



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 61051

(13) C2

(51) 7 A61K9/14,9/72

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПОРОШОК ДЛЯ ВИКОРИСТАННЯ В ІНГАЛЯТОРІ ДЛЯ СУХОГО ПОРОШКУ (ВАРІАНТИ), СПОСІБ ЙОГО ОДЕРЖАННЯ (ВАРІАНТИ), ЧАСТИНКИ ДЛЯ ВИКОРИСТАННЯ В ПОРОШКУ (ВАРІАНТИ), СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ ТА ПРИСАДЖУВАЛЬНИЙ МАТЕРІАЛ

1

(21) 97084422
(22) 31 01 1996
(24) 17 11 2003
(86) PCT/GB96/00215, 31 01 1996
(31) 9501841 2
(32) 31 01 1995
(33) GB
(31) 9521937 4
(32) 26 10 1995
(33) GB
(46) 17 11 2003, Бюл. № 11, 2003 р
(72) Стеніфорт Джон Ніколас, GB
(73) ВЕКТУРА ЛІМІТЕД, GB
(56) WO 87/05213 A1 11 09 1987,
GB 2269992 A 02 03 1994,
WO 95/00127 A1 5 01 1995

(57) 1 Порошок для використання в інгаляторі для сухого порошку, який містить активні частинки та частинки-носії для перенесення активних частинок, причому порошок додатково містить присаджувальний матеріал на поверхні частинок-носіїв для сприяння вивільненню активних частинок з частинок-носіїв при введенні інгалятора в дію, причому порошок є таким, що активні частинки не схильні до вивільнення з частинок-носіїв перед введенням інгалятора у дію

2 Порошок за п 1, який відрізняється тим, що він містить не більше 5% мас присаджувального матеріалу від маси порошку

3 Порошок за п 2, який відрізняється тим, що він містить не більше 2% мас присаджувального матеріалу від маси порошку

4 Порошок за будь-яким з пп 1-3, який відрізняється тим, що в ньому частинки-носії містять один або більше кристалічних цукрів

5 Порошок за п 4, який відрізняється тим, що в ньому частинки-носії являють собою частинки лактози

6 Порошок за будь-яким з пп 1-5, який відрізняється тим, що в ньому в основному всі (за масою) частинки-носії мають діаметр, який знаходиться у діапазоні між 20 мкм та 1000 мкм

7 Порошок за будь-яким з пп 1-6, який відрізняється тим, що в ньому присаджувальний матеріал складається з фізіологічно прийнятного матеріалу

2

8 Порошок за будь-яким з пп 1-7, який відрізняється тим, що в ньому присаджувальний матеріал складається з однієї або більше сполук, вибраних з амінокислот та їх похідних і пептидів та поліпептидів, які мають молекулярну масу від 0,25 до 1000 кДа, та їх похідних

9 Порошок за п 8, який відрізняється тим, що в ньому присаджувальний матеріал містить амінокислоту

10 Порошок за п 9, який відрізняється тим, що в ньому присаджувальний матеріал складається в основному з лейцину

11 Порошок за пп 9 або 10, який відрізняється тим, що він містить не більше 4% мас присаджувального матеріалу від маси порошку

12 Порошок за п 11, який відрізняється тим, що він містить не більше 2% мас присаджувального матеріалу від маси порошку

13 Порошок за будь-яким з пп 9-12, який відрізняється тим, що в ньому присаджувальний матеріал представлений у формі частинок, причому присаджувальні частинки прикріплені до поверхонь частинок-носіїв

14 Порошок за будь-яким з пп 1-10, який відрізняється тим, що в ньому присаджувальний матеріал містить один або більше водорозчинних матеріалів

15 Порошок за п 14, який відрізняється тим, що в ньому присаджувальний матеріал містить фосфоліпід або його похідне

16 Порошок за п 15, який відрізняється тим, що в ньому присаджувальний матеріал містить лецитин сої

17 Порошок за будь-яким з пп 1-16, який відрізняється тим, що в ньому присаджувальний матеріал містить або складається з одного або більше поверхнево-активних матеріалів

18 Порошок за будь-яким з пп 1-17, який відрізняється тим, що в ньому присаджувальний матеріал містить стеарат магнію

19 Порошок за будь-яким з пп 1-18, який відрізняється тим, що в ньому присаджувальний матеріал являє собою антиадгезивний матеріал

20 Порошок за будь-яким з пп 1-19, який відрізняється тим, що в ньому присаджувальний матеріал являє собою антифрикційний агент

(13) C2

(11) 61051

(19) UA

21 Порошок за будь-яким з пп 1-20, який **відрізняється** тим, що в ньому присаджувальний матеріал містить біполярні іони

22 Порошок за п 21, який **відрізняється** тим, що в ньому присаджувальний матеріал складається із цвіттер-іонів

23 Порошок за будь-яким з пп 1-22, який **відрізняється** тим, що в ньому присаджувальний матеріал має форму частинок, причому присаджувальні частинки прикріплені до поверхонь частинок-носіїв

24 Порошок за п 23, який **відрізняється** тим, що в ньому принаймні 95% мас присаджувальних частинок мають діаметр, менший за 100 мкм

25 Порошок за п 23, який **відрізняється** тим, що в ньому переважаючий середній діаметр присаджувальних частинок становить не більше ніж приблизно 10 мкм

26 Порошок за будь-яким з пп 1-25, який **відрізняється** тим, що він складається з не менше ніж 0,1% мас присаджувальних частинок від маси частинок-носіїв

27 Порошок за будь-яким з пп 1-26, який **відрізняється** тим, що в ньому присаджувальний матеріал утворює переривчасте покриття на поверхнях частинок-носіїв

28 Порошок за п 27, який **відрізняється** тим, що в ньому присаджувальний матеріал при формуванні переривчастого покриття на поверхні частинок-носіїв насичує поверхню частинок-носіїв

29 Порошок за будь-яким з пп 1-28, який **відрізняється** тим, що в ньому переважаючий середній діаметр активних частинок складає не більше ніж 10 мкм

30 Порошок за будь-яким з пп 6-29, який **відрізняється** тим, що в ньому активні частинки містять β_2 -агоніст

31 Порошок за п 30, який **відрізняється** тим, що в ньому активні частинки містять сальбутамол, сіл сальбутамолу або їх комбінацію

32 Порошок за будь-яким з пп 1-31, який **відрізняється** тим, що в ньому активні частинки містять бекламетазону дипропіонат

33 Частинки для використання у порошку за будь-яким з пп 1-32, які містять частинки-носії першого складу та розміру, що придатний для використання в інгаляторі для сухого порошку, та присаджувальний матеріал другого складу, причому принаймні деяка кількість присаджувального матеріалу прикріплена до поверхонь частинок-носіїв

34 Спосіб одержання частинок за п 33, в якому частинки-носії, які мають розмір, придатний для використання в інгаляторах для сухого порошку, змішують з присаджувальним матеріалом, причому присаджувальний матеріал прикріплюється до поверхонь частинок-носіїв

35 Спосіб за п 34, який **відрізняється** тим, що в ньому додатково із зразка частинок-носіїв вибирають частинки-носії переважаючого діапазону розмірів перед стадією змішування

36 Спосіб за пп 34 або 35, який **відрізняється** тим, що в ньому присаджувальний матеріал має форму частинок, коли його змішують із частинками-носіями

37 Спосіб за п 36, який **відрізняється** тим, що в ньому додатково із зразка присаджувальних частинок вибирають присаджувальні частинки переважаючого діапазону розмірів перед стадією змішування

38 Спосіб за пп 34 або 35, який **відрізняється** тим, що присаджувальний матеріал додають у формі рідини, розчину або суспензії

39 Спосіб за будь-яким з пп 34-38, який **відрізняється** тим, що в ньому присаджувальний матеріал та частинки-носії змішують протягом від 0,1 до 0,5 години

40 Спосіб за будь-яким з пп 34-39, який **відрізняється** тим, що в ньому частинки-носії змішують з присаджувальним матеріалом за допомогою барабанного змішувача

41 Спосіб за будь-яким з пп 34-40, який **відрізняється** тим, що в ньому додатково обробляють частинки-носії і видаляють дрібні зерна з поверхонь частинок-носіїв, в основному, без зміни розміру частинок-носіїв під час обробки

42 Спосіб за п 41, який **відрізняється** тим, що в ньому стадію змішування здійснюють перед стадією обробки

43 Спосіб за пп 41 або 42, який **відрізняється** тим, що в ньому багато з дрібних зерен знову прикріплюються до поверхонь частинок-носіїв

44 Спосіб за будь-яким з пп 41-43, який **відрізняється** тим, що в ньому стадія обробки являє собою стадію вальцювання

45 Спосіб за п 44, який **відрізняється** тим, що в ньому вальцювання здійснюють в кульковому млині

46 Спосіб за п 45, який **відрізняється** тим, що в ньому частинки вальцюють з використанням пластикових кульок

47 Спосіб за п 44, який **відрізняється** тим, що в ньому оброблення здійснюють у млині з рециркулюючою рідиною низької енергії

48 Спосіб за будь-яким з пп 45-47, який **відрізняється** тим, що в ньому частинки вальцюють протягом приблизно від 0,25 години до 6 годин

49 Спосіб одержання порошку для використання в інгаляторах для сухого порошку, в якому

(а) змішують частинки-носії з розміром, придатним для використання в інгаляторах для сухого порошку, з присаджувальним матеріалом таким чином, що останній прикріплюється до поверхонь частинок-носіїв,

(б) обробляють частинки-носії для видалення дрібних зерен з поверхонь частинок-носіїв в основному без зміни розміру частинок-носіїв під час обробки, і

(с) змішують оброблені частинки з активними частинками таким чином, що останні прилипають до поверхонь частинок-носіїв та/або присаджувального матеріалу

50 Спосіб одержання порошку для використання в інгаляторах для сухого порошку, в якому одержують частинки згідно зі способом за будь-яким з пп 34-48 та змішують частинки з активними частинками таким чином, що активні частинки прилипають до поверхонь частинок-носіїв та/або присаджувального матеріалу

51 Частинки для використання в інгаляторі для сухого порошку, які відрізняються тим, що вони одержані способом за будь-яким з пп 34-48

52 Порошок для використання в інгаляторі для сухого порошку, який відрізняється тим, що він одержаний способом згідно з будь-яким з пп 49 або 50

53 Застосування фізіологічно-активних речовин, вибраних з групи, що складається з амінокислоти або її похідних, фосфоліпиду або його похідного, жирної кислоти у твердому стані, такої як пуринова кислота або пальмїтинова кислота, або стеаринова кислота, або ерукова кислота, або бегенова кислота, або їх похідних, природного або синтети-

чного легеневого сурфактанта, такого як стеарат магнію або натрій стеарил фумарату, або натрій стеарил лактату, або фосфатидилхоліні, або фосфатидилгліцерини, тригліцериду та естеру цукру як присаджувального матеріалу, прикріпленого до поверхонь частинок-носіїв для перенесення активних частинок у порошок для використання в інгаляторі для сухого порошку, для сприяння вивільненню активних частинок з поверхонь частинок-носіїв під час інгаляції, причому порошок є таким, що активні частинки не схильні вивільнятися з частинок-носіїв перед введенням інгалятора в дую

Цей винахід має відношення до частинок-носіїв для використання в інгаляторах для сухого порошку. Більш конкретно, цей винахід стосується способу одержання таких частинок, сухих порошоків, які містять ці частинки, та самих частинок.

