J.M.

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. EXPEDIENTE Nº 04-2384

54. TÍTULO SISTEMA DE INHALACION DE POLVO SECO PARA ADMINISTRACION TRANSPULMONAR

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61M 15/00

71. SOLICITANTE OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD

DOMICILIO Tokyo, Japón

74. APODERADO EMILIO FERRERO

Código 1092

22. BOGOTÁ, D. C.

(FORMA P 10)

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

04 002384 00

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicacion : 04002384 Folios: 384
Fecha (AMD): 2004-01-15 17:34:42
Tramite : 411 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 **SOLICITUD DE:**

☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.

2 **SOLICITANTE (71)**

Nombre: **OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.**

sociedad constituida y existente bajo las leyes de Japón.

Dirección: 9, Kandatsukasacho 2-chome, Chiyoda-ku, Tokio 101-8535, Japón

Domicilio: Tokio, Japón.

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐ Cual_____

Número: _____

3 **REPRESENTANTE O APODERADO**

Nombre: EMILIO FERRERO

Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 217 92 11
E-mail: clientes@carnyp.com.
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACION

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐ Cual_____

Número: 438.019 T.P. 31.929

4 **INVENTOR (ES) (72)**

1- **Chikamasa YAMASHITA**
11-5, Aza Kawamukainishinokoshi, Tokunaga, Otsu-cho, Naruto-shi, Tokushima 772-0034, Japón

2- **Shigeru IBARAGI**
111-26, Aza Kojima, Shozui, Aizumi-cho, Itano-gun, Tokushima 771-1271, Japón

3- **Yuichiro FUKUNAGA**
Ricchi de Kitajima 505,
27, Aza Miyakitaura, Nakamura, Kitajima-cho,
Itano-gun, Tokushima 771-0203, Japón

4- **Akitsuna AKAGI**
2-36, Aza Korai, Hinoki, Oasa-cho, Naruto-shi, Tokushima 779-0225, Japón

5 **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/JP02/05955 Fecha: 14 de junio de 2002
Publicación Internacional No. WO 02/102445 A1 Fecha :27 de diciembre de 2002

6 **Título (64)**
SISTEMA DE INHALACIÓN DE POLVO SECO PARA ADMINISTRACIÓN TRANSPULMONAR

7 **Clasificación Internacional (51)** A61M 15/00

8 **Prioridad**

SI ☒ NO ☐

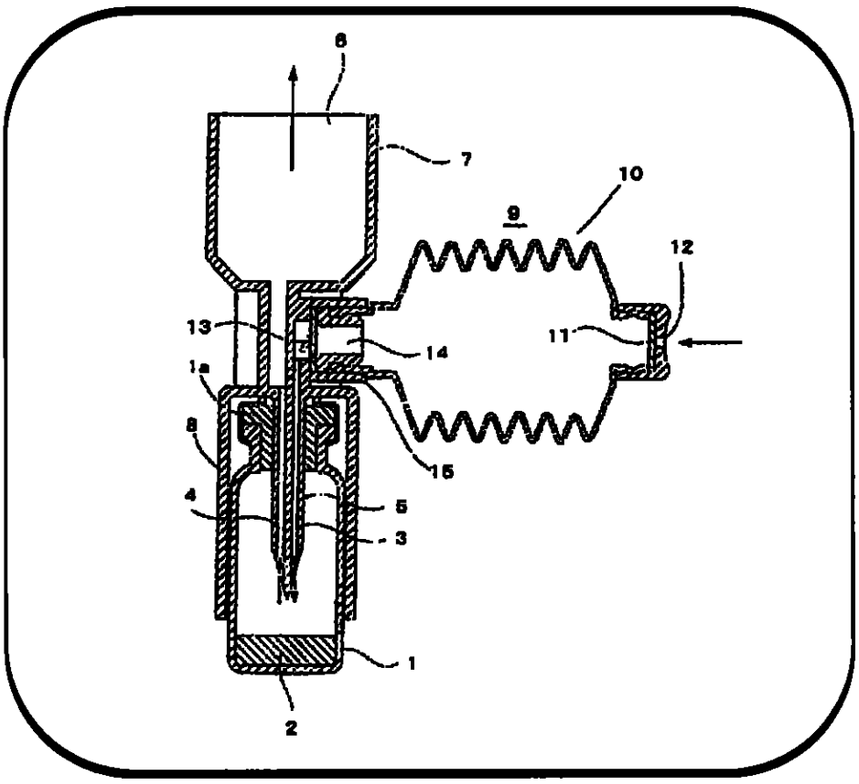
(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
JP	15 de junio de 2001	2001-182504
JP	28 de diciembre de 2001	2001-400871
JP	12 de abril de 2002	2001-111131

9 **Comprobante de pago No.** 04-692 **Fecha:** 6 de enero de 2004

10 **Anexos:**

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por $ 422.000
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☒ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ Otros

11 **FIGURA CARACTERISTICA:**



12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA :

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

JGG-ld-1

4 Fe

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a Nº 72-35
BOGOTA, 8 - COLOMBIA

179.

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation and Power-of- Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER- OF- ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.,

domiciliado (s) en/of 9, Kandatsukasacho 2-chome,

Chiyoda-ku, Tokyo 101-8535, Japan

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4ª Nº 72-35, Bogotá, Colombia, en obedecimiento a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4ª Nº 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney to the above named attorneys at law so that they may obtain the protection of any (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate,

promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 19th day of November, 2003

en/in Japan

por/by Shuji YAMASHITA, Operating Officer of OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.

Firma / Signature

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

06 ENE 2004

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

25

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: JAPAN

   This public document

2. has been signed by — Miyotaro TSUJIMOTO

3. acting in the capacity of — Notary Public of the Osaka Legal Affairs Bureau

4. bears the seal/stamp of — Miyotaro TSUJIMOTO, Notary Public

Certified

5. at Osaka

6. DEC. 10. 2003

7. by the Ministry of Foreign Affairs

8. No. 04300

9. Seal/stamp: MINISTRY OF FOREIGN AFFAIRS

10. Signature:

Tsutomu HIGUCHI

For the Minister for Foreign Affairs

CONSUL NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HACE CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

06 ENE 2004

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

登簿平成15年第[illegible]号
当公証人は次の認証をする。
大塚製薬株式会社
執行役員　山下　　修司
上記の者は代理人三枝英二により当公証人の面前でこの証書の署名を自認した。――――――
上記の会社は日本国東京都千代田区神田司町2丁目9番地に所在し日本の法律に基づいて設立された会社であることを東京法務局発行の証明書によって相違ないことが認められるものである。――――――
平成15年12月9日当公証人役場において
大阪市中央区平野町2丁目1番2号(沢の鶴ビル内)
大阪法務局所属
公証人

Tsutomu HIGUCHI

OSAKA LEGAL AFFAIRS BUREAU
NOTARY
HIRANO-MACHI, 2-CHOME,
CHUO-KU, OSAKA JAPAN

06 ENE 2004

大阪法務局所属　公証人役場

登簿平成 16 年第 7128 号

当公証人は次の認証をする。

大塚製薬株式会社

執行役員　山下　修司

上記の者は代理人三枝英二により当公証人の面前でこの証書の署名を自認した。

上記の会社は日本国東京都千代田区神田司町 2 丁目 9 番地に所在し日本の法律に基づいて設立された会社であることを東京法務局登行の証明書によって相違ないことが認められるものである。

平成 16 年 12 月 9 日当公証人役場において

大阪市中央区平野町 2 丁目 1 番 2 号(北の橋ビル内)

大阪法務局所属

公証人

大阪法務局所属　公証人役場

Registration No. 728-2003

CERTIFICATE

I, the undersigned, hereby certify :

that Eiji SAEGUSA, a proxy for Shuji YAMASHITA, Operating Officer of OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD., has stated in my presence that Eiji SAEGUSA has acknowledged as true the signature of Shuji YAMASHITA on the attached REPRESENTATION AND POWER-OF-ATTORNEY ;

that the abovementioned company is a corporation located at 9, Kandatsukasacho 2-chome, Chiyoda-ku, Tokyo 101-85353, Japan and was established under the laws of Japan, as verified by the certificate issued by Tokyo Legal Affairs Bureau.

Dated on this 9th day of December, 2003

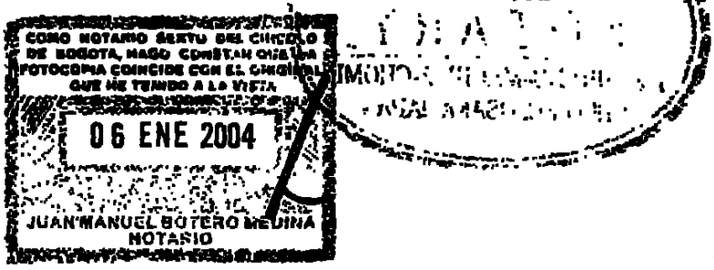
Miyotaro Tsujimoto

公証人 辻本三代太郎

Miyotaro TSUJIMOTO
Notary
Osaka Legal Affairs Bureau

OSAKA LEGAL AFFAIRS BUREAU
NOTARY
1-2 HIRANO-MACHI, 2-CHOME,
CHUO-KU, OSAKA JAPAN

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
06 ENE 2004
JUAN MA... SOTERO MEDINA
NOTARIO


COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
06 ENE 2004
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

総第 2828 号

証　　明

大阪法務局所属公証人 辻本 三代太郎

平成 15年 12月 9 日付

平成15年 登嘉 第 728 号

この認証の付与は，在職中の公証人がその権限に基づいてしたものであり，かつ，その押印は，真実のものであることを証明する。

平成15年12月10日
平成　　年　　月　　日

大阪法務局長 小池信行

CERTIFICATE

This is to certify that the annexed Notarial Certificate has been executed by Notary,duly authorized and practising in Osaka, Japan, and that the Official seal appearing on the same is genuine.

