Порошок на лекарственной основе заполняет по весу или по объёму в вакууме формуемую фольгу, герметически заплавляемую с покрытием слоистым материалом фольга-пластик. Такой контейнер для применения с порошковым ингалятором описан в Патенте США 4,778,054 и применяется с Glaxo Diskhaler® (Патенты США 4,627,432; 4,811,731; и 5,035,237). Предпочтительными ингаляторами (для) сухого порошка являются описанные в WO 96/09085.

Теперь, что касается Фигуры 1, то способы получения диспергируемых сухих порошков биологических макромолекулярных соединений по данному изобретению содержат операцию распыления 10, при которой образуются капли жидкой среды, которые осушаются в операции сушки 20. Капли при высушивании образуют отдельные частицы, которые формируют сухие порошкообразные композиции, отделяемые на стадии улавливания 30. Каждая из этих отдельных операций описана ниже более подробно.

В процессе распыления 10 может использоваться любой из различных соответствующих видов распылителей. Процесс распыления (измельчения) повышает площадь поверхности исходной жидкости. Это требует повышения поверхностной энергии жидкости, величина которой прямо пропорциональна увеличению площади, которая, в свою очередь, обратно пропорциональна квадрату диаметра капель. Источник этого увеличения энергии зависит от типа используемого распылителя. Можно использовать любой распылитель (измельчитель) (центробежный, звуковой, пневматический, двухпоточный), способный давать капли со средним диаметром менее 11мк. Предпочтительно для целей данного изобретения использовать двухпоточные распылители, в которых жидкостная среда выходит через форсунку одновременно с выпускаемым под высоким давлением газом. Особенно предпочтительно применение двухпоточных распылительных форсунок, как описано ниже более подробно, способных образовывать капли со средним диаметром ниже 10мк.

Газом, используемым для распыления, обычно является воздух, который фильтруют или по-другому очищают для удаления макрочастиц и других загрязнений. Или же можно использовать другие газы, например, азот. Газ-распылитель подают, нагнетая через распылительную форсунку, обычно до давления выше 25 psig (172,37кПа), предпочтительнее выше 50 psig (344,74кПа). Хотя скорость тока распыляющего газа обычно ограничена скоростью звука, более высокое давление на выходе приводит к повышенной плотности газа-распылителя. Такая повышенная плотность газа-распылителя, как было найдено, уменьшает размер капель, образующихся в процессе распыления. Меньший размер капель, в свою очередь, приводит к меньшему размеру частиц. Условия распыления, включая скорость тока распыляющего газа, давление распыляющего газа, скорость тока жидкости и тому подобное, контролируется с целью получить капли жидкости со средним размером ниже 11мк, что определяется с помощью доплеровского измерителя радиальной скорости фазы. При определении предпочтительной конструкции распылителя и условий процесса, измеряют непосредственно распределение по размеру капель аэрозоля жидкости, применяя доплеровский фазовый анализатор размера частиц Aerometric. Распределение по размеру капель можно рассчитать по измеренному распределению по размеру частиц (Horiba Sapa 700) и плотности частиц. Результаты этих двух методов хорошо согласуются друг с другом. Предпочтительно, чтобы распылённые капли имели средний диаметр в интервале от 5мк до 11мк, более предпочтительно от 6мк до 8мк. Отношение массового расхода газ:жидкость, предпочтительно, сохраняется выше 5, более предпочтительно, в интервале от 8 до 10. Регулирование соотношения массового расхода газ:жидкость в этих интервалах особенно важно для регулирования размера капель.

Ранее обычно полагали, что соответствующее оборудование распылительных сушилок не пригодно для очень мелких капель (11мк), применяемых по данному изобретению. См., например, Masters, Handbook of Spray Drying, 4th ed., Wiley and Sons 1985. Найдено, однако, что, используя двухпоточные форсунки с параметрами, указанными выше, можно надёжно получать капли аэрозоля с размерами в заданном интервале.