Інгалятори являють собою добре відомі пристрої для введення фармацевтичних продуктів у дихальні шляхи за допомогою інгаляції. Інгалятори широко використовуються, зокрема, при лікуванні захворювань дихальних шляхів.

На сьогодні існує ряд типів інгаляторів. Типом інгалятора, який найбільш широко застосовується, є аерозольний інгалятор з відміреною дозою (ІВД), в якому використовується газ - витискувач для виштовхування дрібних крапель, які містять фармацевтичний продукт, у дихальні шляхи.

Ці пристрої мають недоліки, оскільки забруднюють навколишнє середовище, тому що в них часто використовуються гази-витискувачі CFC, та в клінічному плані, пов'язаному з інгаляційними характеристиками пристроїв.

Пристрій, що є альтернативним до ІВД, являє собою інгалятор для сухого порошку. Доставка частинок сухого порошку фармацевтичного продукту в дихальні шляхи становить певні проблеми. Потрібно, щоб інгалятор доставляв максимально можливу кількість активних частинок, які спрямовуються в легень, причому значну їх частину - до нижніх відділків легень, найбільш бажано, при низьких інгаляційних можливостях, якими обмежені деякі пацієнти, особливо ті, що страждають на астму. Однак, було встановлено, що в разі використання інгаляторів сухого порошку, які існують на даний час, в багатьох випадках тільки 10% активних частинок, що залишають пристрій під час інгаляції, осідають в нижніх відділках легень. Більш ефективні інгалятори для сухого порошку мали б клінічні переваги.

Тип інгалятора сухого порошку, який використовується при лікуванні, має істотне значення для ефективності доставки активних частинок в дихальні шляхи в діапазоні умов повітряного потоку, що його створює інгалятор. Фізичні властивості активних частинок, які використовуються, також впливають як на ефективність, так і на відтвореність доставки ефективних частинок на ділянку їх осідання в дихальних шляхах.

Після виходу з інгаляторного пристрою активні частинки повинні створювати фізично та хімічно стійкий аерокопід, який залишається в суспензії доти, доки він досягне провідних бронхіол або ще більш дрібних розгалужень легеневого дерева або іншої ділянки всмоктування, найбільш бажано, у нижніх відділках легень. Досягнувши ділянки всмоктування, активна частинка має бути здібна ефективно вбиратися слизовою оболонкою легень при відсутності видихання активних частинок з ділянки всмоктування.

Дуже важливим є розмір активних частинок. Для ефективної доставки активних частинок глибоко в легень активні частки мають бути дрібними, з еквівалентним аеродинамічним діаметром, в основному, в діапазоні від 0,1 до 5мкм, приблизно сферичними та монодиспергованими в дихальних шляхах.

Однак, дрібні частинки є термодинамічно нестійкими внаслідок того, що мають велике відношення площі поверхні до об'єму, яке забезпечує значний надлишок поверхневої вільної енергії та сприяє утворенню агломератів частинок. В інгаляторі агломерація дрібних частинок та прилипання частинок до стінок інгалятора становлять проблеми, які призводять до того, що активні частинки залишають інгалятор у вигляді крупних агломератів або не здатні покинути інгалятор і залишаються приліпленими до його внутрішньої поверхні.

Невизначеність у ступені агломерації частинок в інтервалі між кожними використаннями інгалятора, а також між окремими інгаляторами та різними партіями частинок призводить до незадовільної відтворюваності доз. Було встановлено, що порошки є відтворювано текучими і тому такими, які можна надійно видаляти з інгаляторного пристрою, коли частинки мають діаметр більше, ніж 90мкм.

Зважаючи на це, для отримання найбільш ефективного аерозолі сухого порошку частинки, доки вони знаходяться в інгаляторі, мають бути крупними, але дрібними, коли вони потрапляють у дихальні шляхи.

При спробах досягти цієї ситуації один тип сухого порошку може містити частинки-носії, до яких приліплюються дрібні активні частинки, доки вони знаходяться в інгаляторі, але які диспергуються з

поверхні частинок-носіїв під час інгаляції в дихальні шляхи для отримання дрібної суспензії

Частинки-носії часто становлять собою великі частинки, що мають діаметр більше, ніж 90 мкм, для отримання задовільних властивостей текучості, як це було вказано вище. Дрібні частинки, що мають діаметр менше 10 мкм, можуть осідати на стінках пристрою подачі та мають незадовільні характеристики текучості та виносу, що призводить до незадовільної однорідності дози.

Зростаюча ефективність повторної дисперсії дрібних активних частинок із агломератів або з поверхні частинок-носіїв під час інгаляції розцінюється як вирішальний етап у покращенні ефективності інгаляторів для сухого порошку.

Відомо, що важливою є якість поверхні частинок-носіїв. Форма та структура частинок-носіїв мають бути такими, щоб забезпечити достатню силу адгезії для утримання активних частинок на поверхні частинок-носіїв під час продукування сухого порошку та у пристроях подачі перед використанням, але ця сила адгезії має бути досить низькою, щоб забезпечити можливість дисперсії активних часток у дихальних шляхах.

Для зниження сили адгезії між частинками-носіями та активними частинками було запропоновано додавати потрібний компонент. Зокрема, при використанні частинок-носіїв лактози та активних частинок салбутамолу було запропоновано додавати частинки стеарату магнію або Aerosil 200 (торгівельна назва Degussa колоїдної форми двоокису кремнію) у кількості 1,5% мас від маси часток-носіїв до суміші лактози-салбутамолу.

Однак, на основі цієї пропозиції було зроблено висновок, що хоча адгезія між частинками-носіями та активними частинками була знижена внаслідок присутності частинок присадки, додавання частинок присадки було небажаним.

Метою винаходу є створення способу одержання частинок-носіїв та порошку для використання в інгаляторах для сухого порошку та одержання частинок-носіїв і порошку, який зменшує вказані вище проблеми.

Нами було виявлено, що у протилежності з відомим рівнем техніки наявність частинок присадки, які прикріплені до поверхні частинок-носіїв для сприяння визволенню активних частинок з частинок-носіїв, має переваги при умові, що частинки-носії додаються у такій кількості, що активні частинки не відокремлюються від поверхні частинок-носіїв під час продукування сухого порошку та у пристрої подачі перед використанням. Крім того, нами виявлено, що необхідна кількість частинок присадки вдвоє мала, додання великої їх кількості не дає додаткової переваги під час інгаляції, але вона несприятливо впливає на можливість обробляти суміш. Потрібна кількість часток присадки варіюється у відповідності зі складом частинок - в тому разі, коли частинками присадки є стеарат магнію (матеріал, який може бути використаний, але не є найбільш бажаним), ми виявили, що кількість 1,5% мас від загальної маси порошку є значно великою та обумовлює передчасне відокремлення активних частинок з частинок-носіїв. Ми вважаємо, що таке міркування має відношення до випадку використання Aerosil 200.

Даний винахід пропонує порошок для використання в інгаляторі для сухого порошку, причому порошок містить активні частинки та частинки-носії для транспортування активних частинок, причому порошок додатково містить присаджувальний матеріал на поверхні частинок-носіїв, що сприяє звільненню активних частинок з частинок-носіїв при введенні інгалятора в дію (під час інгаляції), причому порошок є таким, що активні частинки не схильні до відокремлення від частинок-носіїв перед введенням інгалятора в дію.

Під "введенням інгалятора в дію" ми розуміємо процес, під час якого доза порошку залишає своє положення спокою в інгаляторі під впливом користувача, який проводить інгаляцію. Цей етап відбувається після того, як порошок був загружений в інгалятор, готовий до використання.

В цьому описі ми наводимо багато прикладів порошоків, для яких кількість присаджувального матеріалу настільки мала, що активні частинки не схильні до вивільнення з частинок-носіїв перед введенням інгалятора в дію, але вивільняються під час використання інгалятора.

Бажано випробувати, схильні чи ні активні частинки до вивільнення з частинок-носіїв, причому тест може проводитись перед введенням інгалятора в дію. Придатний тест викладено в кінці даного опису, порошок, поствибраційна однорідність якого, що її вимірено у вигляді відсоткового коефіцієнта варіації, становить після проведення описаного випробування приблизно менше 5%, може розцінюватись як прийнятний. В прикладі винаходу, який наведено далі, коефіцієнт становить приблизно 2%, що дуже задовільно, тоді як у прикладі, також наведеному далі, в якому використано 1,5% мас стеарату магнію, коефіцієнт становить приблизно 15%, що неприйнятно.

Поверхня частки-носія звичайно не є рівною, вона має на своїй поверхні виступи та тріщини. Вважають звичайно, що ділянка виступу або тріщини становить зону високої поверхневої енергії. Активні частинки переважно притягуються та найбільш міцно приліплюються саме до цих ділянок високої енергії, що обумовлює нерівномірне та знижене осідання активних частинок на поверхні частинок-носіїв. Якщо активна частка прилипає до ділянки високої енергії, вона піддається дії більшої сили зчеплення, ніж частинка на ділянці більш низької енергії на поверхні частинки-носія, тому вона менш вірогідно буде здатна покинути поверхню частинки-носія при введенні в дію інгалятора та бути диспергованою в дихальних шляхах. Тому було б великою перевагою, якби можна було зменшити кількість таких ділянок високої енергії, які доступні для активних частинок.

Присаджувальний матеріал притягується та прилипає до ділянок високої енергії на поверхні частинок-носіїв. При введенні активних частинок велика кількість ділянок високої енергії виявляється зайнятою, і тому активні частинки займають ділянки з нижчою енергією на поверхні частинок-носіїв. В результаті це призводить до більш легкого та більш ефективного визволення активних частинок у потоці повітря, який створюється під час інгаляції, що забезпечує таким чином осідання активних частинок в легенях.

Однак, як вже зауважувалося вище, було встановлено, що додавання більшої кількості присаджувального матеріалу, ніж необхідна мінімальна кількість, несприятливо впливає на здібність обробляти суміш під час її промислового виробництва.

Сприятливим при цьому є також і те, що якомога менше присаджувального матеріалу має досягати легень при інгаляції порошку. Хоча найбільш сприятливим присаджувальним матеріалом буде матеріал, безпечний для його вдихання в легені, проте більш бажано, щоб тільки дуже невелика частина присаджувального матеріалу досягала легенів, та зокрема, нижніх ділянок легенів. Міркування, які доречні при виборі присаджувального матеріалу та інших характеристик порошку, відрізняються від міркувань при виборі третього компонента, що додається до носія та активного матеріалу, з деяких інших причин, наприклад, для поліпшення всмоктування активного матеріалу в легенях, в цьому разі, звичайно, було б сприятливішим, щоб якомога більше активного матеріалу досягало легенів.

В даному випадку, як це було вказано вище, існує оптимальна кількість присаджувального матеріалу, причому ця кількість буде залежати від хімічного складу та інших властивостей присаджувального матеріалу. Проте вважається, що для більшості присадок кількість присаджувального матеріалу в порошку має бути не більше, ніж 10%мас, переважно, не більше, ніж 5%мас, більш переважно, не більше 4%мас, а для більшості матеріалів вона має бути не більше, ніж 2%мас або ще менше від маси порошку. В деяких прикладах, що їх наведено далі, ця кількість становить приблизно 1%мас.

Переважно присаджувальний матеріал являє собою матеріал проти прилипання та буде мати тенденцію зменшувати зчеплення між активними частинками та частинками-носіями.

Переважно присаджувальний матеріал являє собою антифрикційний агент (глянцувач) та забезпечує кращий потік порошку в інгаляторі для сухого порошку, що призведе до кращої відтворюваності дози з інгалятора.