Date 03.12.10

Director of the Osake Legal Affairs Bureau

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
06 ENE 2004
JUAN MANUEL BOLAÑO MEDINA
NOTARIO

7
9

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 28.12/03 preparada por María Elvira Martelo, traductora oficial aprobada por el Ministerio de Justicia mediante Resolución No. 2879 de 1995 y reconocida por el Ministerio de Relaciones Exteriores.

A continuación se traducen los sellos y legalizaciones de un documento escrito en inglés y español mediante el cual **OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.**, domiciliada en 9, Kandatsukasacho 2-chome, Chiyoda-ku, Tokio 101-8535, Japón, otorga poder a **EMILIO FERRERO, GONZALO PERDOMO, LUZ CLEMENCIA DE PAEZ y GERMAN CAVELIER.**

Dado y firmado el 19 noviembre de 2003 en Japón.

Por: Shuji YAMASHITA, Director de Operaciones de OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.

Firma: (Ilegible).

Registro No. 728 - 2003

CERTIFICADO

Yo, el abajo firmante, por el presente se certifico:

Que Eiji SAEGUSA, apoderado de Shuji YAMASHITA, Director de Operaciones de OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD., ha declarado en mi presencia que Eiji SAEGUSA ha reconocido como genuina la firma de Shiji YAMASHITA impuesta en el documento de REPRESETACIÓN Y PODER anexo;

Que la sociedad arriba mencionada es una sociedad ubicada en 9, Kandatsukasacho 2-chome, Chiyoda-ku, Tokio 101-8535, Japón, y fue establecida bajo las leyes de Japón, según verificación del certificado expedido por la Oficina de Asuntos Jurídicos de Tokio.

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE SE TUVO A LA VISTA

06 FEB 2004

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

Dado hoy 9 de diciembre de 2003

(Firma) Miyotaro TSUJIMOTO

Notario

Oficina de Asuntos Jurídicos de Osaka

(Sello ovalado de la Oficina de Asuntos Jurídicos de Tokio)

OFICINA DE ASUNTOS JURÍDICOS DE OSAKA

NOTARIO

1-2 HIRANO-MACHI, 2-CHOME, CHUO-KU, OSAKA, JAPÓN

CERTIFICADO

Por el presente se certifica que el Certificado Notarial anexo ha sido ejecutado por Notario, debidamente autorizado y en ejercicio en Osaka, Japón, y que el Sello Oficial que allí aparece es genuino.

Fecha: 03.12.10

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Japón

   Este documento público:

2. ha sido firmado por Miyotaro TSUJIMOTO
3. Actuando en su capacidad de Notario Público de Osaka
4. Lleva el sello/timbre de Miyotaro TSUJIMOTO, Notario Público

CERTIFICADO

5. En Osaka
6. el 10 de diciembre de 2003
7. Por el Ministerio de Relaciones Exteriores
8. No. 04300
9. Sello/timbre: MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES, JAPÓN.
10. Firma (Firma) Tsutomu HIGUCHI, por el Ministro de Relaciones Exteriores.

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.

COLO 14055-841-001-9
WPCL 002F - ID 2263
DIC 31/03

TRADUCCION No.: 28.12.03
MARIA ELVIRA MARTELO
Traductora e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Res. No. 2879 Min. Justicia

06 ENE 2004
JUAN MANUEL ROTERO MEDINA
NOTARIO

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE
BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S) QUE
APARECE(N) EN EL PRESENTE DOCUMENTO
CONCUERDA(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR
EL(LOS) EN ESTA NOTARIA
SANTAFE DE BOGOTA, 05 ENE 2004

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2004 JAN -5 P 12:07

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

400221

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA CONCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
06 ENE 2004
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

COYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INHERENTES

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTA, 8 - COLOMBIA

374

CESION

Yo, (nosotros) abajo firmado (s)
1) YAMASHITA Chikamasa, 2) IBARAGI Shigeru, 3) FUKUNAGA Yuichiro, y 4) AKAGI Akitsuna

domiciliado(s) en Ver la hoja anexa

declaro(amos) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s) inventor(es) de la invención:
SISTEMA DE INHALACION DE POLVO SECO PARA ADMINISTRACION TRANSPULMONAR

declaro(amos) asi mismo que cedo(emos) y transfiero(erimos). sin limitación, a favor de la sociedad
OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.

constituida y existente de conformidad con las leyes de Japón

domiciliada en 9, Kandatsukasacho 2-chome, Chiyoda-ku, Tokio 101-8535, Japón

todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente de invención correspondiente en la República de Colombia.

ASSIGNMENT

I (we), the undersigned
1) YAMASHITA Chikamasa, 2) IBARAGI Shigeru, 3) FUKUNAGA Yuichiro, and 4) AKAGI Akitsuna

of See the Attached Sheet

state(s) under oath to be sole and true inventor(s) of the invention:
DRY POWDER INHALATION SYSTEM FOR TRANSPULMONARY ADMINISTRATION

state as well, that assign, without reservations or limitations in favour of
OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.

a corporation constituted and existing in conformity with the laws of Japan

domiciled in 9, Kandatsukasacho 2-chome, Chiyoda-ku, Tokyo 101-8535, Japan

all rights inherent to said invention and that the above mentioned company hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent invention, in the Republic of Colombia

Dado y firmado hoy/ Given and signed this 14th day of November, 2003

en/In Japan

Yamashita Chikamasa
YAMASHITA Chikamasa
Firma Signature

Ibaragi Shigeru
IBARAGI Shigeru

Fukunaga Yuichiro
FUKUNAGA Yuichiro

Akagi Akitsuna
AKAGI Akitsuna

12

12

Attached Sheet

Inventors' Addresses

1) YAMASHITA Chikamasa
11-5, Aza Kawamukainishinokoshi, Tokunaga, Otsu-cho,
Naruto-shi, Tokushima 772-0034, Japan

2) IBARAGI Shigeru
111-26, Aza Kojima, Shozui, Aizumi-cho, Itano-gun,
Tokushima 771-1271, Japan

3) FUKUNAGA Yuichiro
Ricchi de Kitajima 505, 27, Aza Miyakitaura, Nakamura,
Kitajima-cho, Itano-gun, Tokushima 771-0203, Japan

4) AKAGI Akitsuna
2-36, Aza Korai, Hinoki, Oasa-cho, Naruto-shi,
Tokushima 779-0225, Japan

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: **JAPAN**

   This public document

2. has been signed by — Miyotaro TSUJIMOTO

3. acting in the capacity of — Notary Public of the Osaka Legal Affairs Bureau

4. bears the seal/stamp of — Miyotaro TSUJIMOTO, Notary Public

Certified

5. at **Osaka**

6. DEC. 10. 2003

7. by the Ministry of Foreign Affairs

8. No. 04301

9. Seal/stamp: MINISTRY OF FOREIGN AFFAIRS

10. Signature:

Tsutomu HIGUCHI

For the Minister for Foreign Affairs

登簿平成15年第729号
山下　親正　　茨木　茂
福永　裕一郎　　赤木　亮之
上記の者は代理人　三枝　英二　により
当公証人の面前でこの証書の署名を自認した。
よってこれを認証する。――――――――
平成15年12月9日当公証人役場において
大阪市中央区平野町2丁目1番2号(沢の鶴ビル内)
大阪法務局所属
公証人　辻本三枝太郎

OSAKA LEGAL AFFAIRS BUREAU
NOTARY
1-2, HIRANO-MACHI, 2-CHOME,
CHUO-KU, OSAKA JAPAN

大阪法務局所属 公証人役場

15 14
13

Registration No. 729-2003

CERTIFICATE

I, the undersigned, hereby certify that Eiji SAEGUSA, a proxy for YAMASHITA Chikamasa, IBARAGI Shigeru, FUKUNAGA Yuichiro, and AKAGI Akitsuna, i.e. the inventors and assignors, has stated in my very presence that said YAMASHITA Chikamasa, IBARAGI Shigeru, FUKUNAGA Yuichiro, and AKAGI Akitsuna acknowledged themselves to have signed to the ASSIGNMENT.

Dated on this 9th day of December, 2003

Miyotaro TSUJIMOTO
Notary
Osaka Legal Affairs Bureau

OSAKA LEGAL AFFAIRS BUREAU
NOTARY
1-2, HIRANO-MACHI, 2-CHOME,
CHUO-KU, OSAKA JAPAN

16 A5

総第 2827 号

証　　明

大阪法務局所属公証人　辻本 三代太郎

平成 15年 12月 9日付

平成15年 登簿 第 929 号

この認証の付与は，在職中の公証人がその権限に基づいてしたものであり，かつ，その押印は，真実のものであることを証明する。

平成15年12月10日
平成　　年　　月　　日

大阪法務局長　小 池 信 行

CERTIFICATE

This is to certify that the annexed Notarial Certificate has been executed by Notary,duly authorized and practising in Osaka, Japan, and that the Official seal appearing on the same is genuine.