Жидкостная среда может быть раствором, суспензией или другим видом диспергированного биологического макромолекулярного соединения в соответствующем жидкостном носителе. Предпочтительно, чтобы биологическое макромолекулярное соединение присутствовало в виде раствора в жидком растворителе в сочетании, фармацевтически приемлемом, и чтобы жидкостный носитель представлял собой воду. Возможно, однако, использовать другие жидкие растворители, такие как органические жидкости, этанол и тому подобное. Общее количество растворённых твёрдых веществ (включая макромолекулярные соединения и другие носители, наполнители и т.п., которые могут присутствовать в конечных высушенных частицах) может быть в широком интервале концентраций, обычно от 0.1% весового до 10% весовых. Обычно, однако, желательно максимизировать концентрацию твердых веществ, при которой образуются частицы в интервале размеров, пригодном для ингаляции и заданными характеристиками диспергируемости; обычно интервалы концентрации твёрдых веществ составляют от 0.5% до 10%, предпочтительно от 1.0% до 5%. Жидкостные среды, содержащие биологические макромолекулярные соединения в относительно низких концентрациях, дают высушенные частицы с относительно малыми диаметрами, как более подробно описано ниже.

Далее осуществляется процесс сушки 20 с целью испарить жидкость из капель, образованных в процессе распыления 10. Обычно сушка требует подачи энергии каплям, как правило, смешиванием капель с горячим газом, что вызывает испарение воды или другой жидкости. Предпочтительно, чтобы перемешивание происходило в распылительной сушилке или эквивалентной ей камере, куда подается поток горячего воздуха. Предпочтительно, чтобы поток горячего газа поступал прямоточно-параллельно с распыляемой жидкостью, но можно также применять противоточные сушилки, перекрестные и с другими

видами направлений потоков.

Процесс сушки регулируют с целью получить высушенные частицы с конкретными характеристиками, например, складчатость выше 2, как обсуждалось выше. Значения складчатости выше 2 можно получить, регулируя скорость сушки так, чтобы на поверхности капли быстро образовывался слой вязкой жидкости. Далее скорость сушки должна быть достаточно быстрой, чтобы влага удалялась через внешний слой, приводя к разрушению и свертыванию внешнего слоя, что дает в высшей степени неоднородную поверхность. Сушка, однако, не должна быть слишком быстрой, чтобы образовывались трещины во внешнем слое. Скорость сушки можно регулировать разными способами, включая распределение частиц по размеру, температуру газа на входе, температуру газа на выходе, температуру капель жидкости на входе, способ смешения распыляемого материала и горячего газа-осушителя. Предпочтительно, чтобы температура осушающего газового потока было на входе, по меньшей мере, 90°C, более предпочтительно, чтобы находилась в представленных выше интервалах. Температура на выходе, по меньшей мере, составляет 70°C, предпочтительны интервалы, представленные выше. Газом-осушителем обычно является воздух, который либо фильтруют, либо другим образом очищают от макрочастиц и других примесей. Воздух перемещается в системе с помощью соответствующих вентиляторов или компрессоров.

Процесс отделения 30 выбирают так, чтобы достичь высокой эффективности улавливания ультратонких частиц, получаемых на стадии сушки 20. Могут быть выбраны подходящие способы разделения, хотя в некоторых случаях их можно модифицировать, чтобы гарантировать улавливание субмикронных частиц. В варианте воплощения данного изобретения отделения достигают с помощью фильтра, например, мембранного (рукавный фильтр), фильтр с металло-керамическим волокном и тому подобное. Или же, а часто и предпочтительно, сепарации достигают с помощью циклонов, хотя обычно желательно высокоэнергетическое разделение, чтобы гарантировать эффективное улавливание субмикронных частиц. Операцией разделения достигается эффективность улавливания, по меньшей мере, 80% всех частиц со средним размером более 1мк, предпочтительно выше 90% и еще более предпочтительно, выше 95%.

В некоторых случаях циклонные сепараторы могут применяться для отделения очень тонких частиц, например, 0.1мк, от конечных уловленных частиц. Параметры работы циклонов можно выбрать так, чтобы аппроксимировать частоту отсечки (среза фильтра), когда частицы более, примерно, 0.1мк улавливаются, тогда как частицы ниже 0.1мк уносятся в вытяжное устройство. Присутствие частиц менее 0.1мк в порошке для введения в лёгкие нежелательно, так как они обычно не оседают на альвеолярных участках лёгких, а наоборот, выдыхаются (ими).