Коли згадується матеріал проти прилипання (антиадгезив) або антифрикційний агент, посилення робиться для включення тих матеріалів, які будуть мати тенденцію зменшити зчеплення між активними частинками та частинками-носіями або які будуть мати тенденцію до поліпшення потоку порошку в інгаляторі, навіть при тому, що вони можуть звичайно не бути вказаними як матеріал проти прилипання або антифрикційний агент. Наприклад, лейцин становить матеріал проти прилипання, як це визначено в даному описі, та розцінюється, в цілому, як матеріал проти прилипання, але лейцин також є матеріалом проти прилипання, як це визначено тут, навіть хоча взагалі він не вважається матеріалом проти прилипання, тому що він буде мати тенденцію до зменшення зчеплення між активними частками та частинками-носіями. Частинки-носії можуть складатися з будь-якого фармацевтичного матеріалу або комбінації матеріалів, яка прийнятна для інгаляції. Переважно, частинки-носії складаються з одного або більше кристалічних цукрів, частинки-носії можуть

складатися також із одного або більше цукрових спиртів або поліолів. Переважно, частинки-носії становлять собою частинки лактози.

Переважно, в цілому всі (мас) частинки-носії мають діаметр, розмір якого лежить в діапазоні від 20мкм до 1000мкм, найбільш переважно, від 50мкм до 1000мкм. Переважно, діаметр в цілому всіх (маси) частинок-носіїв менше, ніж 355мкм та знаходиться у діапазоні між 20мкм та 250мкм. Переважно, щонайменше 90%мас частинок-носіїв мають величину діаметра від 60мкм до 180мкм. Відносно більша величина діаметра частинок-носіїв поліпшує можливість для інших, менших часток бути прикріпленими до поверхні частинок-носіїв та забезпечити гарні характеристики текучості та виведення, а також поліпшене вивільнення активних частинок в дихальні шляхи для збільшення осадження активних частинок в нижніх ділянках легенів.

Буде зрозуміло, що в усьому даному описі вказана величина діаметру частинок - це аеродинамічний діаметр.

Переважно, присаджувальний матеріал складається з фізіологічно прийнятного матеріалу. Як вже було вказано вище, найбільш бажано, щоб тільки невелика кількість присаджувального матеріалу досягала нижніх ділянок легенів, а також дуже бажано, щоб присаджувальний матеріал був таким матеріалом, що його можна безпечно вдихати в нижні відділки легенів, де він може всмоктуватися у потік крові. Особливо важливо, щоб присаджувальний матеріал мав форму частинок.

Присаджувальний матеріал може містити комбінацію, що складається з одного або більше матеріалів.

Треба розуміти, що хімічний склад присаджувального матеріалу має винятково велике значення.

Переважно, присаджувальний матеріал становить собою речовину тваринного або рослинного походження, яка природно зустрічається.

Переважно, присаджувальний матеріал містить одну або більше сполук, які вибрані з амінокислот та їх похідних, а також пептидів і поліпептидів, які мають молекулярну масу від 0,25 до 1000кДа, та їх похідних. Амінокислоти, пептиди або поліпептиди та їх похідні є водночас і фізіологічно прийнятними, і такими, що дають прийнятне вивільнення активних частинок під час інгаляції.

Особливо бажано включати до присаджувального матеріалу амінокислоту. Було встановлено, що, входячи в невеликі кількості до складу порошків у ролі присаджувального матеріалу, амінокислоти дають фракцію активних матеріалів, яка добре вдихається, має низьке розділення порошку, а також дуже низький перенос амінокислот до нижніх ділянок легенів. Відносно лейцина, амінокислоти, яка найбільш бажана, встановлено, що, наприклад, при середній дозі порошку тільки близько 10мкг лейцина досягне нижніх ділянок легенів. Присаджувальний матеріал може містити одну або більше з такої групи амінокислот: лейцин, ізолейцин, лізин, валін, метіонін, фенілаланін. Присадка може бути сіллю або похідним амінокислоти, наприклад, аспартамом або ацесульфамом К. Переважно, частинки матеріалу присадки складаються

ся, в основному, з лейцина, переважно L-лейцина. Як вже було вказано вище, встановлено, що лейцин дає особливо ефективне вивільнення активних частинок під час інгаляції. Хоча в експериментах, що описані далі, використовується L-форма амінокислот, D- та DL-форми також можуть бути тут використані.

Присаджувальний матеріал може включати в себе одну або більше водорозчинних речовин. Це сприяє всмоктуванню речовини організмом, якщо присадка досягне нижніх відділків легенів. Присаджувальний матеріал ще може включати біполярні іони, які можуть складатися з цвіттер-іонів.

Як альтернатива, присаджувальний матеріал може включати в себе частинки фосфоліпиду або його похідного. Було встановлено, що лецитин є дуже задовільною речовиною для присаджувального матеріалу.

Присаджувальний матеріал може включати в себе або складатися з одного або більше поверхнево-активного матеріалу, зокрема, матеріалів, які є поверхнево-активними у твердому стані, які можуть бути водорозчинними, наприклад, лецитин, зокрема, лецитин солі, або ж, в основному, нерозчинними у воді, наприклад, жирні кислоти у твердому стані, такі, як пуринова кислота, пальмітинова кислота, стеаринова кислота, ерукова кислота, бегенова кислота або їх похідні (такі, як ефіри та солі). Особливими прикладами таких матеріалів є стеарат магнію, натрій стеарил фумарат, натрій стеарин, лактилат, фосфатидилхоліни, фосфатидилгліцерини та інші приклади природних та синтетичних легеневиких сурфактантів, ліпсомальні композиції, лауринова кислота та її солі, наприклад, натрій лаурил сульфат, магній лаурил сульфат, тригліцериди, такі як Dynsan 118 та Cutina HR, а також ефіри цукрів у цілому.

Інші можливі присаджувальні матеріали містять тальк, двоокис титану, двоокис алюмінію, двоокис кремнію та крохмаль.

Як було вказано вище, найбільш важливо, щоб присаджувальний матеріал додавався у невеликій кількості. Наприклад, стеарат магнію має високу поверхневу активність і тому його треба додавати в особливо невеликій кількості, з другого боку, фосфатидилхоліни та фосфатидилгліцерини є менш активними і можуть з користю додаватися у великій кількості відносно лейцину, який є ще менш активним, додавання 2%мас лейцину від маси порошку дає задовільні результати відносно фракції активних частинок, яку вдихають, низького розділення та невеликої кількості лейцину, яка досягає нижніх відділків легенів, додавання більшої кількості не поліпшує показників, зокрема не поліпшує суттєво фракцію, яку вдихають, і тому навіть при наявності 6% лейцину досягається прийнятний результат, що не є бажаним, оскільки це призводить в результаті до зростання кількості присаджувального матеріалу, що потрапляє в організм та несприятливо впливає на якості переробки суміші.

Присаджувальний матеріал часто додається в формі часток, але він може додаватися в рідкій або твердій формі. Для деяких матеріалів, особливо, коли нелегко сформувати частинки матеріалу, або коли частинки мають бути особливо дріб-

ними, може бути більш прийнятним додавання матеріалу в рідкій формі, наприклад, у вигляді суспензії або розчину. Однак навіть тоді присаджувальний матеріал кінцевого порошку може бути у вигляді частинок.

Проте, альтернативною можливістю, яка знаходиться в межах діапазону цього винаходу, є використання присаджувального матеріалу, який залишається рідким навіть в кінцевому матеріалі, в основному, у вигляді частинок, який ще може бути описаний, як "сухий порошок".

В деяких випадках поліпшені клінічні результати будуть* отримані, якщо присаджувальний матеріал не знаходиться у формі частинок. Зокрема, менш вірогідно, що присаджувальний матеріал поліпшить поверхню частинок-носіїв і буде перенесений в нижні ділянки легенів.

Коли присаджувальний матеріал кінцевого порошку постає у вигляді частинок, суттєве значення може мати природа частинок. Частинки присадки можуть мати несферичну форму. В прикладах з 1 по 3 присаджувальні частинки являють собою частинки, подібні до пластівців. Альтернативно, присаджувальні частинки можуть бути кутастими, наприклад, мати призматичну форму, або бути деревовидними за формою. Присаджувальні частинки, що мають несферичну форму, можливо буде легше усувати з поверхні частинок-носіїв, ніж сферичні, не кутасті за формою, та частинки, подібні до пластівців, можуть забезпечити поліпшену поверхневу взаємодію та дію, яка забезпечує ковзання між частинками-носіями.

Площа поверхні присаджувальних частинок присаджувального матеріалу також вважається важливою. Площа поверхні присаджувальних частинок, виміряна за допомогою методик абсорбції газів, складає переважно принаймні $5\text{ м}^2/\text{г}$. В багатьох випадках встановлено, що найкращим є присаджувальний матеріал, який містить дрібні частинки, подібні до пластівців.

Переважно, принаймні 95%мас частинок присаджувального матеріалу мають діаметр менше, ніж 150мкм, більш бажано, щоб він був менше 100мкм, найкраще - менше 50мкм. Найкраще, коли переважний середній діаметр присаджувальних частинок становить не більш, ніж приблизно 10мкм. Частинки присаджувального матеріалу, найкраще, мають переважний середній діаметр частинок-носіїв та звичайно будуть мати переважний середній діаметр, який становить приблизно від десятих до сотих від діаметра частинок-носіїв. Діаметр частинок може бути розраховано за допомогою лазерної дифракції або за допомогою якогось іншого способу, який дозволяє визначити аеродинамічний діаметр частинок.

Співвідношення, в якому змішуються частинки-носії, присаджувальний матеріал та активні частинки, звичайно буде залежати від типу використовуваного пристрою інгалятора, типу активних частинок і необхідної дози. Як було зазначено вище, кількість присаджувального матеріалу має особливе значення. Переважно, кількість присаджувального матеріалу знаходиться в діапазоні від 0,1 до 10% від маси частинок-носіїв. Для наведених нижче прикладів порошок у переважній кількості складається з не менш, ніж 0,1%мас приса-

джувального матеріалу від маси частинок-носіїв, та порошок переважно складається, принаймні, з 0,1% мас активних частинок від маси порошку. Крім того, частинки-носії переважно присутні у кількості принаймні 90%, ще краще, коли ця кількість становить принаймні 95% мас від маси порошку.

Звичайні обрахунки ступеню поверхневого покриття частинок-носіїв присаджувальним матеріалом свідчать, що для найбільш бажаних частинок-носіїв та найбільш бажаних присаджувальних матеріалів, змішаних у їх найбільш бажаних кількостях, кількість присаджувального матеріалу є значно більшою, ніж це необхідно для забезпечення одношарового покриття частинок-носіїв. Наприклад, у випадку, що описаний нижче у прикладі 1, розрахунки показують, що невелика доля мас відсотка лейцину достатня для забезпечення одношарового покриття, тоді як використовується 1% мас лейцину. Крім того, встановлено, що навіть при 1% лейцину немає "покриття" частинок-носіїв у тому розумінні, у якому цей термін звичайно використовується в даній галузі техніки, а саме, для позначення постійної оболонки навколо частинок-носіїв, скоріше огляд частинок-носіїв під електронним мікроскопом показує, що більша частина поверхні кожної частинки лактози залишається відкритою, причому частинки лейцину покривають тільки обмежені ділянки кожної частинки лактози та утворюють переривчасте покриття на кожній частинці лактози. Вважається, що наявність такого переривчастого покриття, на противагу "покриттю", становить важливу та найбільш переважну характеристику даного винаходу.