Date 03.12.10

Director of the Osake Legal Affairs Bureau

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 31.12/03a realizada por Diego Vargas, Traductor Oficial, Resolución No. 0001 de 1999 del Ministerio de Justicia y registrado ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia.

A continuación se traducen los sellos y legalizaciones de un documento de Cesión escrito en inglés y español por medio del cual 1) YAMASHITA Chikamasa, 2) IBARAGI Shigeru, 3) FUKUNAGA Yuichiro y 4) AKAGI Akitsuna, domiciliados en "Ver la hoja anexa" declaran bajo juramento ser únicos y verdaderos inventores de: SISTEMA DE INHALACIÓN DE POLVO SECO PARA ADMINISTRACIÓN TRANSPULMONAR y declaran así mismo que ceden y transfieren sin reserva ni limitación a favor de **OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.**, una sociedad constituida y existente de conformidad con las leyes de Japón y domiciliada en el 9, Kandatsukasacho 2-chome, Chiyoda-ku, Tokio 101-8535, Japón todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en Colombia.

Dado y firmado el 14 de noviembre de 2003 en Japón.

Firma Ilegible
YAMASHITA Chikamasa

Firma Ilegible
IBARAGI Shigeru

Firma Ilegible
FUKANAGA Yuichiro

Firma Ilegible
AKAGI Akitsuna

Hoja Anexa

Domicilios de los inventores:

1) YAMASHITA Chikamasa
11-5, Aza Kawamukainishinokoshi, Tokunaga, Otsu-cho,
Naruto-shi, Tokushima 772-0034, Japón

2) IBARAGI Shigeru
111-26, Aza Kojima, Shozui, Aizumi-cho, Itano-gun,
Tokushima 771-1271, Japón

3) FUKUNAGA Yuichiro
Ricchi de Kitajima 505, 27, Aza Miyakitaura, Nakamura
Kitajama-cho, Itano-gun, Tokushima 771-0203, Japón

4) AKAGI Akitsuna
2-36, Aza Korai, Hinoki, Oasa-cho, Naruto-shi,
Tokushima 779-0225, Japón

Registro No. 729 - 2003

CERTIFICADO

Yo, el suscrito, por el presente certifico que el Señor Eiji SAEGUSA, un apoderado de YAMASHITA Chikamasa, IBARAGI Shigeru, FUKUNAGA Yuichiro y AKAGI Akitsuna, esto es los inventores y cedentes, ha declarado en presencia mía que dichos YAMASHITA Chikamasa, IBARAGI Shigeru, FUKUNAGA Yuichiro y AKAGI Akitsuna reconocen ellos mismos haber firmado la CESIÓN.

Fechado hoy 9 de diciembre de 2003

Firma ilegible

Miyotaro TSUJIMOTO
Notario
Oficina de Asuntos Legales de Osaka

Sello: Oficina de Asuntos Legales de Osaka
NOTARIO
1-2 HIRANO-MACHI, 2-CHOME,
CHUO-KU. OSAKA, JAPÓN

18
19

Sellos rojos al lado de la firma y parcial en la parte superior del documento.

Documento anterior en idioma japonés

TEXTO EN JAPONÉS

CERTIFICADO

El presente es para certificar que el Certificado Notarial anexo fue suscrito por un Notario debidamente autorizado y en ejercicio en Osaka, Japón y que el sello oficial que aparece en el mismo es auténtico.

Fecha 03.12.10

Director de la Oficina de Asuntos Legales de Osaka

(Anexo)

TEXTO EN JAPONÉS

APOSTILLA

(Convention de La Haye du 5 octubre 1961)

1.	País:	JAPÓN
	Este documento público	
2.	ha sido firmado por	Miyotaro TSUJIMOTO
3.	actuando en calidad de	Notario Público de la Oficina de Asuntos Legales de Osaka
4.	lleva el sello/estampilla de	Miyotaro TSUJIMOTO, Notario Público

Certificado

5. **en Osaka** 6. 10 de Dic. de 2003

7. **por el Ministerio de Relaciones Exteriores**

8. **No. 04301**

9. **Sello/estampilla** 10. **Firma:**

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
JAPÓN

Firma Ilegible

Tsutomu HIGUCHI

Por el Ministro de Relaciones Exteriores

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.

DVZ/ID-005202/WPCL002G/COLO 14055-841-001-9

DIEGO F. VARGAS Z.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES – INGLES - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

400513

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2004 JAN -6 A 11:58

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S)

Diego A Vargas

CORRESPONDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR EL /ELLOS) EN ESTA NOTARIA

SANTAFE DE BOGOTA, 06 ENE 2004



(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2002 年12 月27 日 (27.12.2002)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 02/102445 A1

(51) 国際特許分類[7]: A61M 15/00, A61K 9/12, 9/72

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/05955

(22) 国際出願日: 2002 年6 月14 日 (14.06.2002)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2001-182504 2001 年6 月15 日 (15.06.2001) JP
特願2001-400871 2001 年12 月28 日 (28.12.2001) JP
特願2002-111131 2002 年4 月12 日 (12.04.2002) JP

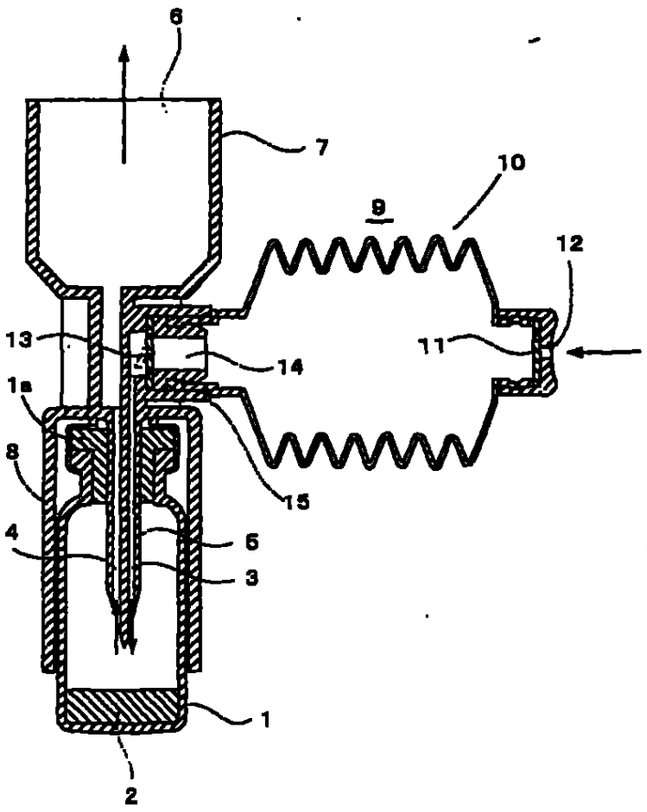
(71) 出願人: 大塚製薬株式会社 (OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒101-8535 東京都 千代田区 神田司町２丁目９番地 Tokyo (JP).

(72) 発明者: 山下 親正 (YAMASHITA,Chikamasa); 〒772-0034 徳島県 鳴門市 大津町徳長字川向西ノ越１１－５ Tokushima (JP). 茨木 茂 (IBARAGI,Shigeru); 〒771-1271 徳島県 板野郡 藍住町勝瑞字申島１１１－２８ Tokushima (JP). 福永 裕一郎 (FUKUNAGA,Yuichiro); 〒771-0203 徳島県 板野郡 北島町中村字宮北裏２７ リッチde北島５０５号 Tokushima (JP). 赤木 亮之 (AKAGI,Akiyuki); 〒779-0225 徳島県 鳴門市 大麻町桧字高麗２－３６ Tokushima (JP).

[続葉有]

(54) Title: DRY POWDER INHALATION SYSTEM FOR TRANSPULMONARY ADMINISTRATION

(54) 発明の名称: 経肺投与用乾燥粉末吸入システム



(57) Abstract: It is intended to provide a novel dry powder inhalation system for transpulmonary administration. This dry powder inhalation system for transpulmonary administration contains a single dose of the active ingredient and is characterized by comprising a combination of a container packed with a freeze-dried composition having the following properties: (i) being in the form of a non-powder cake; (ii) having a decay index of 0.015 or above; and (iii) upon an air impact having an air speed of at least 1 m/sec and an air flow rate of at least 17 ml/sec, being disintegrated into fine particles having an average particle diameter of 10 μm or below or an effective particle ratio of 10% or above; with a device provided with means of imparting the above air impact to the freeze-dried composition in the above container and means of discharging the powdery freeze-dried composition having been disintegrated into fine particles from the container.