Особым преимуществом способа по данному изобретению является то, что все частицы, полученные на стадии сушки и отделённые на стадии улавливания, можно использовать для упаковки в нужную фармацевтическую емкость без дополнительного разделения или сортировки частиц по заданным размерам частиц. Это есть результат сочетания условий распыления и сушки, которые дают ультратонкую сухую порошкообразную композицию, содержащую отдельные частицы с размером, желательным для введения в лёгкие. Таким образом, на стадии отделения (улавливания) 30 требуется только отделить частицы от потока газа-осушителя (с частотой отсечки, по возможности, 0.4мк), при этом достигается настолько высокая степень улавливания, насколько вообще возможно, так как практически весь уловленный материал пригоден для применения в фармацевтических составах.

Что касается Фигуры 2, то на ней показан примерный технологический маршрут, по которому осуществляется способ по данному изобретению. Диаграмма технологического маршрута процесса включает распылительную сушилку 50, которая может быть промышленной распылительной сушилкой (адаптированной для работы по способу данного изобретения), Например, такой, какую поставляют Buchi, Niro, APV, Yamato Chemical Company, Okawara Kakoki Company и др. В распылительную сушилку раствор жидкостной среды (исходный раствор), описанный выше, подается насосом 52 через фильтр 54 и подводящий трубопровод 56. Проводящий трубопровод 56 соединён с двухпоточной распылительной форсункой 57, как описано ниже, Фигура 3. Распылитель-воздух подаётся компрессором 58 через фильтр 60, трубопровод 62 в форсунку 57. Воздух-осушитель также подаётся в распылительную сушилку 50 через воздухонагреватель 65 и фильтр 66.

Высушенные частицы из распылительной сушилки 50 уносятся током воздуха по трубе 70 к кожуху фильтра. В кожухе фильтра 72 помещается множество внутренних фильтрующих элементов 74, которые могут представлять собой рукавные фильтры или фильтры с металло-керамическим волокном, например, фильтры с металло-керамическим волокном на основе нержавеющей стали типа, описанного в Smale, Manufacturing Chemist, p. 29, April 1992. Альтернативные фильтрующие средства включают рукавные фильтры, тканевые фильтры и патронные фильтры. Во всех случаях газовый поток, несущий высушенные частицы, попадает в сепаратор 72, и газ-носитель проходит через фильтрующие элементы. Проход высушенных частиц, однако, блокируется фильтрующими элементами и высушенные частицы под действием силы тяжести падают на дно корпуса 72, где они улавливаются в сборнике 76 (емкости). Сборник 76 можно периодически снимать и заменять, а сухой порошок в сборнике используется для упаковки в виде стандартной дозы или других форм. Газ-носитель проходит сверху корпуса сепаратора 72 через трубопровод 80 и вытяжной вентилятор 84. Фильтры 82 собирают все частицы, которые по недосмотру могут пройти через фильтрующие устройства 74. Имеется источник газа высокого давления 90 для того, чтобы периодически пускать пульсирующий воздушный противоток через фильтрующие средства 74. Такой пульсирующий воздушный поток в обратном направлении извлекает частицы, прилипшие к внутренней стороне фильтрующей поверхности, предотвращая спекание. Пример установки для получения порошка инсулина по способу данного изобретения и применения технологического маршрута в соответствии с Фигурой 2 представлен ниже в экспериментальной части.

Что касается Фигуры 3, то на ней иллюстрируется двухпоточная форсунка. Трубопровод 56 включает внутренний трубопровод 100 и внешний трубопровод 102. По внутреннему трубопроводу 100 идет раствор,

и этот трубопровод оканчивается отверстием 104 с диаметром в интервале от 0.015 дюйма (0.38мм) до 0.075 дюйма (1.9мм), предпочтительно от 0.025 дюйма (0.64мм) до 0.05 дюйма (1.27мм), в зависимости от скорости тока жидкости. Внешний трубопровод 102 расположен коаксиально по отношению к внутреннему трубопроводу 100 и несет распыляющий газ из трубопровода 62. Трубопровод 62 оканчивается отверстием 110, концентрическим относительно отверстия 104 в трубопроводе 100. Диаметр отверстия 110 обычно больше, чем таковой отверстия 104 и, как правило, имеет площадь поперечного сечения, достаточную для того, чтобы получать воздушный поток с заданной скоростью при заданном давлении вверху по движению потока.