Переважно, присаджувальний матеріал, незважаючи на те, що він забезпечує тільки переривчасте покриття частинок-носіїв, насичує поверхні частинок-носіїв, причому при використанні більшої кількості присаджувального матеріалу, в цілому буде досягнуто таке ж саме покриття частинок-носіїв. Якщо присаджувальний матеріал в кінцевому порошок представлений у формі частинок, деякі з присаджувальних частинок або окремо, або у вигляді агломератів, можуть діяти як носії активних частинок та можуть бути окремо від або можуть відділятися від поверхні частинок-носіїв з прикріпленими до їх поверхні активними частинками. Розміри комбінованих активних частинок та присаджувальних частинок можуть ще бути в межах оптимальних величин для задовільного осадження у нижніх відділках легенів. Вважається, що активні частинки, які прилипають до присаджувальних частинок на частинках-носіях, можуть у деяких випадках переважно вивільнятися з поверхні частинок-носіїв і після цього осаджуватися у нижніх відділках легенів без присаджувальних частинок.

Переважно, найпоширеніший середній діаметр активних частинок складає не більше 10 мкм, бажано, не більше 5 мкм. Тому частки дають задовільну суспензію при повторному диспергуванні з частинками-носіями і транспортуються глибоко у дихальні шляхи. Коли активні частинки не є сферичними, діаметр частинок може бути розрахований за допомогою лазерної дифракції або іншим способом, з допомогою якого можна визначити

аеродинамічний діаметр частинок.

Активний матеріал, відповідно до цього опису, становить собою матеріал з одного або суміші фармацевтичних продуктів. Треба розуміти, що термін "активний матеріал" включає матеріал, який є біологічно активним, тобто він здатний збільшувати або зменшувати швидкість процесу у біологічному середовищі. Фармацевтичні продукти включають ті продукти, які звичайно вводяться перорально з допомогою інгаляції для лікування захворювання, такого, як респіраторне захворювання, наприклад, β -агоністи, сальбутамол та його солі, сальметерол та його солі. Інші фармацевтичні продукти, які можуть вводитися з допомогою інгалятора для сухого порошку, включають пептиди та поліпептиди, такі, як ДНКаз, лейкотрієни та інсулін.

Активні частинки можуть включати β_2 -агоніст, який може бути тербуталіном, сіллю тербуталіну, наприклад, тербуталін сульфатом, або їх комбінацією, або може бути сальбутамолом, сіллю сальбутамолу або їх комбінацією. Сальбутамол та його солі широко використовуються при лікуванні респіраторних захворювань. Активні частинки можуть бути частками сальбутамолу сульфату. Активні частинки можуть бути частинками іпратропію броміду.

Активні частинки можуть містити стероїд, який може бути бекламетазоном дипропіонатом або може бути Флутиказоном.

Активна складова частина може включати кромон, який може бути кромоглікатом натрію або недокромілом. Активна складова частина може включати антагоніст рецептора лейкотрієну.

Активна складова частина може включати вуглевод, наприклад, гепарин.

У відповідності з винаходом, пропонуються частинки для їх використання в порошок, як описано вище, причому частинки містять частинки-носії першої композиції і розміру, який придатним для використання в інгаляторі для сухого порошку, і присаджувальний матеріал другої композиції, причому присаджувальний матеріал прикріплений до поверхні частинок-носіїв.

У загальному аспекті, винахід також становить порошок для використання в інгаляторі для сухого порошку, причому порошок містить активні частинки та частинки-носії для перенесення активних частинок, у якому порошок додатково містить присаджувальний матеріал, який прикріплено до поверхні частинок-носіїв для стимуляції вивільнення активних частинок з частинок-носіїв.

У відповідності з винаходом також пропонується спосіб отримання частинок, які придатні для використання у якості частинок в інгаляторах для сухого порошку причому спосіб включає етап змішування частинок-носіїв такого розміру, який придатний для використання в інгаляторах для сухого порошку, з присаджувальним матеріалом, який прикріплюється до поверхні частинок-носіїв.

Активний матеріал, який може бути в рідкій формі або може містити присаджувальні частинки або агломерати присаджувальних частинок, може бути введений у зразок частинок-носіїв, який обробляють, як то було викладено вище, та складають суміш таким чином, що присаджувальний ма-

теріал прикріплюється до поверхні частинок-носіїв.

Як вже було вказано вище, точне співвідношення, в якому змішуються частинки-носії та присаджувальні частинки, буде, звичайно, залежати від типу пристрою та типу використовуваних активних частинок. Так само, як це вказано вище, особливо важливою є пропорція присаджувального матеріалу в порошок.

Розмір частинок-носіїв є важливим фактором у забезпеченні ефективності інгалятора та вибирається переважно оптимальним або майже оптимальним діапазоном розміру частинок. Тому спосіб переважно включає додатково етап вибору із зразка частинок-носіїв найбільш бажаного діапазону розмірів частинок-носіїв перед етапом змішування, та в разі, коли присаджувальний матеріал має форму частинок, коли він змішується з частинками-носіями, також включає етап вибору із зразка присаджувального матеріалу частинок найбільш бажаного діапазону розмірів присаджувальних частинок перед етапом змішування. Етап вибору найбільш бажаного діапазону розмірів може бути етапом просіювання.

Переважно, присаджувальний матеріал та частинки-носії змішуються протягом від 0,1 години до 0,5 години. Частинки можуть змішуватись з використанням барабанного змішувача (наприклад, Turbula Mixer).

Переважно, спосіб включає додатково етап обробки частинок-носіїв для видалення дрібних зерен з поверхні частинок-носіїв, без зміни в цілому розмірів частинок-носіїв під час обробки.

Як було вказано вище, поверхня частинок-носіїв звичайно не є рівною, вона має на собі виступи та тріщини. В результаті цього поверхня частинок має зони високої поверхневої енергії, до якої переважно прикріплюються активні частинки. Менш вірогідно, що активна частинка на ділянці високої енергії буде здатною покинути поверхню та диспергуватись в дихальних шляхах, ніж активна частинка на ділянці з меншою поверхневою енергією. Під час обробки, вказаної безпосередньо вище, виступи видаляються як дрібні зерна, видаляючи таким чином активні частинки, що зв'язані з виступами.

Переважно, етап змішування відбувається перед етапом обробки. Присаджувальний матеріал може тому додаватись у формі великих частинок, які руйнуються на більш дрібні частинки під час обробки. Альтернативно, обробка може проводитись перед додаванням присаджувального матеріалу або ще, альтернативно, після додавання присаджувального матеріалу та активних частинок.

Переважно дрібні зерна знову прикріплюються до поверхні частинок-носіїв. Метою обробки частинок-носіїв є зниження кількості ділянок високої енергії на поверхнях частинок-носіїв, що забезпечує таким чином рівномірне осадження активних частинок, прикріплених до поверхні з такою силою адгезії, що дисперсія активних частинок під час інгаляції є ефективною. Хоча видалення виступів у вигляді дрібних зерен випуває ті ділянки високої енергії, які пов'язані з виступами, поверхні частинок-носіїв мають інші ділянки високої енергії, наприклад, в тих місцях, де розташовані тріщини, причому ці ділянки необов'язково випуцаються,

коли видаляються виступи. Найбільш бажано зменшити кількість ділянок високої енергії.

Зерна, які видаляються з поверхні, є дрібними та термодинамічно нестійкими, вони прикріплені до ділянок високої енергії, які залишилися на поверхні частинок-носіїв, та зчеплені з ними. Крім того, коли присаджувальний матеріал постає у формі частинок, присаджувальні частинки притягуються до ділянок з високою енергією, які через це можуть стати насиченими. Ця ситуація є найбільш бажаною, як це було описано вище. При введенні активних частинок багато для ділянок високої енергії вже зайнято, тому активні частинки займають ділянки з нижчою енергією на поверхні частинок-носіїв або на поверхні присаджувальних частинок. Це призводить до більш ефективного вивільнення активних частинок у повітряному потоці, який створюється під час інгаляції, забезпечуючи таким чином збільшене осадження активних частинок в легенях.

Треба розуміти, що термін "частинки-носії" стосується часток, на яких прикріплюються дрібні зерна. Посилання на частинки-носії, наведені вище, наприклад, у відношенні розміру часток, тому не включають ці дрібні зерна.

Переважно, етапом обробки є етап вальцювання. Вальцювання викликає відокремлення виступів на поверхнях частинок-носіїв у вигляді дрібних зерен.

Багато з цих дрібних зерен знов прикріплюється до поверхні часток-носіїв в зонах високої енергії, як це було описано вище.

Переважно, етап вальцювання виконується у кульковому млині. Частей можна вальцювати із застосуванням пластикових кульок або металевих кульок. Кульки, які виготовлені з поліпропіленового матеріалу, дають змогу проводити менш агресивне вальцювання, тоді як сталеві кульки дають більш агресивну дію. Кульковий млин може обертатись зі швидкістю приблизно 60 обертів на хвилину. Кульковий млин може також, альтернативно, обертатись зі швидкістю менше, ніж 60 обертів на хвилину, наприклад, зі швидкістю, яка менше, ніж приблизно 20 обертів на хвилину, або зі швидкістю приблизно шість обертів на хвилину. Така швидкість обертання є повільною для кулькового вальцювання, тому вона призводить до щадячого видалення зерен з поверхні частинок та до незначного розламування частинок. Широко розповсюджене розламування частинок, яке відбувається в умовах агресивного вальцювання або за надто тривалого вальцювання, може призвести до створення агрегатів розламаних частинок матеріалу носія.

Переважно, частинки піддаються вальцюванню щонайменше протягом 0,25 години, більш бажано, частинки вальцюються протягом не більше, як приблизно 6 годин. Було встановлено, що цей час є придатним для вальцювання кульками, які виготовлені з пластикового матеріалу. При використанні більш щільних кульок або альтернативних матеріалів можна використовувати більш короткий час вальцювання. Як альтернатива, може застосовуватись інша методика вальцювання, наприклад, з використанням кулькового млина з рециркулюючою рідиною низької енергії, або ще

якийсь інший спосіб, який призводить до видалення зерен з поверхні частинок, наприклад, просіювання або обробка в циклонному уповільнувачі

Як вказано вище, важливим є розмір частинок, і спосіб може включати етап відбору найбільш бажаного діапазону розмірів частинок перед етапом обробки

Коли робиться посилення на те, що розмір частинок-носіїв в цілому не змінюється під час обробки, звичайно, треба розуміти, що буде деяка зміна розміру частинок-носіїв, тому що порції часток видаляються у вигляді дрібних зерен під час обробки. Однак ця зміна розмірів не буде такою великою, як така, що буває, коли частинки вальцюють звичайним, більш агресивним, способом. Щадяче вальцювання, яке використовується при обробці, має назву "коразія"

У відповідності до винаходу, далі наведено спосіб отримання порошку для використання в інгаляторах для сухого порошку, причому спосіб включає етапи

(а) змішування частинок-носіїв розміру, що придатний для використання в інгаляторах для сухого порошку, з присаджувальним матеріалом таким чином, що присаджувальний матеріал прикріплюється до поверхонь частинок-носіїв

(б) обробки частинок-носіїв для видалення дрібних зерен з поверхонь частинок-носіїв в цілому без зміни розміру частинок-носіїв під час обробки та

(с) змішування оброблених частинок, отриманих на етапі (б), з активними частинками таким чином, що активні частинки прилипають до поверхонь частинок-носіїв або присаджувального матеріалу