[続葉]

WO 02/102445 A1

(74) 代理人：三枝 英二，外(SAEGUSA,Eiji et al.); 〒541-0045 大阪府 大阪市 中央区道修町 1-7-1 北浜 ＴＮＫビル Osaka (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

２文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約:

本発明は、経肺投与に適した新規な経肺投与用乾燥粉末吸入システムを提供する。本発明の経肺投与用乾燥粉末吸入システムは、１回投与量の有効成分を含有し、かつ下記の：

(i) 非粉末のケーキ状形態を有する、

(ii)０．０１５以上の崩壊指数を有する、及び

(iii)少なくとも１m/secの空気速度及び少なくとも１７ml/secの空気流量を有する空気衝撃を受けることによって、平均粒子径が１０ミクロン以下または有効粒子割合が１０％以上の微粒子になる

という特性を有する凍結乾燥組成物を収容した容器と、上記容器内の凍結乾燥組成物に上記の空気衝撃を与えることのできる手段及び微粒子化された粉末状の凍結乾燥組成物を容器から排出する手段を備えたデバイスとを組み合わせたことを特徴とする。

PCT REQUEST P02-44

Original (for SUBMISSION) - printed on 11.11.2003 05:28:39 PM

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	
0-4	Form - PCT/RO/101 PCT Request	
0-4-1	Prepared using	PCT-EASY Version 2.92 (updated 01.01.2003)
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	Japan Patent Office (RO/JP)
0-7	Applicant's or agent's file reference	P02-44
I	Title of invention	DRY POWDER INHALATION SYSTEM FOR TRANSPULMONARY ADMINISTRATION
II	Applicant	
II-1	This person is:	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States
II-4	Name	OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.
II-5	Address:	9, Kandatsukasacho 2-chome, Chiyoda-ku, Tokyo 101-8535 Japan
II-6	State of nationality	JP
II-7	State of residence	JP
III-1	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is:	inventor only
III-1-4	Name (LAST, First)	YAMASHITA, Chikamasa
III-1-5	Address:	11-5, Aza Kawamukainishinokoshi, Tokunaga, Otsu-cho, Naruto-shi, Tokushima 772-0034 Japan
III-2	Applicant and/or inventor	
III-2-1	This person is:	inventor only
III-2-4	Name (LAST, First)	IBARAGI, Shigeru
III-2-5	Address:	111-26, Aza Kojima, Shozui, Aizumi-cho, Itano-gun, Tokushima 771-1271 Japan

PCT REQUEST P02-44

Original (for SUBMISSION) - printed on 11.11.2003 05:28:39 PM

III-3	Applicant and/or inventor	
III-3-1	This person is:	inventor only
III-3-4	Name (LAST, First)	FUKUNAGA, Yuichiro
III-3-5	Address:	Ricchi de Kitajima 505, 27, Aza Miyakitaura, Nakamura, Kitajima-cho, Itano-gun, Tokushima 771-0203 Japan
III-4	Applicant and/or inventor	
III-4-1	This person is:	inventor only
III-4-4	Name (LAST, First)	AKAGI, Akitsuna
III-4-5	Address:	2-36, Aza Korai, Hinoki, Oasa-cho, Naruto-shi, Tokushima 779-0225 Japan
IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	agent
IV-1-1	Name (LAST, First)	SAEGUSA, Eiji
IV-1-2	Address:	Kitahama TNK Building, 1-7-1, Doshomachi, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0045 Japan
IV-1-3	Telephone No.	06-6203-0941
IV-1-4	Facsimile No.	06-6222-1068
IV-1-5	e-mail	saegusa@po.sphere.ne.jp
IV-2	Additional agent(s)	additional agent(s) with same address as first named agent
IV-2-1	Name(s)	KAKEHI, Hiromichi; OHARA, Takeshi

PCT REQUEST P02-44

Original (for SUBMISSION) - printed on 11.11.2003 05:28:39 PM

V	Designation of States	
V-1	Regional Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AP: GH GM KE LS MW MZ SD SL SZ TZ UG ZM ZW and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT EA: AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT EP: AT BE CH&LI CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE TR and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT OA: BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT
V-2	National Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH&LI CN CO CR CU CZ DE DK DM DZ EC EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX MZ NO NZ OM PH PL PT RO RU SD SE SG SI SK SL TJ TM TN TR TT TZ UA UG UZ VN YU ZA ZM ZW
V-6	Precautionary Designation Statement In addition to the designations made under items V-1, V-2 and V-3, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) of the State(s) indicated under item V-8 below. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit.	
V-8	Exclusion(s) from precautionary designations	NONE
VI-1	Priority claim of earlier national application	
VI-1-1	Filing date	15 June 2001 (15.06.2001)
VI-1-2	Number	2001-182504
VI-1-3	Country	JP
VI-2	Priority claim of earlier national application	
VI-2-1	Filing date	28 December 2001 (28.12.2001)
VI-2-2	Number	2001-400871
VI-2-3	Country	JP

PCT REQUEST P02-44

Original (for SUBMISSION) - printed on 11.11.2003 05:28:39 PM

VI-3	Priority claim of earlier national application		
VI-3-1	Filing date	12 April 2002 (12.04.2002)	
VI-3-2	Number	2002-111131	
VI-3-3	Country	JP	
VI-4	Priority document request The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) identified above as item(s):	VI-1, VI-2, VI-3	
VII-1	International Searching Authority Chosen	Japan Patent Office (JPO) (ISA/JP)	
VIII	Declarations	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	-	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	
IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	5	-
IX-2	Description	84	-
IX-3	Claims	12	-
IX-4	Abstract	1	EZABST00.TXT
IX-5	Drawings	16	-
IX-7	TOTAL	118	
	Accompanying Items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-11	Copy of general power of attorney	✓	-
IX-17	PCT-EASY diskette	-	Diskette
IX-19	Figure of the drawings which should accompany the abstract		
IX-20	Language of filing of the international application	Japanese	
X-1	Signature of applicant, agent or common representative		
X-1-1	Name (LAST, First)	SAEGUSA, Eiji	Seal
X-2	Signature of applicant, agent or common representative		
X-2-1	Name (LAST, First)	KAKEHI, Hiromichi	Seal

PCT REQUEST P02-44

Original (for SUBMISSION) - printed on 11.11.2003 05:28:39 PM

X-3	Signature of applicant, agent or common representative	
X-3-1	Name (LAST, First)	OHARA, Takeshi Seal

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/JP
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP02/05955

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl[7] A61M15/00, A61K9/12, A61K9/72

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl[7] A61M13/00, A61M15/00, A61K9/12, A61K9/19, A61K9/72, A61K47/42

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2002
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2002	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2002

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 00/15262 A1 (Inhale Therapeutic Systems, Inc.), 23 March, 2000 (23.03.00), Page 18, lines 13 to 29; page 22, line 14 to page 24, line 6 & JP 2002-524535 A & EP 1117442 A	21
Y	US 5654007 A (Inhale Therapeutic Systems, Inc.), 05 August, 1997 (05.08.97), Full text; all drawings & JP 11-507040 A & WO 96/40068 A1	21
A	US 5354934 A (AMGEN Inc.), 11 October, 1994 (11.10.94), Full text; all drawings & JP 8-507753 A & WO 94/17784 A1 & EP 613683 A	1-34,54-63

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [ ] See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search 11 September, 2002 (11.09.02)	Date of mailing of the international search report 01 October, 2002 (01.10.02)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP02/05955

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 00/24444 A1 (WEBB, Garth, T.), 04 May, 2000 (04.05.00), Full text; all drawings & JP 2002-528184 A & EP 1124603 A	1-34,54-63
A	US 5954047 A (Systemic Pulmonary Development, Ltd.), 21 September, 1999 (21.09.99), Full text; all drawings & JP 2001-520088 A & WO 99/20331 A1	1-34,54-63
A	JP 8-103499 A (Unisia Jecs Corp.), 23 April, 1996 (23.04.96), Full text; all drawings (Family: none)	1-34,54-63

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP02/05955

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. [X] Claims Nos.: 35-43

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 35 to 43 relate to transpulmonary administration methods wherein a powder is administered to a subject by inhalation and, therefore, pertain to methods of treatment of the human body by therapy. Thus, these claims relate to a subject matter (continued to extra sheet)

2. [X] Claims Nos.: 44-53

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

Although claims 44 to 53 relate to use of freeze-dried compositions in transpulmonary administration via inhalation, the category thereof (i.e., whether the freeze-dried compositions per se or methods of administration of the freeze-dried compositions) is unknown. (Continued to extra sheet.)

3. [ ] Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP02/05955

Continuation of Box No.I-1 of continuation of first sheet(1)

which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

Continuation of Box No.I-2 of continuation of first sheet(1)

Thus, these claims relate to a subject matter which this International Search Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(ii) of the PCT, to search.

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING SUBMISSION OR TRANSMITTAL OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

SAEGUSA, Eiji
Kitahama TNK Building
1-7-1, Doshomachi, Chuo-ku
Osaka-shi, Osaka 541-0045
Japan

三枝特許事務所
'02.11.
弁理士 三枝英二

Date of mailing (day/month/year) 05 November 2002 (05.11.02)	
Applicant's or agent's file reference P02-44	**IMPORTANT NOTIFICATION**
International application No. PCT/JP02/05955	International filing date (day/month/year) 14 June 2002 (14.06.02)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 15 June 2001 (15.06.01)
Applicant OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.	