По возможности, распылительная форсунка снабжена охлаждающей рубашкой 120 (или она может быть между распыляющим газом и подаваемым раствором) для того, чтобы поддерживать относительно низкую температуру подаваемого раствора, когда он поступает в распылительную сушилку 50. В охлаждающей рубашке 120 обычно пропускается холодная вода с температурой и в количестве, достаточными, чтобы поддержать температуру раствора более низкую, чем та, при которой может разрушаться биологическое макромолекулярное соединение, обычно от 4°C до 45°C. Охлаждение обычно необходимо только в случае чувствительных к нагреву макромолекулярных соединений. Более высокие температуры подаваемого раствора приводят к более низкой вязкости, а более низкая вязкость может уменьшить размер капли, образующейся на стадии распыления.

Что касается Фигуры 4, то в качестве альтернативы применению разделительного фильтра 72, проиллюстрированного Фигурой 2, процесс улавливания может осуществляться в циклоне 150. Высушенные частицы поступают в циклон 150 через трубопровод 70 и газ-носитель проходит вверх через трубопровод 80, аналогично тому, что показано на Фигуре 2. Циклон 150 конструируют и используют так, чтобы гарантировать высокую эффективность улавливания ультратонких частиц, полученных способом по данному изобретению. Применение циклона приводит к тому, что часть слишком мелких частиц уносится через верхний выпуск 80. Так как в некоторых случаях это может быть нежелательно, можно провести дополнительное улавливание, чтобы удалить частицы, слишком маленькие, чтобы попасть в альвеолярные участки лёгких, например, ниже 7мк.

Следующие примеры предлагаются с целью иллюстрации, но не с целью ограничения объема изобретения.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Пример 1

Используется конструкты устройства для распылительной суши, показанная на Фигурах 2 и 4. В течение цикла обрабатывается в целом 20 литров раствора. Суммарно раствор содержит 250 грамм (1.25% весовых) твёрдых веществ, 20% из которых составляет инсулин. Остальные твёрдые вещества представляют собой смесь маннита, цитрата натрия и глицина. Раствор подают в распылитель при 4°C и со скоростью примерно 44 мл. мин, используя шланговый насос Watson Mar low и силиконовый шланг. ПИД-регулирование действительной скорости подачи осуществляется с помощью обводного трубопровода, в качестве контролируемой переменной используют температуру на выходе. Температура воды, циркулирующей в рубашке, регулирующей температуру в распылителе, составляет 4°C. Ток распыляющего воздуха регулируют и измеряют с помощью игольчатого вентиля и стеклянного ротаметра при 12 фут³/мин (340 дм³/мин) и 38 psig (262 кПа). Как воздушный, так и жидкостной потоки непосредственно перед попаданием в распылитель проходят через фильтры тонкой очистки (Millipak 60 и Millipore Wafergard II F-40, встроенный в систему (In line) газовый фильтр). Порошок улавливают в высокоэффективном циклоне, работающем с перепадом давления 55 дюймов водяного столба (1397 мм H₂O). Скорость потока воздушного осушителя регулируют АС-системой контроля скорости на приводном двигателе вентилятора, устанавливая при 100 scfm (фут³/мин; 2831.7 дм³/мин) и измеряют производительностью вентилятора, используя (измерительную) диафрагму и дифференциальный преобразователь давления. Температуру осушающего воздуха поддерживают (регулируют) 130°C с помощью системы-ПИД на нагревателе на 7.5 кВт. Всего 225г порошка получено в четырех отдельных коллекторах, т.е. общий выход равен 90%. Порошок в каждом коллекторе анализируют, как показано в Таблице 2.