Задовільний сухий порошок може бути отриманий також за допомогою змішування активних частинок, присаджувального матеріалу та частинок-носіїв разом на одній стадії. Як альтернатива, частинки-носії можуть спочатку змішуватись із активними частинками з наступним змішуванням з присаджувальним матеріалом

Задовільні сухі порошки можуть бути отримані також за допомогою альтернативної послідовності етапів. Наприклад, частинки-носії, присаджувальний матеріал та активні частинки можуть змішуватись водночас з наступним етапом вальцювання. Як альтернатива, частинки-носії можна спочатку вальцювати перед додаванням присаджувального матеріалу та активних частинок

Винахід також забезпечує спосіб отримання порошку для застосування в інгаляторах для сухого порошку, причому спосіб містить етапи отримання частинок, як це викладено вище, та змішування часток з активними частинками таким чином, що активні частинки прилипають до поверхонь частинок-носіїв та/або активного матеріалу

У відповідності з винаходом, пропонується також застосування присаджувального матеріалу, прикріпленого до поверхонь частинок-носіїв для переносу активних частинок в порошок для використання в інгаляторі для сухого порошку, для сприяння вивільненню активних частинок з поверхонь частинок-носіїв під час інгаляції, причому порошок є таким, що активні частинки не схильні до вивільнення з частинок-носіїв перед введенням

інгалятора в дію

Варіанти реалізації винаходу будуть описані зараз у вигляді приклада з посиленнями на супроводжуючі креслення, в яких

Фіг 1 ілюструє розріз частинки-носія разом з присаджувальними частинками на її поверхні,

Фіг 2 зображує перспективу інгалятора для сухого порошку,

Фіг 3 зображує схему в розрізі двокаскадного імпульсера та

Фіг 4а та 4б ілюструють вплив обробки вальцюванням на частинки-носії, які зображені на фіг 1

Приклад 1

Частинки-носії отримують в такий спосіб. Використовують лактозу Meggle EP D30 (монодрат α -лактози чистий кристалічний молочний цукор). Лактоза EP D30 має придатний для використання діапазон розміру частинок та прийнятні характеристики текучості

(а) Лактозу просіювали за допомогою наступного способу для отримання зразків, які мають частинки з діапазоном діаметра від 90мкм до 125мкм. Послідовні зразки в кількості приблизно 500г лактози просіювали механічно протягом 40 хвилин з використанням послідовно переплетених дрітчастих сітчастих фільтрів з діаметром отворів 63мкм, 90мкм та 125мкм. Сітка вібрувала з високою швидкістю на ротаційному праторі Boulton для зменшення прикріплення частинок лактози до сітки сітчастого фільтру. Щоб поліпшити ефективність процесу просіювання, через 20 хвилин просіювання його припиняли, сітчастий фільтр вилучали, порошок на сітчастому фільтрі також вилучали, сітчастий фільтр очищали щіткою та проводили заміну порошку в сітчастому фільтрі, з якого він був вилучений. Потім проводили заміну сітчастого фільтра і поновлювали просіювання

Зразки лактози EP D30 масою 200г брали з частинок, які пройшли крізь сітчастий фільтр з розміром отворів 125мкм, але залишилися на сітчастому фільтрі 90мкм. Таким чином, можна було вважати, що частинки мали діаметр від 90мкм до 125мкм

(б) Зразки частинок лактози, отриманих на етапі (а), вказаному вище, потім обробляли шляхом змішування частинок лактози з присаджувальними частинками. 2г лейцину (L-лейцин α -амінокапронова кислота) додавали до 198г частинок лактози та змішували у змішувачі Turbula протягом приблизно 15 хвилин

Використовувані частинки лейцину мали такий розмір, що 95%мас частинок мали діаметр менше 150мкм. Отримана суміш містила приблизно 1%мас лейцину

На фіг 1 зображено частинку 1, яка має виступи 2 та тріщини 3. Присаджувальні частинки 4 прикріплені до поверхні частинки 1 головним чином на активних ділянках поверхні. Як можна бачити з фіг 1, присаджувальні частинки 4 покривають тільки окремі частини поверхні частинки, інші частини залишаються відкритими

(с) Зразки частинок, присаджувальні частинки включно (отримані на етапі (б)), змішують з активними частинками 0,132г бекламетазону дипропінату (БДП) (переважно з середнім діаметром від 90мкм до 125мкм) додають до 29,868г частинок у

скляний ступці. Кожні 30г суміші перемішують

Процес перемішування з 0,132г БДП повторюють для 29,868г зразка часток лактози, що мають діаметр від 90 до 125мкм (отриманої на етапі (а)), але які не були змішані з присаджувальними частинками, для порівняльного прикладу

(d) Через добу кілька зразків суміші, по 25г кожний, беруть з контейнера, що містить частинки, присаджувальні частинки включно, та декілька зразків, по 25г кожний, беруть з того контейнера, де знаходяться частинки, які не були змішані з присаджувальними частинками

Кожний з цих зразків використовують для заповнення відповідно однієї з капсул третього розміру (прозорі капсули 3 розміру, одержані у Dascaps of Hitchin, Herts, England). Ці заповнені капсули залишають на одну добу, що дозволяє знизити будь-який електричний потенціал, який накопичився. (e) Ефект змішування частинок лактози з присаджувальними частинками контролюють з використанням інгаляторного пристрою для сухого порошку та фармакопейного приладу для оцінювання *in vitro* роботи інгалятора. (e) (i) На фіг 2 показано інгалятор для сухого порошку, відомий як Rotahaler (торгівельна марка Glaxo). Інгалятор містить зовнішню циліндричну гільзу 11 та внутрішню циліндричну гільзу 12 придатного діаметру таким чином, що внутрішня гільза 12 якраз може входити без зазору всередину зовнішньої гільзи 11. Сітка 13 прикріплена впоперек кінця внутрішньої гільзи 12, а мундштук 14 закріплено навкруги цієї кінцевої ділянки внутрішньої гільзи 12. Зовнішня гільза 11 закрита на одному кінці торцевою частиною 15, яка містить впускні щілини 16 та отвір 17. Внутрішня гільза також має ребро 18 вздовж внутрішньої гільзи біля відкритого кінця, причому ребро іде радіально всередину від внутрішньої поверхні внутрішньої гільзи 12.

Для введення пристрою в дію внутрішню гільзу встромляють у відкритий кінець зовнішньої гільзи 11 таким чином, що мундштук входить в зовнішню гільзу 11, а відкритий кінець внутрішньої гільзи знаходиться біля торцевої частини 15. Капсула 19, яка містить суміш частинок-носіїв та активних частинок, встромляється в отвір 17 таким чином, що частина капсули утримується в торцевій частині 15, а частина капсули простягається у внутрішню гільзу 12. Зовнішню гільзу виконано з можливістю обертання відносно внутрішньої гільзи 12, і, таким чином, при обертанні ребро 18 входить в зачеплення та ламає капсулу. Пацієнт вдихає крізь мундштук, повітря втягується в Rotahaler через впускні щілини 16 і вміст капсули виходить у внутрішню гільзу у вигляді хмаринки порошку та вдихується через мундштук 14. Сітка 13 запобігає інгаляції великих частинок або розламаній капсули. (e) (ii) На фіг 3 зображено схематичний пристрій двокаскадного імпульсера (ДКІ). ДКІ становить двокаскадний розділювальний пристрій, який використовується для оцінювання пероральних інгаляційних пристроїв. Перший каскад апарату, зображений праворуч від лінії АВ на фіг 3, являє собою імітацію верхніх дихальних шляхів. Ліворуч від цієї лінії знаходиться другий каскад, який являє собою імітацію нижніх дихальних шляхів.

ДКІ включає горловину, яка має полідиметил-

силоксановий адаптер, відлитий для приймання мундштука інгаляторного пристрою, верхню трубку 22 та верхній імпульсера 23 для імітації верхніх дихальних шляхів, причому верхній імпульсера містить рідину 24, а також нижню трубку 25 та нижній імпульсера 26 для імітації нижніх дихальних шляхів, причому нижній імпульсера містить рідину 27. Нижній імпульсера 26 з'єднаний через вивідну трубку 28 з насосом 29, який прокачує повітря через апарат ДКІ з попередньо визначеною швидкістю. Основа нижньої трубки 27 знаходиться нижче рівня рідини 27 таким чином, що все повітря, що прокачується через ДКІ, пробулькує через нижню рідину 27. Рідина, яку використовують в обох імпульсерах, верхньому та нижньому, являє собою придатний розчинник для препарату, який буде випробуватися.

При використанні інгалятор розміщується в горловині 21 ДКІ. Повітря спонукають проходити через апарат за допомогою насоса 29, який з'єднано з другим каскадом ДКІ. Повітря всмоктується крізь апарат із горловини 21, проходить крізь верхню трубку 22, крізь верхній імпульсера 23 та нижню трубку 25 в нижній імпульсера 26, де воно пробулькує крізь рідину 27 і виходить з апарату крізь трубку випускаючого отвору 28. Рідина 24 у верхньому імпульсера 23 уловлює будь-яку частку з таким розміром, що вона нездатна досягти другого каскаду ДКІ. Дрібні частки, які становлять собою частки, здатні проникнути в легені в дихальних шляхах, здатні пройти в другий каскад ДКІ, де вони потрапляють в рідину нижнього імпульсера 27. (f) 30мл розчинника було розташовано в нижньому імпульсера 26 та 7мл розчинника було розташовано у верхньому імпульсера 23. Нижня трубка 25 була розташована таким чином, що її нижній кінець був нижче рівня розчинника в нижньому імпульсера 26. Насос 29 було налагоджено на забезпечення швидкості повітряного потоку в апараті 60 літрів на хвилину.

Порожній Rotahaler зважували. Одну з приготованих капсул встромляли в отвір 17, після чого інгалятор зважували повторно. Мундштук 14 інгалятора з'єднували з горловиною 21 ДКІ, зовнішню гільзу обертали для розламування капсули 19, після чого вмикали насос та встановлювали тривалість його роботи протягом десяти секунд. Далі насос вимикали, Rotahaler видаляли з ДКІ, знову зважували та розраховували кількість порошку, яку було витрачено із інгалятора.

Порошок, що залишився в інгаляторі, змивали в колбу для аналізу та за допомогою розчинника доводили об'єм до 25мл. Відділки апарату, які становлять перший каскад ДКІ, промивали в другу колбу і за допомогою розчинника доводили об'єм до 50мл. Відділки апарату, що становлять другий каскад ДКІ, також промивали в третю колбу та доводили об'єм за допомогою розчинника до 50мл.

Інші капсули випробували таким самим чином в попередньо визначеному випадковому порядку.

Вміст колб, в яких знаходились змиви з каскадів ДКІ, аналізували з використанням вискоєфективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) на вміст БДП та порівнювали зі стандартними розчинами, які містять 0,5мкг/мл та 1мкг/мл БДП.

Процентний вміст БДП в кожному з каскадів ДКІ розраховували за стандартною реакцією для

кожної капсули, і можна було розрахувати середнє, для оброблених та необроблених зразків (f) В таблиці 1 нижче наведено вміст БДП (в мкг), що отримано із кожного з каскадів ДКІ у вигляді середнього розміру зразків обробленого та необробленого матеріалу. Фракція, що її вдихають (розрахована як процентний вміст від загальної кількості препарату, який випускають з пристрою та який досягає другого каскада ДКІ), дає показники пропорції активних часток, які досягнуть глибоких легених структур у пацієнта. Цифри в дужках показують коефіцієнт варіації для кожної з величин.