1. The applicant is hereby notified of the date of receipt (except where the letters "NR" appear in the right-hand column) by the International Bureau of the priority document(s) relating to the earlier application(s) indicated below. Unless otherwise indicated by an asterisk appearing next to a date of receipt, or by the letters "NR", in the right-hand column, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).

2. This updates and replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents.

3. An asterisk(*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b). In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

4. The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which was not received by the International Bureau or which the applicant did not request the receiving Office to prepare and transmit to the International Bureau, as provided by Rule 17.1(a) or (b), respectively. In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
15 June 2001 (15.06.01)	2001-182504	JP	09 Augu 2002 (09.08.02)
28 Dece 2001 (28.12.01)	2001-400871	JP	09 Augu 2002 (09.08.02)
12 Apri 2002 (12.04.02)	2002-111131	JP	09 Augu 2002 (09.08.02)

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 740.14.35

Authorized officer
Emmanuel BERROD (Fax 338 7010)

Telephone No. (41-22) 338.83.38

33

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION TO THE DESIGNATED OFFICES

(PCT Rule 47.1(c), first sentence)

To:

SAEGUSA, Eiji
Kitahama TNK Building
1-7-1, Doshomachi, Chuo-ku
Osaka-shi, Osaka 541-0045
JAPON



Date of mailing *(day/month/year)*	
27 December 2002 (27.12.02)	
Applicant's or agent's file reference	IMPORTANT NOTICE
P02-44	

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/JP02/005955	14 June 2002 (14.06.02)	15 June 2001 (15.06.01)

Applicant

OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.

1. Notice is hereby given that the International Bureau has communicated, as provided in Article 20, the international application to the following designated Offices on the date indicated above as the date of mailing of this notice:

   KR

   In accordance with Rule 47.1(c), third sentence, those Offices will accept the present notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

2. The following designated Offices have waived the requirement for such a communication at this time:

   AE, AG, AL, AM, AP, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EA, EC, EE, EP, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OA, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW

   The communication will be made to those Offices only upon their request. Furthermore, those Offices do not require the applicant to furnish a copy of the international application (Rule 49.1(a-*bis*)).

3. Enclosed with this notice is a copy of the international application as published by the International Bureau on 27 December 2002 (27.12.02) under No. WO 02/102445.

TIME LIMITS for filing a demand for international preliminary examination and for entry into the national phase

The applicable time limit for entering the national phase will, subject to what is said in the following paragraph, be 30 MONTHS from the priority date, not only in respect of any elected Office if a demand for international preliminary examination is filed before the expiration of 19 months from the priority date, but also in respect of any designated Office, in the absence of filing of such demand, where Article 22(1) as modified with effect from 1 April 2002 applies in respect of that designated Office. For further details, see *PCT Gazette* No. 44/2001 of 1 November 2001, pages 19926, 19932 and 19934, as well as the *PCT Newsletter*, October and November 2001 and February 2002 issues.

In practice, time limits other than the 30-month time limit will continue to apply, for various periods of time, in respect of certain designated or elected Offices. For regular updates on the applicable time limits (20, 21, 30 or 31 months, or other time limit), Offices by Office, refer to the *PCT Gazette*, the *PCT Newsletter* and the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters, all available from WIPO's Internet site, at http://www.wipo.int/pct/en/index.html.

For filing a demand for international preliminary examination, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, Chapter IX. Only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination (at present, all PCT Contracting States are bound by Chapter II).

It is the applicant's sole responsibility to monitor all these time limits.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Judith Zahra
Facsimile No.(41-22) 740.14.35	Telephone No.(41-22) 338.91.11

Form PCT/IB/308 (April 2002)

PATENT COOPERATION TREATY

34

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

INFORMATION CONCERNING ELECTED OFFICES NOTIFIED OF THEIR ELECTION

(PCT Rule 61.3)

To:

SAEGUSA, Eiji
Kitahama TNK Building
1-7-1, Doshomachi, Chuo-ku
Osaka-shi, Osaka 541-0045
Japan

Date of mailing (day/month/year)	
29 October 2003 (29.10.03)	
Applicant's or agent's file reference	**IMPORTANT INFORMATION**
P02-44	

International application No.	International filing date (day/month/year)	Priority date (day/month/year)
PCT/JP02/05955	14 June 2002 (14.06.02)	15 June 2001 (15.06.01)

Applicant
OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.

1. The applicant is hereby informed that the International Bureau has, according to Article 31(7), notified each of the following Offices of its election:

   EP :AT,BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR
   National :BG,CA,CN,DE,GB,IL,JP,KR,MN,NO,PL,RO,RU,SK

2. The following Offices have waived the requirement for the notification of their election; the notification will be sent to them by the International Bureau only upon their request:

   AP :GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW
   EA :AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM
   OA :BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG
   National :AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BR,BY,BZ,CH,CO,CR,CU,CZ,DK,DM,DZ,EC,
   EE,ES,FI,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IN,IS,KE,KG,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,
   MG,MK,MW,MX,MZ,NZ,OM,PH,PT,SD,SE,SG,SI,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,UZ,VN,
   YU,ZA,ZM,ZW

3. The applicant is reminded that he must enter the "national phase" before the expiration of 30 months from the priority date before each of the Offices listed above. This must be done by paying the national fee(s) and furnishing , if prescribed, a translation of the International application (Article 39(1)(a)), as well as, where applicable, by furnishing a translation of any annexes of the International preliminary examination report (Article 36(3)(b) and Rule 74.1).

   Some offices have fixed time limits expiring later than the above-mentioned time limit. For detailed information about the applicable time limits and the acts to be performed upon entry into the national phase before a particular Office, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

   The entry into the European regional phase is postponed until 31 months from the priority date for all States designated for the purposes of obtaining a European patent.

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 338.70.10

Authorized officer:
Yuichiro AIDA (Fax 338 7010)