ТАБЛИЦА 2

Характеристика /Способ	Единицы	Коллектор 1	Коллектор 2	Коллектор 3	Коллектор 4
Влажность Карл Фишер	H ₂ O % вес.	3,4%	2,8%	2,8%	3,0%
Размер частиц, Horiga Saga 700	MMD %<5 микрон	1,8мк 100	1,4мк 100	1,6мк 100	1,4мк 100
Размер частиц аэрозоля Каскадный импактор	MMAD	3,3мк 68%	ND	ND	ND
Эффективность дозы Ингалятор гравиметрический	%±SD	83±3	84 ±5	84 ±4	81 ±6
Площадь поверхности	мг/г	11,3	11,7	ND	ND
Складчатость		3,8	3,9	ND	ND

Пример 2

Обработывают в целом 2.4 литров раствора. Раствор содержит в целом 100 грамм (4.0% весовых) твёрдых веществ, 20% из которых составляет инсулин. Остальные твёрдые вещества представляют собой смесь маннита, цитрата аммония и глицина. Распылительный осушитель, примененный в Примере 1, используют в этом эксперименте. Раствор подают в распылитель при 4°C со скоростью, изменяющейся в зависимости от температуры на выходе с помощью шлангового насоса Watson Marlow и силиконового шланга. Действительную скорость подачи регулируют с помощью системы ПИД, используя в качестве контрольной переменной температуру на выходе распылительного осушителя. В рубашке, регулирующей температуру в распылителе, циркулирует вода при 45°C. Ток воздуха в распылителе регулируют и измеряют с помощью игольчатого вентиля и стеклянного ротаметра при 13.8фут³/мин (391дм³/мин) и 70 psig (482.63кПа). Как воздушный, так и жидкостной поток проходят через фильтры тонкой очистки непосредственно перед входом в распылитель (Millipak 60 и встроенный в систему (In line) газовый фильтр Millipore Wafergard II F-40). Скорость тока газа регулируют АС-системой контроля скорости на приводном двигателе вентилятора, устанавливая при 95фут³/мин (2690.10дм³/мин), и измеряют производительностью вентилятора, используя (измерительную) диафрагму и дифференциальный преобразователь давления. Температуру осушающего воздуха регулируют, устанавливая при 150°C подрегулированием системы-ПИД на нагревателе на 7.5Квт. Температура воздуха-осушителя меняется от 70, 75 и 80°C. Коллекторы порошка заменяют при каждом изменении температуры. Порошок в каждом коллекторе анализируют, как показано в Таблице 3.

ТАБЛИЦА 3

Характеристика/ Способ	Единицы	Коллектор 1 Воздух на входе 70°C	Коллектор 2 Воздух на входе 75°C	Коллектор 3 Воздух на входе 80°C
Влажность Карл Фишер	H ₂ O % вес.	2,28	2,02	1,63
Размер частиц, Horiba Saga 700	MMD %<5 микрон	2,41 мк 100	2,69 мк 82,3	2,43 мк 100
Эффективность введенной дозы	%±SD	71 ± 3	73 ± 3	71 ± 2
Средняя площадь поверхности Микрометр. Gemini	мг ± SD	6,76 ± .19	6 ± .02	8,07 ± .12
Складчатость		3,6	3,9	3,8

Пример 3

Распылительную сушилку изменяют с помощью пылеуловительной камеры с рукавными фильтрами, снабжёнными фильтрующими элементами из металло-керамического волокна (Fairey Microfiltrex). Конструкция изображена на Фигуре 2.