Таблиця 1

	Без додавання присаджувальних частинок	При додаванні 1% лейцину
Пристрій	11,3(19,7)	26,8 (6,8)
1-й каскад	88,0 (4,7)	63,6(3,1)
2-й каскад	1,3(40,5)	7,5 (9,0)
Вдихувана фракція (%)	1,4(37,5)	10,5(6,8)

Результати вказують на збільшення осадження активних часток в другому каскаді ДКІ, що підтверджує зростання осідання глибоко в легенях зразків, які містять лейцин.

Крім того, коефіцієнт варіації для кожної величини для оброблених зразків був знижений, що вказує на зростання відтворюваності результатів (яка відповідає покращенню однорідності дози введеного препарату).

Приклад 2

(а) Зразки інкози, які мають частинки з діапазоном діаметру від 90мкм до 125мкм, отримують як у прикладі 1(а) вище.

(b) Зразки частинок лактози, які отримані на етапі (а), обробляють шляхом змішування частинок лактози з присаджувальними частинками.

4г лейцину (який має 95%мас частинок з діаметром менше, ніж 150мкм) додають до 196г частинок лактози і змішують так, як це було описано в прикладі 1(b). Отримана суміш містила приблизно 2%мас лейцину.

(с) Зразки частинок, отриманих на етапі (b), включаючи присаджувальні частинки, змішують з активними частинками, як це описано вище у при-

кладі 1(с), і проводять аналіз зразків, як це описано на етапах (d), (f) в прикладі 1.

(d) В таблиці 2, наведений нижче, представлено вміст БДП (в мкг), отриманий із кожного каскаду ДКІ у вигляді середнього розміру зразків, присаджувальних частинок та вдихуваної фракції включно.

Таблиця 2

	без додавання присаджувальних частинок	при додаванні 2% лейцину
Пристрій	11,3 (19,7)	24,2 (7,0)
1-й каскад	88,0 (4,7)	61,9 (2,0)
2-й каскад	1,3 (40,5)	6,2 (14,9)
Вдихувана фракція %	1,4 (37,5)	9,0 (11,9)

Приклад 3

(а) Зразки частинок-носіїв, які містять лактозу та 1%мас частинок лейцину отримують, як описано на етапах (а) та (b) приклада 1.

(b) Кожен з декількох зразків частинок-носіїв вальцюють у порцеляновому купльовому мпінні (Pascall Engineering Company) зі 1200мл 20мм пластикових кульок.

Зразки (А), яких було декілька, вальцюють при швидкості 60об/хв протягом трьох годин.

Зразки (В) вальцюють при швидкості 60об/хв протягом шести годин.

Зразки (С) та (D) вальцюють при швидкості 40об/хв протягом двох годин та чотирьох годин відповідно.

(с) Зразки змішують з активними частинками, як це описано в прикладі 1 (с) для частинок, що містять присаджувальні частинки, та проводять аналіз, як це описано вище на етапах від (d) до (f) для прикладу 1.

(d) В таблиці 3 нижче наведено вміст БДП (в мкг), що його отримано із кожного каскаду ДКІ у вигляді середньої величини для вальцьованих зразків від (А) до (В) та вдихуваної фракції. Для порівняння наведено цифри для невальцьованих (з додаванням 1% лейцину) проб з прикладу 1.

Результати доводять, що відбулось значне зростання фракції, яку вдихають, що вказує на зросле осідання вальцьованих зразків глибоко у легенях.

Таблиця 3

	Лактоза з 1% лейцину та БДП				
	не вальцьовані	(А)	(В)	(С)	(D)
Пристрій	26,8(6,8)	32,1(0,9)	36,1(12,8)	33,7(10,1)	36,2(7,2)
1-й каскад	63,6(3,1)	48,8(7,2)	35,7(6,7)	52,5(4,8)	41,2(4,5)
2-й каскад	7,5(9,0)	21,8(14,9)	30,8(7,6)	13,6(10,6)	22,1(16,9)
Вдихувана фракція %	10,5(6,8)	30,8(11,2)	46,3(4,7)	20,5(6,5)	34,8(10,5)

На фіг 4a та 4b показано вплив етапу вальцювання. Заштриховані зони 5 частки 1 становлять відділи, видалені з поверхні частинок у вигляді дрібних зерен під час вальцювання. Як зображено на фіг 4b, дрібні зерна 6 знову прикріплюються до поверхні частинки, головним чином, на активних ділянках.

Було досліджено вплив присутності лейцину на характеристики текучості вальцьованих частинок.

Показник Сагг вимірюють для проб (X), (Y) і (Z) лактози (діаметр від 90мкм до 125мкм), де

(X) містив вальцьовані частинки лактози,

(Y) містив частинки лактози, до яких перед вальцюванням було додано 1% лейцину

(Z) містив вальцьовані частинки лактози, до яких було додано 1% лейцину

В кожному випадку вальцювання виконувалось у порцеляновому купьковому млині, який містив 1200мл 20мм пластикових купьок. Купьковий млин обертався зі швидкістю 60об/хв протягом шести годин.

Показник Сагг для маси (W) кожного зразка визначають за допомогою вимірювання об'єму (Vвільний) маси (W), засипаної у вимірювальний циліндр місткістю 250см³ та постукування циліндра для отримання постійного об'єму зразка (Vосілий). Вільна щільність та щільність після осідання в результаті постукування розраховуються відповідно як W/V(вільний) та W/V(осілий), і показник Сагг розраховується за щільністю після осідання та вільною щільністю згідно з формулою

$$\text{Показник Сагг \%} = \frac{\text{після осідання} - \text{вільна} \times 100}{\text{після осідання}}$$

Показник Сагг, визначений для кожного зразка, наведений нижче в таблиці 4. Показник Сагг, менший від 25, вважають звичайно за показник, який підтверджує задовільні характеристики текучості, показник Сагг, який перевищує 40, вказує на незадовільні характеристики текучості.

Таблиця 4

Зразок	Показник Сагг
X	36,4
Y	32,1
Z	35,6

Результати показують, що характеристики текучості були поліпшені за допомогою додавання лейцину перед вальцюванням (тобто, кращий потік).

Приклад 4

(a) Зразки лактози, які мають частинки з діаметром в діапазоні від 90мкм до 125мкм, були отримані, як у прикладі 1(a) вище.

(b) Зразки частинок лактози, що їх отримано в (a), обробляють шляхом змішування частинок лактози з присаджувальними частинками.

1г частинок лейцину сої додають до 199г частинок лактози та перемішують у змішувачі Turbula протягом 15 хвилин. Отримана суміш містила при-

близно 0,5%мас лецитину сої

(c) Декілька зразків частинок, отриманих на етапі 4(b) вище, вальцюють кожний у порцеляновому купьковому млині (Pascall Engineering Company), який містить 1200мл 20мм пластикових купьок. Кожний зразок вальцюють протягом шести годин при швидкості 60об/хв.

(d) Вальцьовані зразки, отримані на етапі 4(c) вище, а також невальцьовані зразки, отримані на етапі 4(b) вище, кожен змішують з активними частинками, як це описано вище у прикладі 1(c) для оброблених частинок, і проводять аналіз, як описано на етапах від (d) до (f) для прикладу 1.

(e) В таблиці 5 нижче показано вміст БДП (в мкг), отриманий з кожного каскаду ДКІ, у вигляді середньої величини для вальцьованих зразків та для невальцьованих зразків, а також для фракції, яку вдихають.

Таблиця 5

	Лактоза з 0,5% лецитину сої та БДП	
	не вальцьовані	вальцьовані
Пристрій	22,9(10,1)	29,5(10,7)
1-й каскад	71,9(3,5)	45,2(12,5)
2-й каскад	3,4(11,4)	24,5(11,1)
Вдихувана фракція %	4,4(8,4)	35,3(14,5)

Результати показують, що відбулося значне збільшення фракції, яку вдихають, що вказує на зростання осадження вальцьованих зразків глибоко у легенях.

Приклад 5

(a) Зразки лактози, які мають частинки з діаметром в діапазоні від 90мкм до 125мкм, були отримані, як у прикладі 1(a) вище.

(b) Зразки частинок лактози, отримані в 1(a), обробляють шляхом змішування частинок лактози з присаджувальними частинками.

2г аспартаму додають до 198г часток лактози та перемішують у змішувачі Turbula протягом 15 хвилин. Отримана суміш містила приблизно 1%мас аспартаму.

(c) Декілька зразків частинок, отриманих на етапі 5(b) вище, кожний вальцюють у порцеляновому купьковому млині (Pascall Engineering Company) який містить 1200мл 20мм пластикових купьок. Кожний зразок вальцюють при швидкості 60об/хв протягом шести годин.

(d) Вальцьовані зразки, які отримано на етапі 5(c) вище, кожний змішують з активними частинками, як це описано у прикладі 1(c) для частинок, що містять присаджувальні частинки, та проводять аналіз, як це описано в етапах від (d) до (f) для прикладу 1.

(e) В таблиці 6 нижче показано вміст БДП (в мкг), який отримано з кожного каскаду ДКІ, у вигляді середньої величини для вальцьованих зразків та для невальцьованих зразків і фракції, яку вдихають.

Таблиця 6

	лактоза з 1% аспартаму та БДП	
	не вальцьовані	вальцьовані
Пристрій	29,1(16,0)	36,5(10,7)
1-й каскад	87,0(8,2)	41,4(10,9)
2-й каскад	4,6(20,6)	19,8(5,2)
Вдихувана фракція %	6,4(13,6)	32,4(6,1)

Результати показують, що відбулося значне збільшення фракції, яку вдихують, що вказує на зростання осадження вальцьованих зразків глибоко у легенях

Приклад 6

(а) Зразки лактози, які мають частинки з діаметром в діапазоні від 90мкм до 125мкм, були отримані, як в прикладі 1(а) вище

(б) Зразки частинок лактози, отримані на етапі (а), обробляють шляхом додавання присаджувальних частинок до частинок лактози та вальцювання суміші лактози - присаджувальних частинок

П'ять різних наборів зразків, які містять п'ять різних амінокислот як присаджувальний матеріал, кожний отримують в такий спосіб

2г присаджувальних частинок додають до 198г

частинок лактози, отриманих на етапі 6(а), в порцеляновому тиглі, який містить 1200мл 20мм пластикових кульок Тигель вміщують на кульковий млин (Pascall Engineering Company) та вальцюють на швидкості 60об/хв протягом шести годин

П'ять амінокислот становлять собою лейцин, лізин, метіонін, фенілаланін та валін

(с) Вальцьовані зразки, які отримані на етапі 6(б), змішують з активними частинками Бекламетазон дипропіонат (БДП) у кількості 0,132г додають у 29,868г частинок у скляній ступці Кожні 30г суміші вальцюють

(d) Зразки порошку, одержані на етапі 6(с), аналізують з використанням ДКІ, як зазначено на етапах від (d) до (f) для прикладу 1

(е) В таблиці нижче показано вміст БДП (в мкг), одержаний з кожного каскаду ДКІ, у вигляді середньої величини для зразків для кожного з п'яти різних присаджувальних матеріалів та фракції, яку вдихають Для порівняння проводять також аналіз контрольної композиції, отриманої, як це описано на етапах від (а) до (с) вище, але такої, що не вміщує жодного з присаджувальних матеріалів, як на етапі (d) вище