Telephone No. (41-22) 338 8884

FIG.1

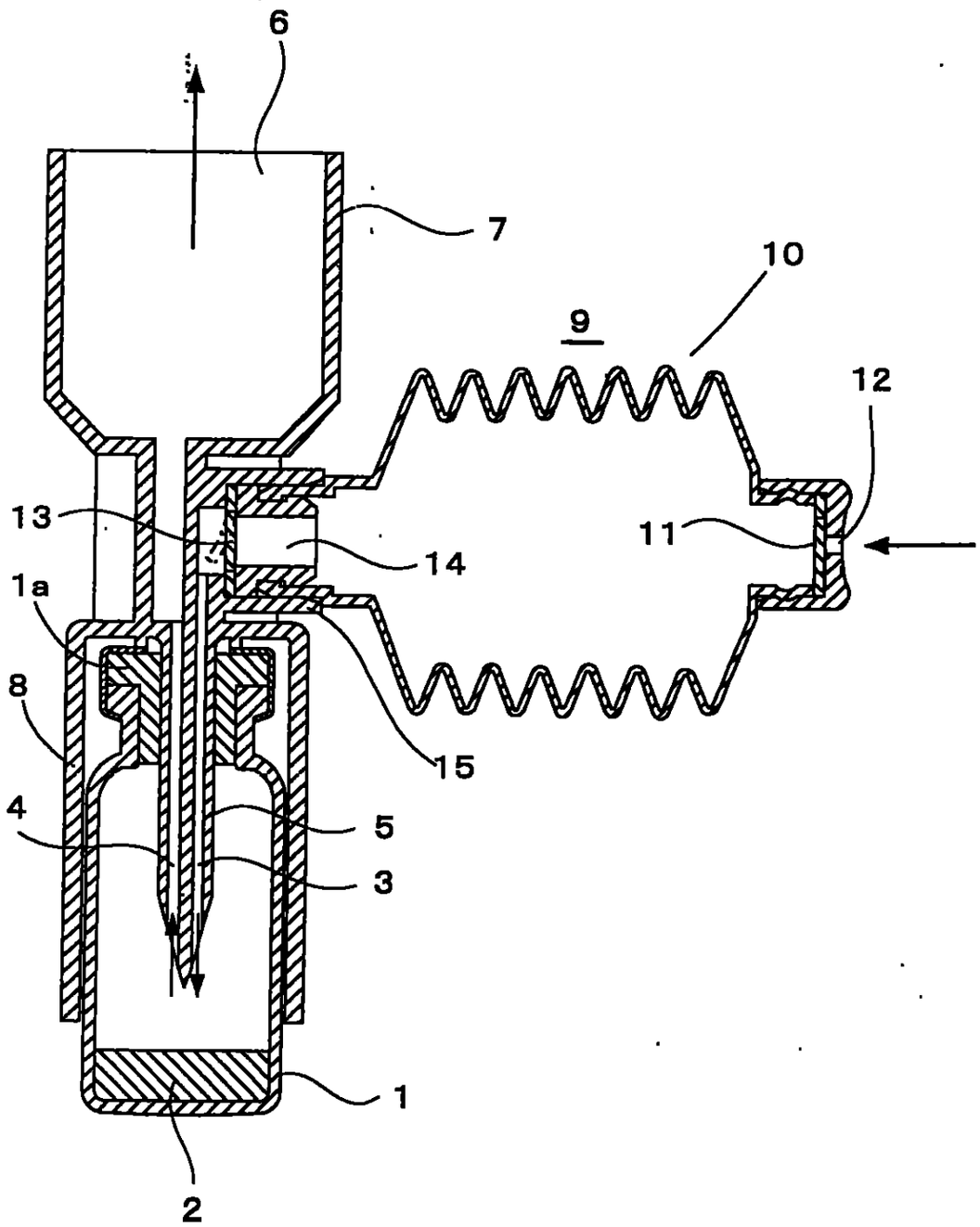


FIG.2

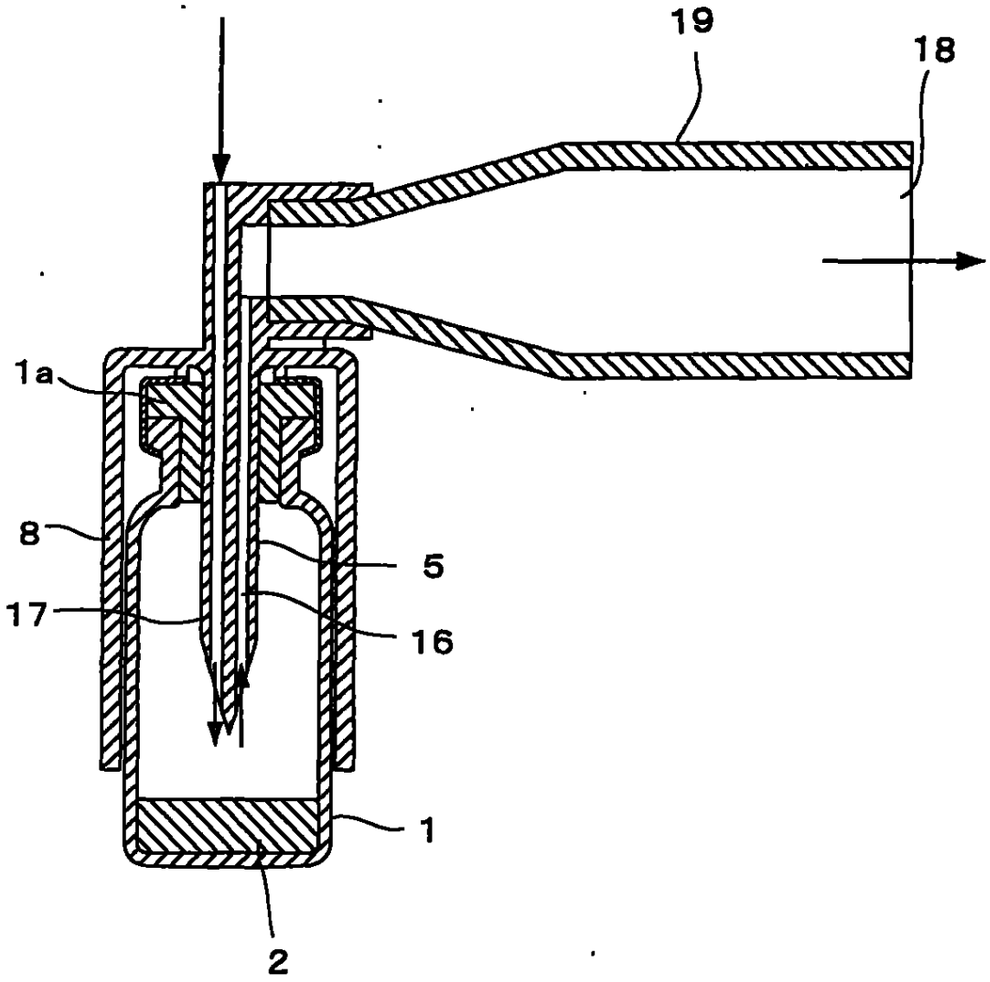


FIG.3

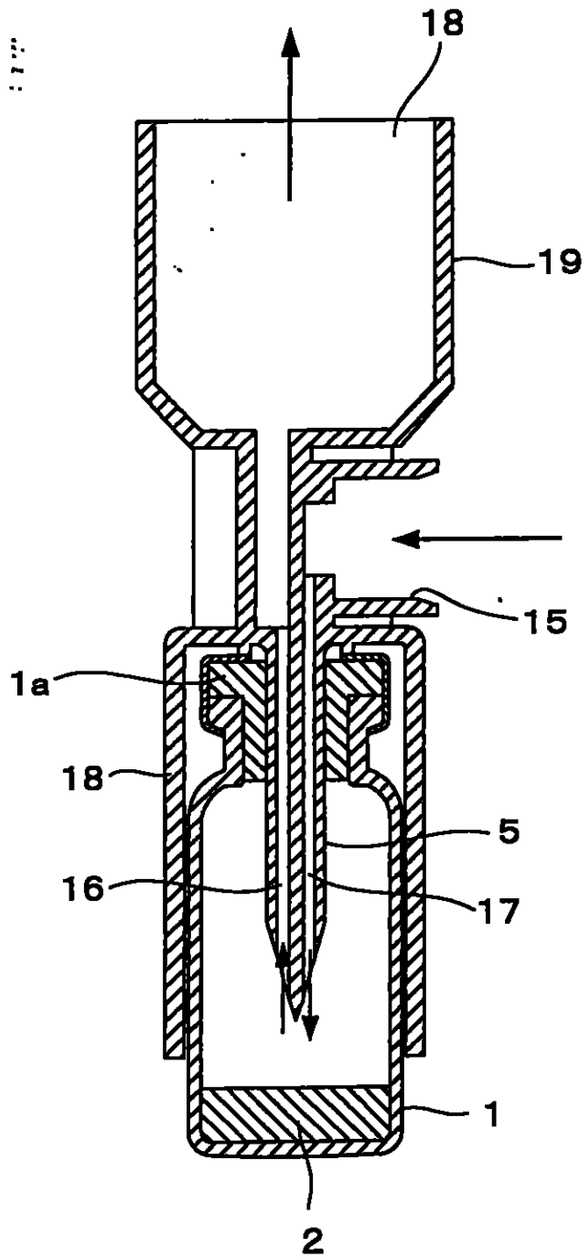