Общее количество 8 литров раствора обрабатывают за инсулиновый цикл. Раствор в сумме содержит 100 грамм (1.25% весовых) твёрдых веществ, 20% из которых составляет инсулин. Остальное представляет собой смесь маннита, цитрата натрия и глицина. Раствор подают в распылитель при 4°C со скоростью 55 мл/мин с помощью шлангового насоса Watson Marlow и силиконового шланга. Температуру воды, циркулирующей в рубашке испарителя, регулирующей в нем температурный режим поддерживают 4°C. Ток воздуха в распылителе регулируют и измеряют с помощью игольчатого вентиля и стеклянного ротаметра, поддерживая при 12фут³/млн (339.8дм³/мин) и 42 psig (фунт-сила/дюйм²; 289.6кПа). Как поток газа, так и жидкостной поток пропускают через фильтры тонкой очистки непосредственно перед поступлением в испаритель (Millipak 60 и встроенный в систему (In line) газовый фильтр Millipore Wafergard II F-40). Скорость тока воздуха-осушителя устанавливают с помощью АС-системы контроля скорости на приводном двигателе вентилятора, устанавливая при 100 фут³/мин (2832дм³/мин) и измеряют производительностью вентилятора с помощью (измерительной) диафрагмы и дифференциального преобразователя давления. Температуру осушающего воздуха регулировкой устанавливают при 145°C на нагревателе Niro 7.5Квт. Улавливание частиц происходит в модифицированной самоочищающейся камере Pacific Engineering (Anaheim, CA) (пылеуловительная камера с рукавными фильтрами или кожух фильтра). Пылеуловительную камеру помещают в корпус и модифицируют так, чтобы менять число фильтров. Кожух и фабричные фильтры заменяют двумя фильтрами Fairey Microfiltrex (Hampshire, UK) с металло-керамическим волокном. Обратная импульсная система (очистка камеры противотоком с помощью сжатого воздуха) фильтрующих элементов помещается в верхней части камеры с целью повысить извлечение. Импульсы длятся менее одной секунды каждые 20 секунд. Пульсирующее давление составляет 100 psig (фунт/дюйм²; 689.5кПа). Порошок падает на дно камеры под действием силы тяжести и механических средств (встряхивание). Порошок в коллекторе анализируют, как показано в Таблице 4.

Таблица 4

Характеристика/ Способ	Единицы	Коллектор
Влажность Карл Фишер	H ₂ O % вес.	4,8%
Размер частиц, Horiba Saga 700	MMD %<5 микрон	1,34мк 100%

	%<1,4 микрон	62%
	%<1,0 микрон	44%
Эффективность для введения дозы Прибор для сухого порошка	%±SD	73±2

Хотя представленное выше изобретение описано достаточно подробно с помощью иллюстраций и на примерах, надо отдавать ясный отчет, что определённые изменения и модификации могут быть предприняты в объеме прилагаемой формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения диспергируемых сухих порошков биологических макромолекулярных соединений, заключающийся в:

получении способной испаряться жидкой среды с заданной концентрацией макромолекулярного соединения и наполнителей;

распылении жидкой среды в условиях, выбранных с целью образования капель со средним размером, меньшим заданного максимума;

сушке капель в условиях, выбранных с целью образования диспергируемых частиц композиционного материала, содержащего биологические макромолекулярные соединения, при этом влажность указанных частиц выше заданного содержания влаги; и

улавливании частиц с высоким выходом.

2. Способ по пункту 1, отличающийся тем, что общее содержание твёрдых веществ в жидкой среде составляет менее 10% весовых.

3. Способ по пункту 2, отличающийся тем, что концентрации макромолекулярного соединения составляет от 1 % до 5% весовых.

4. Способ по пункту 1, отличающийся тем, что жидкая среда представляет собой водную среду.

5. Способ по пункту 1, отличающийся тем, что максимальный средний размер капель составляет 11мк.

6. Способ по пункту 5, отличающийся тем, что стадия распыления заключается в продувании жидкой среды и тока газа-распылителя через двухпоточное сопло с заданным соотношением массового расхода газ:жидкость.

7. Способ по пункту 6, отличающийся тем, что соотношение массового расхода газ:жидкость выше 5.

8. Способ по пункту 7, отличающийся тем, что жидкостное сопло имеет диаметр выходного отверстия в интервале от 0.015 дюйма (0.38мм) до 0.075 дюйма (1.9мм), а давление воздушного потока на выходе из сопла поддерживается выше 25 фунтов/дюйм² (172,37кПа).

9. Способ по пункту 1, отличающийся тем, что капли высыхают, образуя частицы, содержащие менее 10% весовых влаги.

10. Способ по пункту 9, отличающийся тем, что стадия сушки представляет собой продувку капель в токе горячего газа.

11. Способ по пункту 10, отличающийся тем, что капли продувают одновременно с потоком газа причем температура потока газа составляет на входе более 90°C.

12. Способ по пункту 11, отличающийся тем, что поток газа имеет на входе температуру выше 90°C, а на выходе выше 50°C.

13. Способ по пункту 1, отличающийся тем, что капли сушат в условиях, выбранных так, чтобы получить частицы со складчатостью, измеряемой с помощью воздухопроницаемости, превышающей 2.