Таблиця 7

	контроль	лейцин	лізин	метіонін	фенілаланін	валін
Пристрій	33,0	36,1	33,9	31,5	31,0	40,8
1-й каскад	51,1	35,7	52,1	45,1	46,7	46,9
2-й каскад	17,5	30,8	23,6	25,6	23,8	19,6
Вдихувана фракція (%)	25,5(11,0)	46,3(4,7)	31,0(11,6)	36,2(1,7)	33,8(5,6)	29,5(6 0)

Приклад 7

(а) Зразки лактози, які мають частинки з діаметром в діапазоні від 90мкм до 125мкм, були отримані, як у прикладі 1(а) вище

(б) Зразки часток лактози, отримані на етапі 7(а), обробляють з допомогою додавання частинок аспартаму до частинок лактози та вальцювання суміші в такий спосіб

Частинки аспартаму в кількості 2г додають до 198г часток лактози, які були отримані на етапі 7(а), у 2,5л порцеляновому тиглі, в якому міститься 1200мл 20мм пластикових кульок Тигель вміщують на шаровий млин (Pascall Engineering Company) та вальцюють зі швидкістю 60об/хв протягом шести годин

(с) Вальцьовані зразки, які отримано у прикладі 7(б), змішують з активними частинками, як описано на етапі (с) прикладу 6

(d) Отримані зразки порошку аналізують з використанням ДКІ, як описано на етапах від (d) до (f) прикладу 1

(е) В таблиці 8 нижче показано вміст БДП (в мкг), отриманий з кожного каскаду ДКІ, у вигляді середньої величини для зразків та фракції, що вдихується Результати контролю (як у прикладі 6) показані для порівняння

Таблиця 8

	контроль	додавання аспартаму
Пристрій	33,0	36,5
1-й каскад	51,1	41,4
2-й каскад	17,5	19,8
Вдихувана фракція (%)	25,5(11,0)	32,4(6,1)

Приклад 8

(а) Зразки лактози, що мають частинки з діаметром в діапазоні від 90мкм до 125мкм, були отримані, як у прикладі 1(а) вище

(б) Зразки часток лактози, отримані на етапі 8а, обробляють з допомогою додавання частинок лецитину сої до частинок лактози та вальцювання суміші в такий спосіб

Лецитин сої у кількості 1г додають до 199г часток лактози (отриманих на етапі 8(а)) у 2,5л порцеляновому тиглі, що вміщує 1200мл 20мм пластикових кульок Тигель розміщують на кульковому млині (Pascall Engineering Company) та вальцюють зі швидкістю 60об/хв протягом шести годин

(с) Вальцьовані зразки, отримані на етапі 8(б), змішують з БДП, як було описано на етапі (с) прикладу 6

(d) Отримані зразки порошку аналізують з ви-

користанням ДКІ, як було описано на етапах від (d) до (f) прикладу 1

(e) В таблиці 9 нижче показано вміст БДП (в мкг), отриманий з кожного каскаду ДКІ, у вигляді середньої величини для зразків та фракції, що вдихується. Результати контролю (яку прикладі 6) показані для порівняння

Таблиця 9

	контроль	додавання аспартаму
Пристрій	33,0	44,8
1-й каскад	50,1	37,5
2-й каскад	17,5	23,4
Вдихувана фракція (%)	25,5(11,0)	38,3(4,3)

Приклад 9

(a) Зразки лактози, які мають частинки з діаметром в діапазоні від 90мкм до 125мкм були отримані, яку прикладі 1(a) вище

(b) Зразки частинок лактози, отримані на етапі 9(a), обробляють за допомогою вальцювання суміші частинок лактози та частинок пшеничного крохмалю

Вальцьовані зразки частинок лактози та часток крохмалю отримують в такий спосіб

Частки пшеничного крохмалю вагою 1г додають до 199г частинок лактози у порцеляновому тиглі, який містить 1200мл 20мм пластикових кульок. Тигель розміщують на кульковому млині (Pascall Engineering Company) та вальцюють зі швидкістю 60об/хв протягом шести годин

(c) Вальцьовані частки, які отримані на етапі 9(b), змішують з активними частками Сальбутамол сульфат (СБС) у кількості 0,264г додають до 29,736г частинок у скляній ступці. Кожні 30г суміші перемішують

(d) Отримані зразки порошку, виготовлені на етапі 9(c), потім аналізують як це було описано на етапах від (d) до (f) 1, але з етапами з аналізом ДКІ на вміст СБС

В таблиці 10 нижче показаний вміст СБС (в мкг), отриманий з пристрою та з кожного каскаду ДКІ, у вигляді середньої величини для зразків

Показано також вдихувану фракцію (ВФ), величина в дужках показує коефіцієнт варіації величини

Таблиця 10

	пшеничний крохмаль
Пристрій	94,7
1-й каскад	89,1
2-й каскад	60,9
Вдихувана фракція (%)	40,8(12,8)

Приклад 10

(a) Зразки лактози, які мають частинки з діаметром в діапазоні від 90мкм до 125мкм, були отримані, як у прикладі 1(a) вище

(b) Присаджувальний матеріал додають до частинок лактози в такий спосіб

1г лецитину сої (90%мас частинок менше 710мкм) розчиняють у 10г води та 10г ІМС (або в

20г 95% етанолу) і додають до 199г частинок лактози в змішувачі з високим зсувом

Отриману в результаті суміш перемішують протягом чотирьох хвилин і потім висушують на тацях при 40°C протягом шести годин. Порошок просіюють крізь сітчастий фільтр 50мкм

(c) Зразки порошку, отримані на етапі 10(b) вище, кожний змішують з активними частинками, як це описано в прикладі 1(c) для оброблених частинок, та аналізують, як описано на етапах від (d) до (f) для прикладу 1

(d) В таблиці 11 нижче показано вміст БДП (в мкг), отриманий з кожного каскаду ДКІ, у вигляді середньої величини для зразків та фракції, яку вдихують

Таблиця 11

	без додавання присаджувального матеріалу	з додаванням лецитину сої
Пристрій	11,3(19,7)	22,9(10,1)
1-й каскад	88,0(4,7)	71,9(3,5)
2-й каскад	1,3(40,5)	3,4(11,4)
Вдих фракція (%)	1,4(37,5)	4,4(8,4)

Результати показують, що сталося збільшення осідання активних часток в другому каскаді ДКІ, що вказує на зросле осідання глибоко в легенях для зразків, які містять лецитин сої

Приклад 11

Зразки вальцьованої лактози, включаючи лейцин як присаджувальний матеріал, отримують і тестують з використанням ДКІ для дослідження ефекту використання різноманітних інгаляторних пристроїв для сухого порошку та різних препаратів

(I) Вальцьовані зразки лактози та лейцину отримують таким чином

(a) Зразки лактози, які мають частинки з діаметром в діапазоні від 90мкм до 125мкм, були отримані, як у прикладі 1(a) вище

(b) Зразки частинок лактози, отримані на етапі 11(a), обробляють за допомогою додавання частинок лейцину до частинок лактози та вальцювання суміші

2г частинок лейцину додають до 198г часток лактози у 2,5л тиглі, в який вміщують 1200мл 20мм пластикових кульок. Потім тигель розміщують на кульковому млині (Pascall Engineering Company) та вальцюють при швидкості 60об/хв протягом шести годин

(II) Декілька зразків часток, отриманих на етапі (I), змішують кожний з активними частинками, як це описано далі

(a) БДП у кількості 0,132г додають до 29,868г часток у скляній ступці та вальцюють суміш

(b) СБС у кількості 0,132г додають до 9,868г часик у скляній ступці та вальцюють суміш

(c) Будезонід (БДЗ) у кількості 0,264г додають до 29,736г часток у скляній ступці та вальцюють суміш

(III) Порошки, що отримані на етапі (II), аналізують з використанням ДКІ з трьома різними інгаляторними пристроями

(a) Rotahaler (торгівельна марка Glaxo) Порошок аналізується з використанням ДКІ, як це описано на етапах від (d) до (f) прикладу 1

(b) Diskhaler (торгівельна марка Glaxo)

Деякі зразки порошку, по 25г кожний, беруть із контейнера. Кожний зразок використовують для заповнення блистерної кишені в упаковці комерційних Becodisks (торгівельна марка Glaxo), з яких було видалено комерційну композицію. Повторно заповнені блистерні упаковки залишають на добу, що дозволяє знизитись будь-якому електричному заряду, який накопився. Для оцінки ефективності порошку в Diskhaler блистерне упаковування вставляють в Diskhaler і мундштук інгалятора приєднують до мундштука ДКІ. Проведений аналіз був аналогічний аналізу, який описано на етапах від e (II) до (f) прикладу 1

(c) Cyclohaler (виготовлений Phorbite B V)

Спосіб аналізу порошків був аналогічний способу, який описано на етапах від (d) до (f) для прикладу 1

(IV) Аналіз повторюють для кожного інгаляторного пристрою з використанням препаратів активних матеріалів, які є у продажу, а саме БДП, СБС та БСН (ці препарати не містять присаджувального матеріалу та не піддавались такій обробці, як порошки, які випробувались на етапі (III)). Для Rotahaler не було можливості одержати комерційну композицію БСН. Композицію було приготовано для порівняння за допомогою приготування порошку, як це описано вище, без додавання лейцину.

В таблиці 12 далі показано вміст активного матеріалу (БДП, СБС та БСН в мкг) для пристрою і

каскадів 1 та 2, а також вдихуваної фракції. Наведені результати у вигляді середньої величини повторно виконаних тестів. Цифри у дужках показують коефіцієнт варіації. Наведені результати мають відношення до трьох різних інгаляторних пристроїв, а саме Rotahaler (RH), Diskhaler (DH) та Cyclohaler (CH) як для комерційної суміші (C), так і для порошку, який містить як присаджувальний матеріал лейцину (L).

Приклад 12

Зразки вальцованої лактози, яка містить L-лейцину як присаджувальний матеріал в різних концентраціях, готують та випробують з використанням ДКІ для дослідження ефекту використання різних кількостей лейцину.

(a) Зразки лактози, які мають частинки з діаметром в діапазоні від 90мкм до 125мкм, були отримані, як у прикладі 1 (a) вище.

(b) Зразки частинок лактози, отримані на етапі (a), обробляють за допомогою вальцювання (корядування) частинок лактози з присаджувальними частками L-лейцину.

Відповідні маси присаджувальних часток додають до відповідних мас частинок лактози у 2,5л тиглі, який також містить 200мл 3мм сталевих кульок. Тигель по цьому в кожному випадку розміщують на кульковому млин (Pascall Engineering Company) та вальцюють зі швидкістю 60об/хв протягом шести годин.

Маса частинок L-лейцину (присаджувальні частки) та лактози в різних зразках була, як це докладно показано нижче в таблиці 13, такою

Таблиця 12

Інгалятор	Активний компонент	Композиція	Пристрій	1-й каскад	2-й каскад	Вдихувана фракція
RH	БДП	C	25,6	64,0	14,9	14,9(15,7)
RH	БДП	L	36,1	35,7	30,8	46,3(4,7)
DH	БДП	C	-	67,8	17,8	20,8(5,1)
DH	БДП	L	-	50,0	38,9	44,0(7,7)
RH	СБС	C	60,1	110,0	40,3	26,8(13,4)
RH	СБС	L	99,0	47,9	60,0	55,7(9,0)
DH	СБС	C	-	114,9	74,7	39,4(7,9)
DH	СБС	L	-	84,9	126,6	59,9(4,3)
CH	СБС	C	49,2	170,8	36,0	17,4(11,9)
CH	СБС	L	63,3	48,7	74,6	60,6(4,7)
RH	БСН	без лейцину	47,7	46,9	16,5	26,0(5,5)
RH	БСН	L	33,7	35,4	27,8	44,3(10,2)

Таблиця 13

Маса присаджувальних частинок	Маса часток лактози	% концентрація присаджувальних частинок
2г	198г	1,0
4г	196г	2,0
12г	188г	6,0

Готують декілька зразків кожної концентрації.