FIG.4

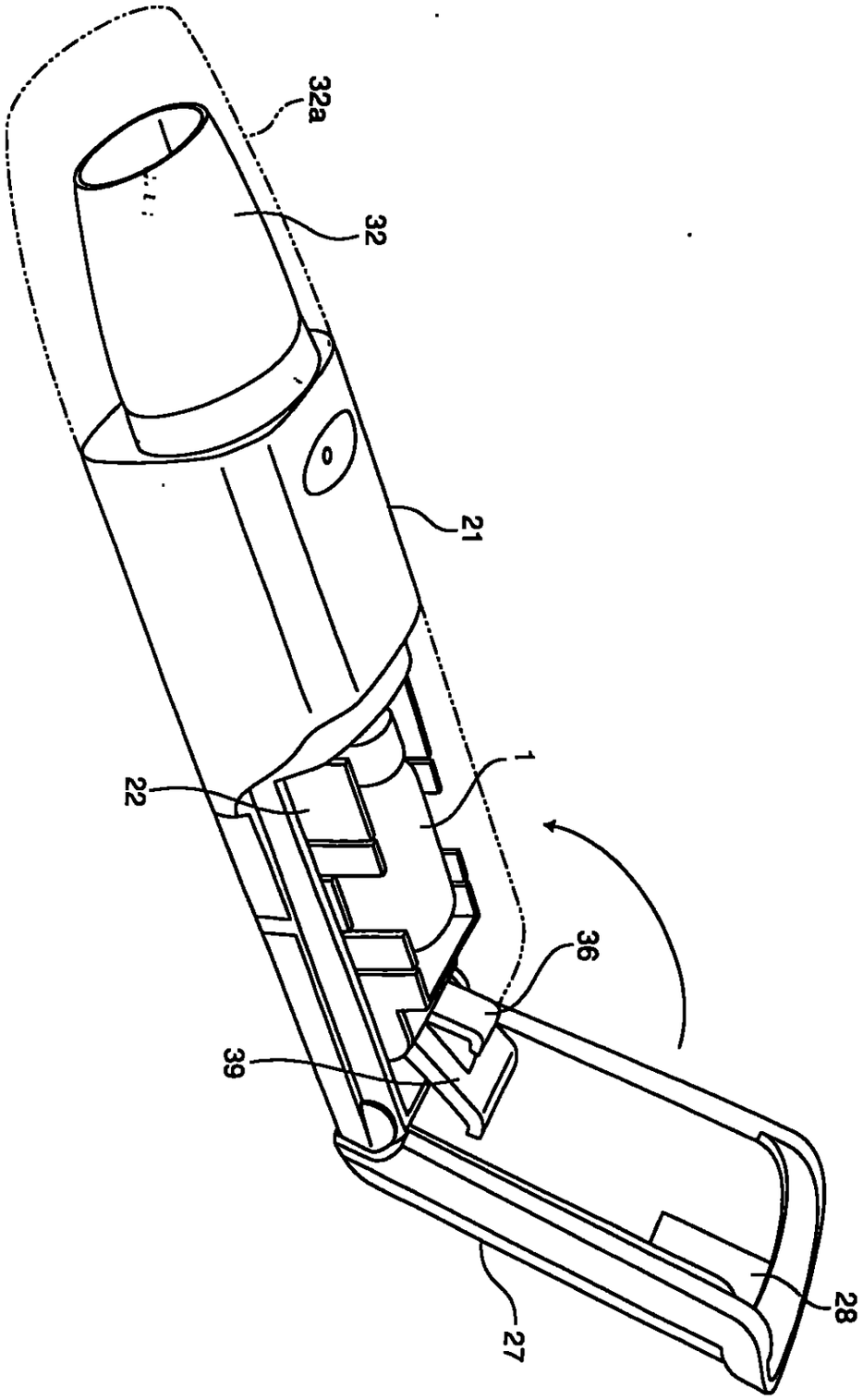


FIG.5

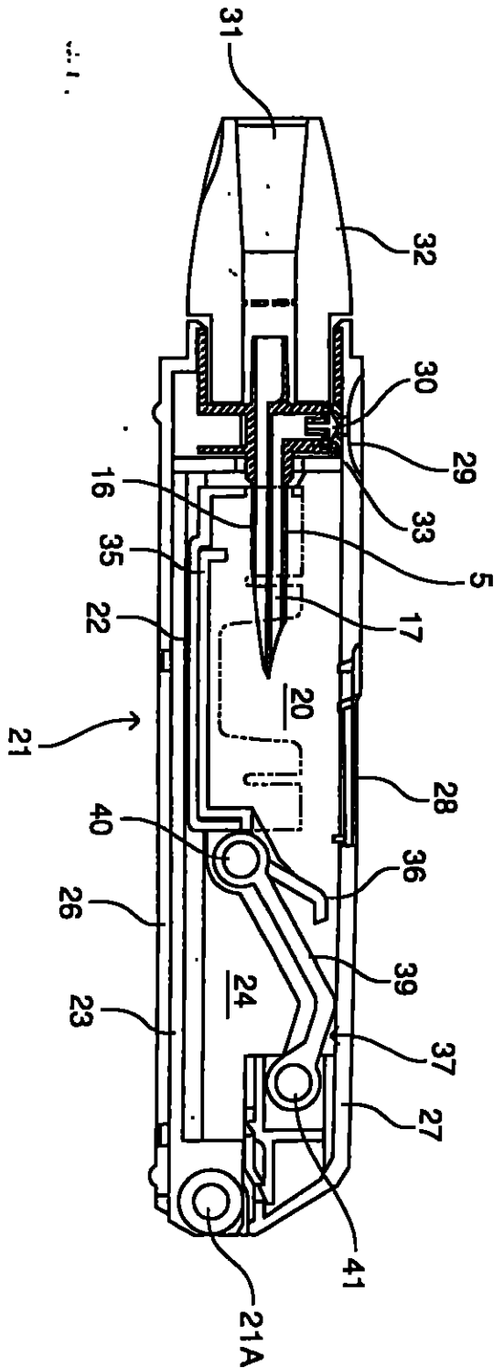


FIG.6

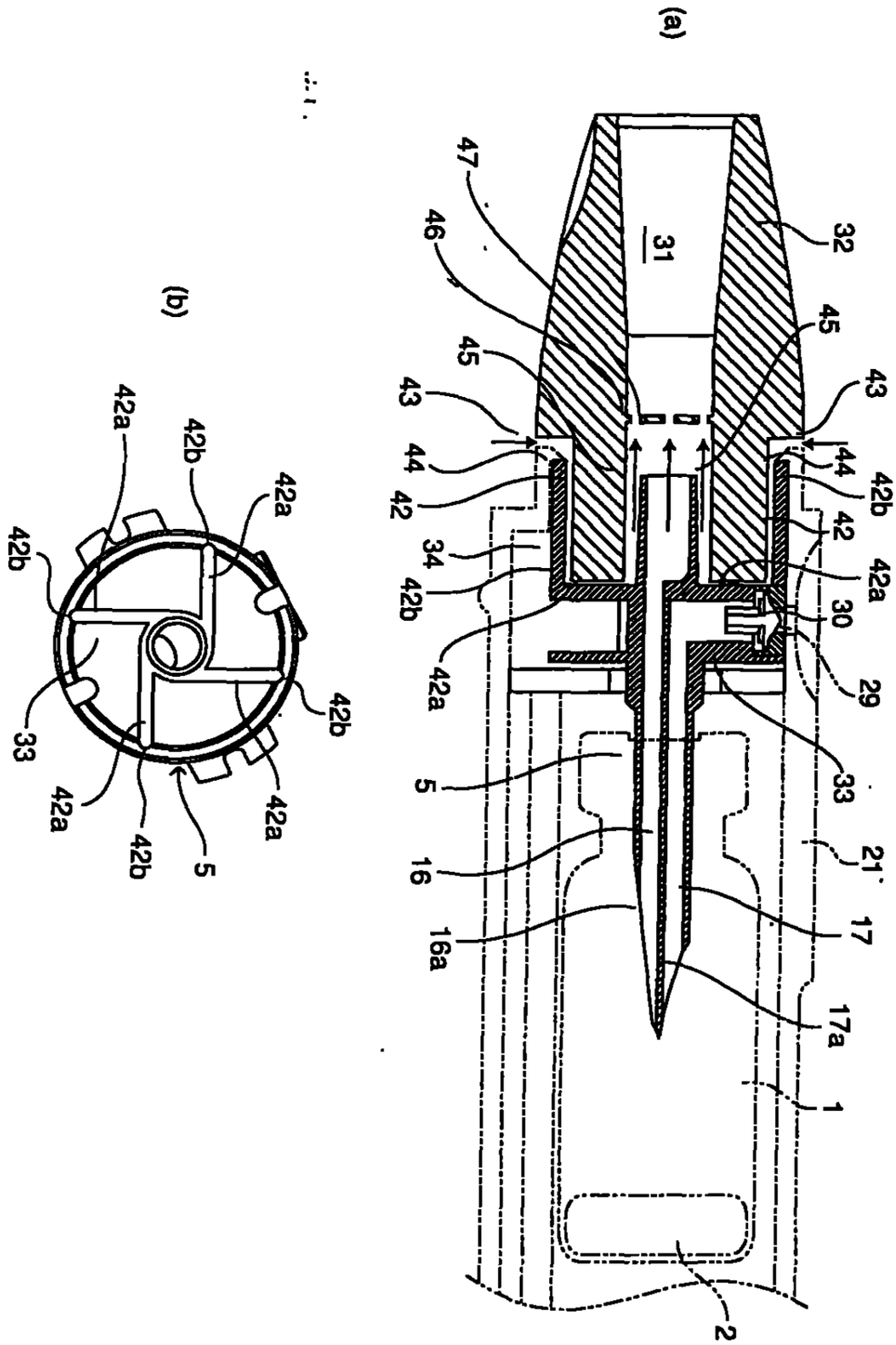


FIG.7

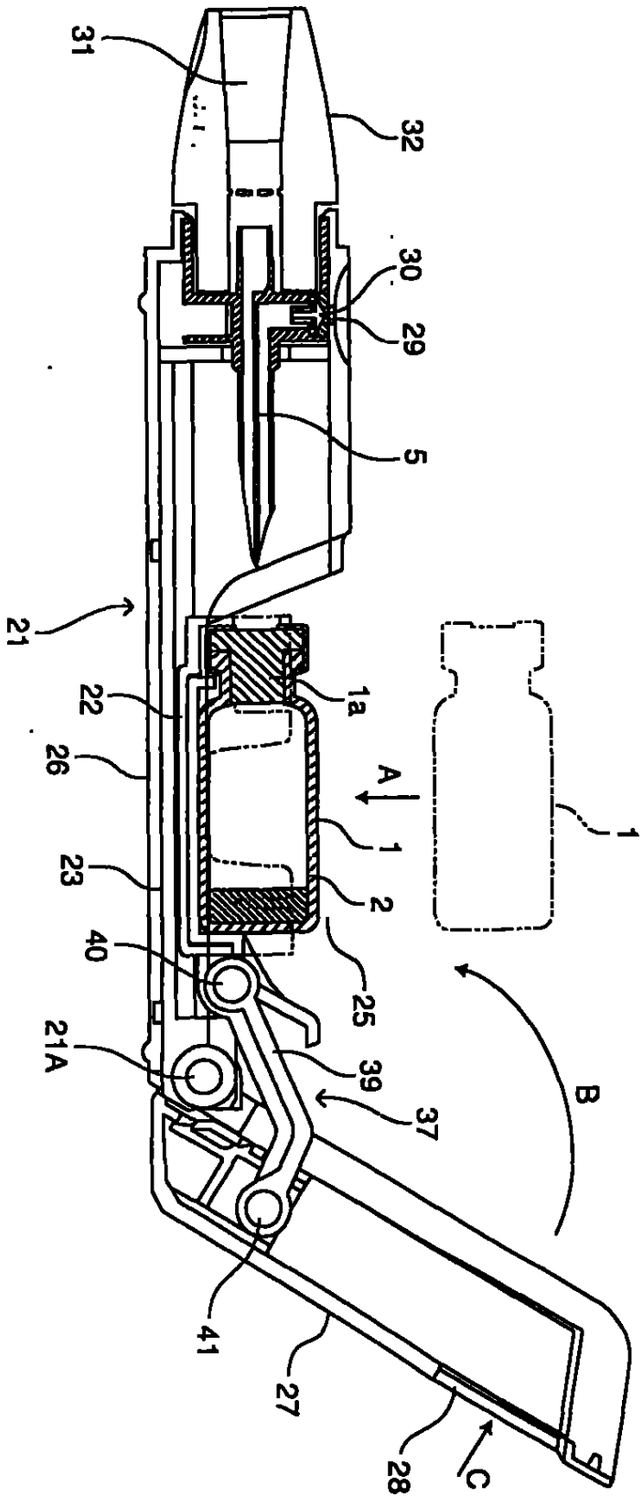