14. Способ по пункту 1, отличающийся тем, что на стадии сушки получают порошок с содержанием, по меньшей мере, 90% массы частиц с размером в интервале от 0.4мк до 5мк, а на стадии улавливания частиц происходит практически полное отделение от газового потока частиц после стадии сушки.

15. Способ по пункту 14, отличающийся тем, что дополнительно включает упаковку порции отделяемых частиц в тару, при этом частицы перед упаковкой не сортируют по размеру.

16. Способ по пункту 15, отличающийся тем, что порцию упаковывают в тару для стандартной дозы.

17. Способ по пункту 1, отличающийся тем, что стадия улавливания частиц представляет собой пропускание практически всего газового потока через отделитель, который отделяет, по меньшей мере, около 90% весовых всех частиц размером более 1мк от указанного потока газа.

18. Способ по пункту 17, отличающийся тем, что отделитель представляет собой фильтр с металлокерамическим волокном.

19. Способ по пункту 17, отличающийся тем, что отделитель представляет собой рукавный фильтр, патронный фильтр или тканевый фильтр.

20. Способ по пункту 17, отличающийся тем, что отделитель представляет собой высокоэффективный циклонный уловитель.

21. Способ по пункту 1, отличающийся тем, что макромолекулярное соединение выбирается из списка макромолекулярных соединений, представленных в Таблице 1.

22. Композиция на основе макромолекулярного соединения, получаемая способом по пункту 1.

23. Диспергируемая композиция на основе макромолекулярного соединения для ингаляции в альвеолярные участки лёгких, отличающаяся тем, что она содержит частицы со средним размером ниже 5мк и складчатостью, измеряемой с помощью воздухопроницаемости, выше 2.

24. Диспергируемая композиция на основе макромолекулярного соединения по пункту 23, отличающаяся тем, что макромолекулярное соединение представляет собой белок, нуклеиновую кислоту или высокомолекулярный полисахарид.

25. Диспергируемая композиция на основе макромолекулярного соединения по пункту 24, отличающаяся тем, что макромолекулярное соединение представляет собой белок, выбранный из группы, состоящей из белков, представленных в Таблице 1.

26. Диспергируемая композиция на основе макромолекулярного соединения по пункту 25,

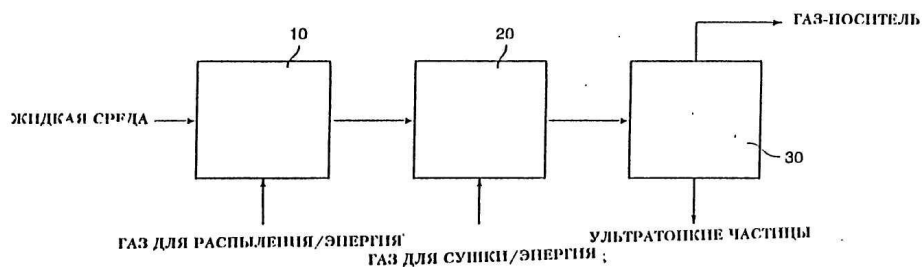
отличающаяся тем, что белок представляет собой инсулин.

27. Диспергируемая композиция на основе макромолекулярного соединения по пункту 23, отличающаяся тем, что частицы дополнительно содержат фармацевтический носитель.