Після того, як зразки відвальцюють протягом повних шести годин, тиглі відчіняють і порошки піддають якісній оцінці для доказу утворення грудок. Грудкуватість становить собою зовнішній вигляд матеріалу навкруги країв тиглів, який не під-

дається повторній дисперсії, та вказує на погані можливості його обробки. Було з'ясовано, що ступінь утворення грудок значно зростала по мірі зростання концентрації L-лейцину від 1 до 6%. Дійсно, при вмісті L-лейцину 6% спостерігався надзвичайно високий рівень утворення грудок, показуючи,

що ця суміш не може бути ефективно оброблена в комерційному масштабі

(c) Вальцьовані зразки, отримані на етапі (b), потім змішують з активними частками БДП, як це описано у прикладі 1(c)

(d) Вальцьовані зразки, які змішані з активними зразками, отриманими на етапі (c), аналізують, як це описано на етапах від (d) до (f) прикладу 1

В таблиці 14 нижче показано вміст БДП (в мкг),

видобутого з пристрою та з кожного каскаду ДКІ, у вигляді середньої величини повторних експериментів. Показано також вдихувані фракції, а цифри в дужках показують коефіцієнти варіації

Наведені для порівняння також результати, що отримані з контрольною композицією, яка приготувана, як це викладено вище, але без часток лейцину (як у прикладі 6)

Таблиця 14

	% концентрації лейцину			
	Контроль	1%	2%	6%
Пристрій	28,9(36,2)	32,9(12,6)	28,8(9,3)	27,6(2,7)
1-й каскад	58,5(13,0)	35,2(9,95)	27,9(5,8)	33,3(8,2)
2-й каскад	15,5(17,1)	33,7(5,1)	43,3(2,9)	42,5(6,7)
Вдихувана фракція (%)	20,9(11,5)	49,0(4,8)	60,8(2,4)	56,2(6,4)

З результатів, наведених вище, видно, що при збільшенні концентрації лейцину, приблизно 2% вдихуваної фракції не було отримано. Однак збільшення концентрації вище приблизно 2% несприятливо впливає на можливість обробки суміші, утруднюючи таку обробку, та при концентраціях вище 5% лейцину стає значно важче обробляти суміш

Можна провести кількісну оцінку тенденції будь-якого порошку до сегрегування. Можна вибрати таку процедуру

Тринадцять фіксованих один до одного пластикових циліндрів (внутрішній діаметр та висота кожного становить приблизно 1см) збираються в "башту". Після цього башта заповнюється зразком тієї композиції сухого порошку, яку мають випробувати, для отримання штабеля порошку приблизно 13см заввишки. Початкова однорідність порошку потім оцінюється за допомогою видавлення двох приблизно по 25г зразків порошку (визначаючи точну масу за допомогою аналітичних вагів) з різних точок на верхній поверхні самого верхнього циліндру. Потім цей верхній циліндр видаляється зі штабеля за допомогою зсування його вбік. Ця процедура повторюється потім до тих пір, доки не буде взято по два зразки з кожного із перших десяти циліндрів в початковому штабелі

Потім визначається вміст препарату в кожному із зразків порошку за допомогою того ж самого аналізу ВЕРХ, який застосовувався для експериментів з ДКІ, як це було описано в прикладі 1(f)

Для визначення початкової однорідності кількості препарату (за даними визначення ВЕРХ) у кожній пробі виражається як відсоток від первісно зареєстрованої маси зразка порошку. Значення для всіх зразків усереднюються для одержання середньої величини, та вираховується коефіцієнт варіації (КВ) навколо цієї середньої величини. Коефіцієнт варіації становить безпосередню міру однорідності суміші

Потім для імітації впливу фармацевтичних умов обробки на однорідність композицій сухого порошку використовують таку процедуру. Башта циліндрів, заповнених композицією сухого порошку, як це викладено вище, прикріплюється до еле-

ктронного вібраційного блоку. Прилад настраюють на частоту 50Гц з амплітудою вібрації 2g і вмикають, щоб піддати вібрації циліндр, що містить випробуваний порошок, протягом 15 хвилин у вертикальному положенні. Метою вібрації є можливість піддати порошок обробці, яку можна порівняти з такою, що може бути під час промислової переробки. Потім оцінюють однорідність композиції сухого порошку з використанням процедури, що була описана вище. Вібрація призводить до спресовування порошку, що в результаті призведе, наприклад, до того, що три верхніх циліндри наприкінці вібрації зовсім не будуть містити порошку. Такі циліндри не включають в статистичний аналіз

Порошок, поствібраційна однорідність якого, виміряна у вигляді відсоткового коефіцієнта варіації, становить не менше, ніж приблизно 5%, може розцінюватись як прийнятний, а коефіцієнт варіації 2% є відмінним

Приклад 13

Готують зразки порошку, який містить L-лейцин та стеарат магнію як присаджувальний матеріал, та проводять кількісну оцінку тенденції порошоків до розділення (сегрегації). Деталі прийнятої процедури були такі

(a) Зразки лактози, які мають частинки з діаметром в діапазоні від 90мкм до 125мкм, були отримані, як у прикладі 1(a) вище

(b) Зразки часток лактози, отримані на етапі (a), обробляють шляхом вальцювання (коррадування) частинок лактози з присаджувальними частинками трьохкомпонентної речовини. Присаджувальні частки складаються або з L-лейцину або зі стеарату магнію

Відповідні маси присаджувальних часток додають до відповідних мас частинок лактози у 2,5л тиглі, який містить також 200мл 3мм сталевих кульок. Тигель потім в кожному випадку розміщують на кульковому млині (Pascall Engineering Company) та вальцюють зі швидкістю 60об/хв протягом шести годин

Маса та типи присаджувальних частинок і маса частинок лактози в різних випробуваннях були такі, як це вказано докладно нижче в таблиці 15

Таблиця 15

Тип присаджувальних частинок	Маса присаджувальних частинок	Маса частинок лак-този	Концентрація присаджувальних частинок
Стеарат магнію	3г	197г	1,5%
L-лейцин	2г	198г	1,0%
L-лейцин	4г	196г	2,0%

(с) Вальцьовані зразки, отримані на етапі (b), потому змішують з активними частками БДП, як це вказано у прикладі 1(с)

(d) Порошки, що отримані на етапі (с), потім піддають випробуванню на розділення, як це викладено вище, з використанням башти пластикових циліндрів. Для кожного порошку перше випробування проводять без вібрації для того, щоб забезпечити можливість визначити похідну одно-

рідність, яка виражається у вигляді коефіцієнта варіації у відсотках. При другому випробуванні було виявлено, що верхні три циліндри після вібрації були, в цілому, порожні, і тому результати по цих - циліндрах не були включені у статистичний аналіз.

Результати випробувань наведені далі в таблиці 16

Таблиця 16

Присаджувальні частинки	Похідна однорідність (%КВ)	Пост-вібраційна однорідність (%КВ)
1,5% стеарат магнію	8,73	15,26
1,0% L-лейцин	1,40	4,07
2,0% L-лейцин	1,71	2,07

Низька похідна однорідність суміші, яка містить 1,5% стеарату магнію, вказує на дуже велику тенденцію суміші до розділення. Результати після вібрації підтверджують незадовільну стійкість суміші, коли її піддали умовам, що можуть бути порівняні з тими, які можуть виникнути під час промислової переробки. Таким чином, хоча суміш, яка містить 1,5% стеарату магнію може забезпечити задовільні результати відносно вдихуваної фрак-

ції, вона не відповідає іншим вимогам, а саме, збереження однорідності в умовах, які можна порівняти з тими, що можуть виникнути під час промислової переробки. На відміну від цього, порошки, які містять лейцин, поряд із забезпеченням задовільної вдихуваної фракції мали відмінну похідну однорідність і ця однорідність залишалась задовільною навіть після інтенсивної вібрації.

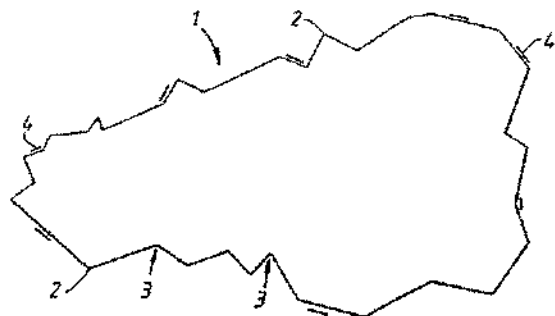


Fig. 1

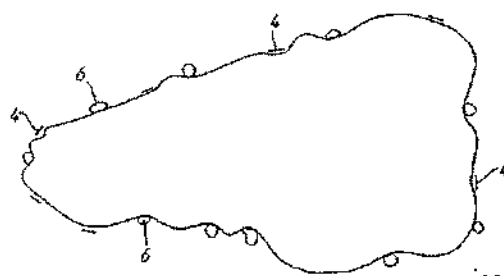


Fig. 4 b

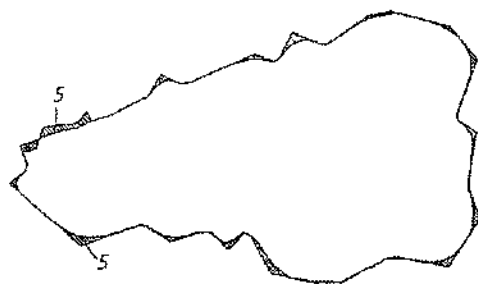


Fig. 4 a

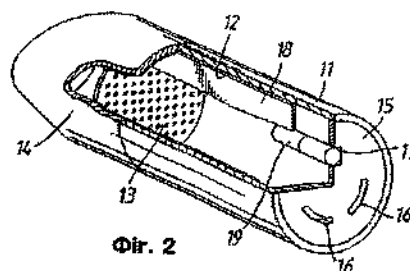


Fig. 2

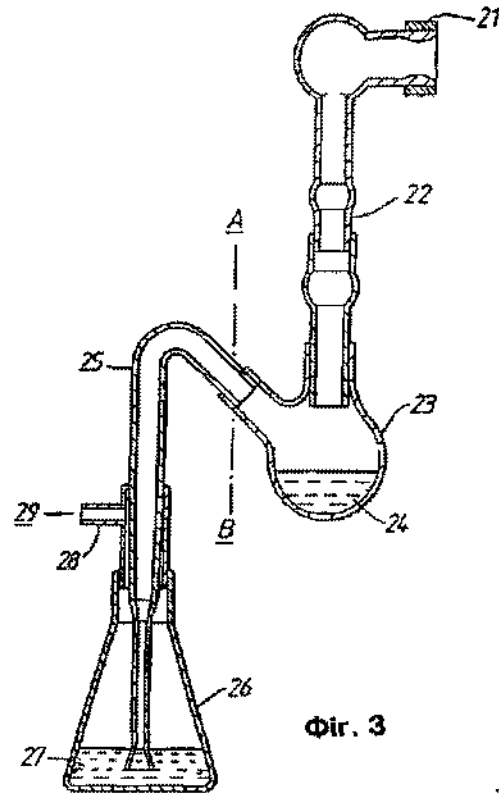


Fig. 3