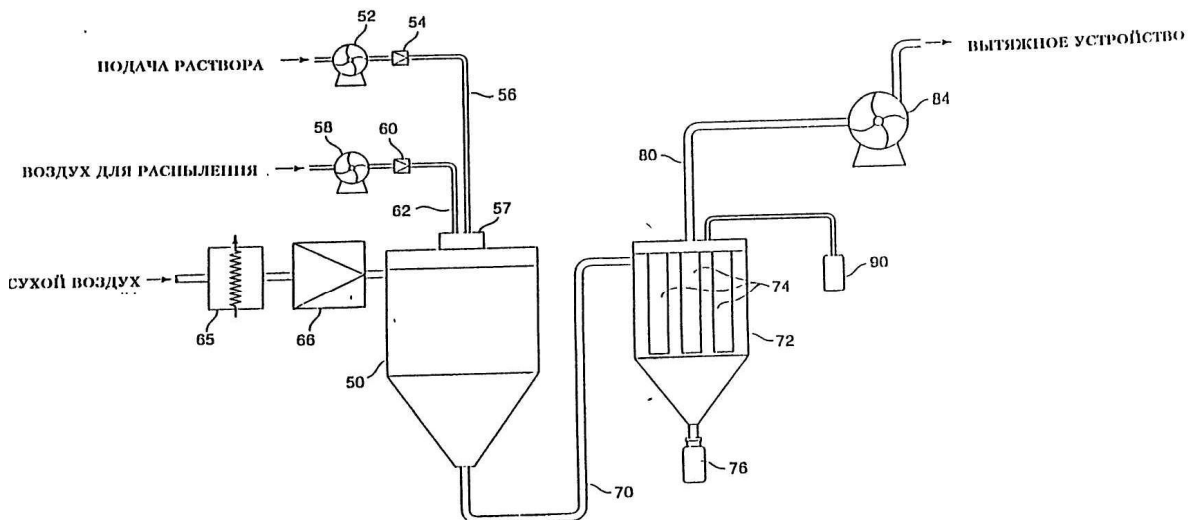
28. Диспергируемая композиция на основе макромолекулярного соединения по пункту 23, отличающаяся тем, что содержание влаги в частицах составляет менее 10% весовых.

29. Диспергируемая композиция на основе макромолекулярного соединения по пункту 23, отличающаяся тем, что в ней более 90% весовых составляют частицы с размером в интервале от 0.1мк до 7мк.

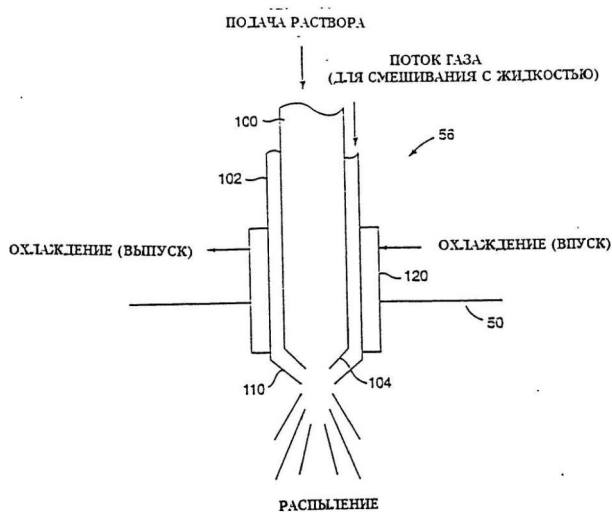
30. Стандартная доза макромолекулярного соединения, представляющая собой емкость с содержащейся в ней стандартной дозой композиции на основе макромолекулярного соединения по пункту 23.



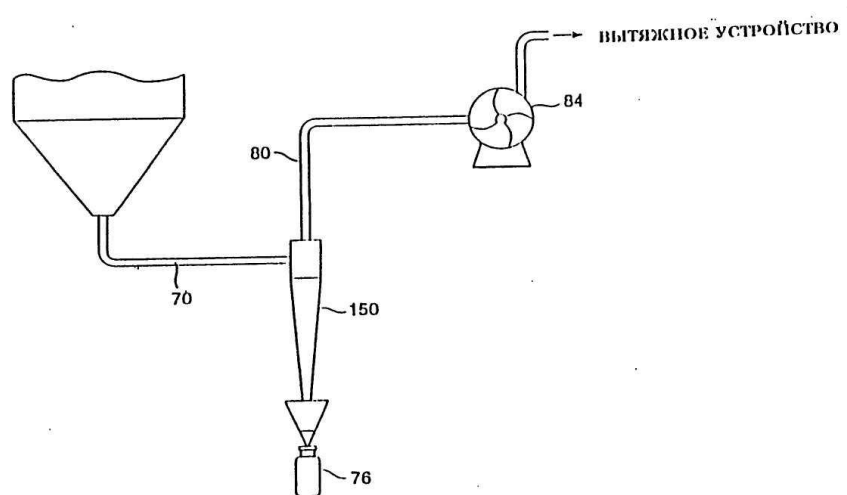
Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4