FIG.8

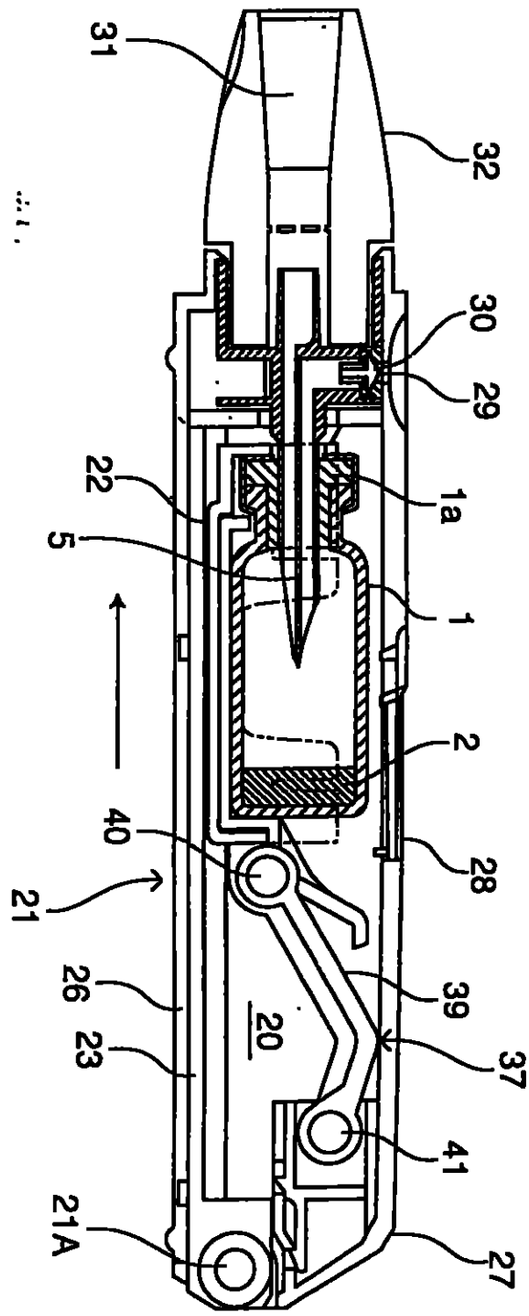


FIG.9

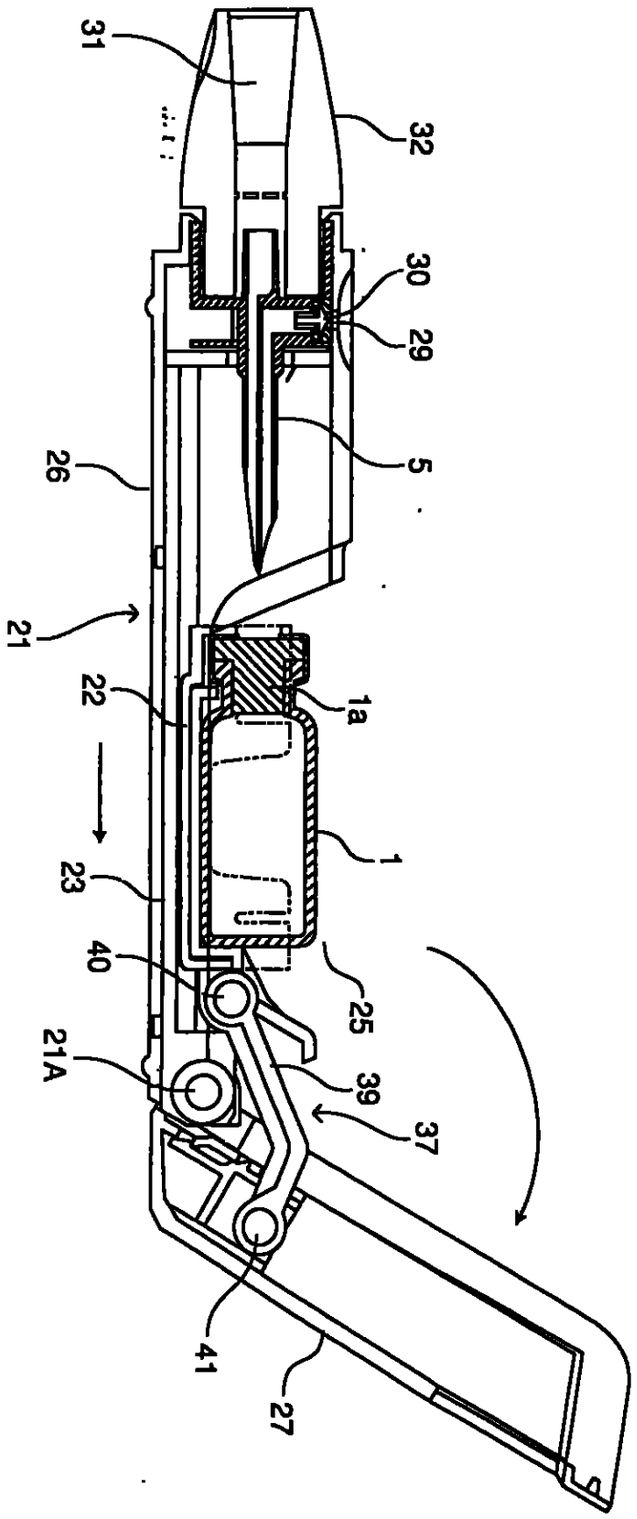


FIG.10

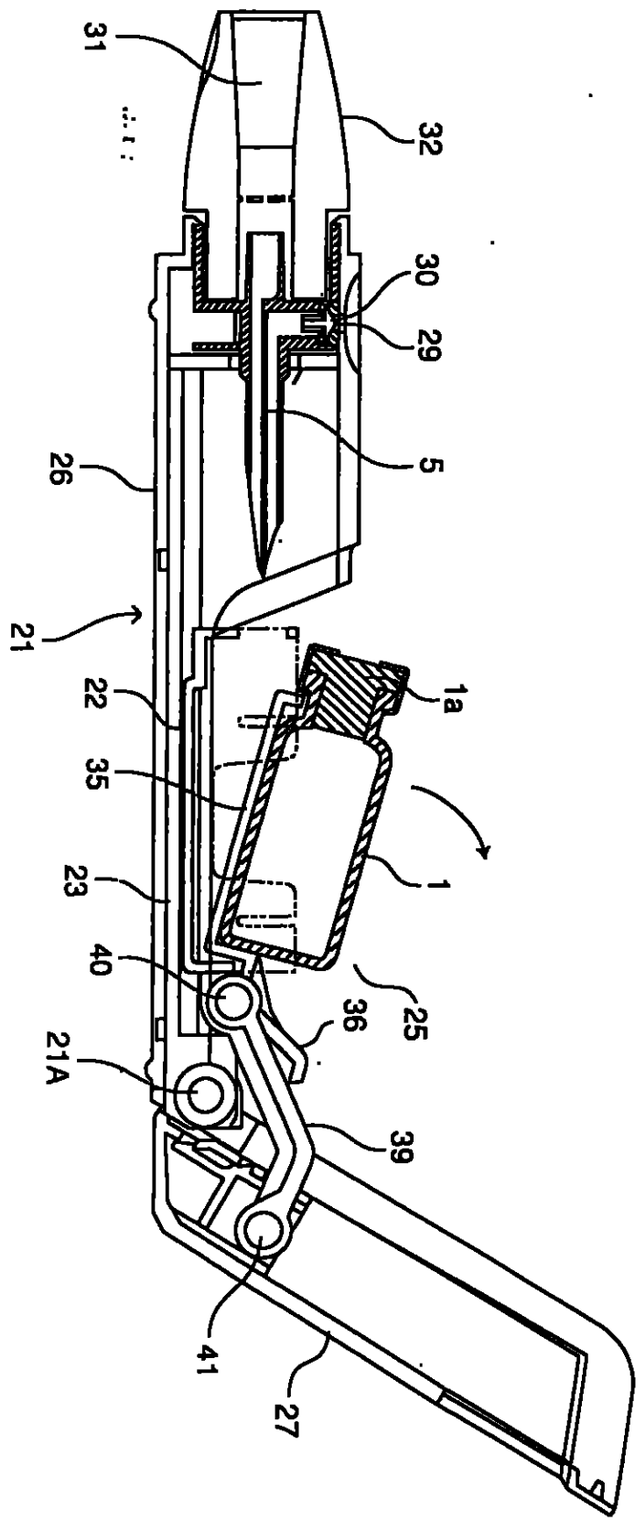


FIG.11

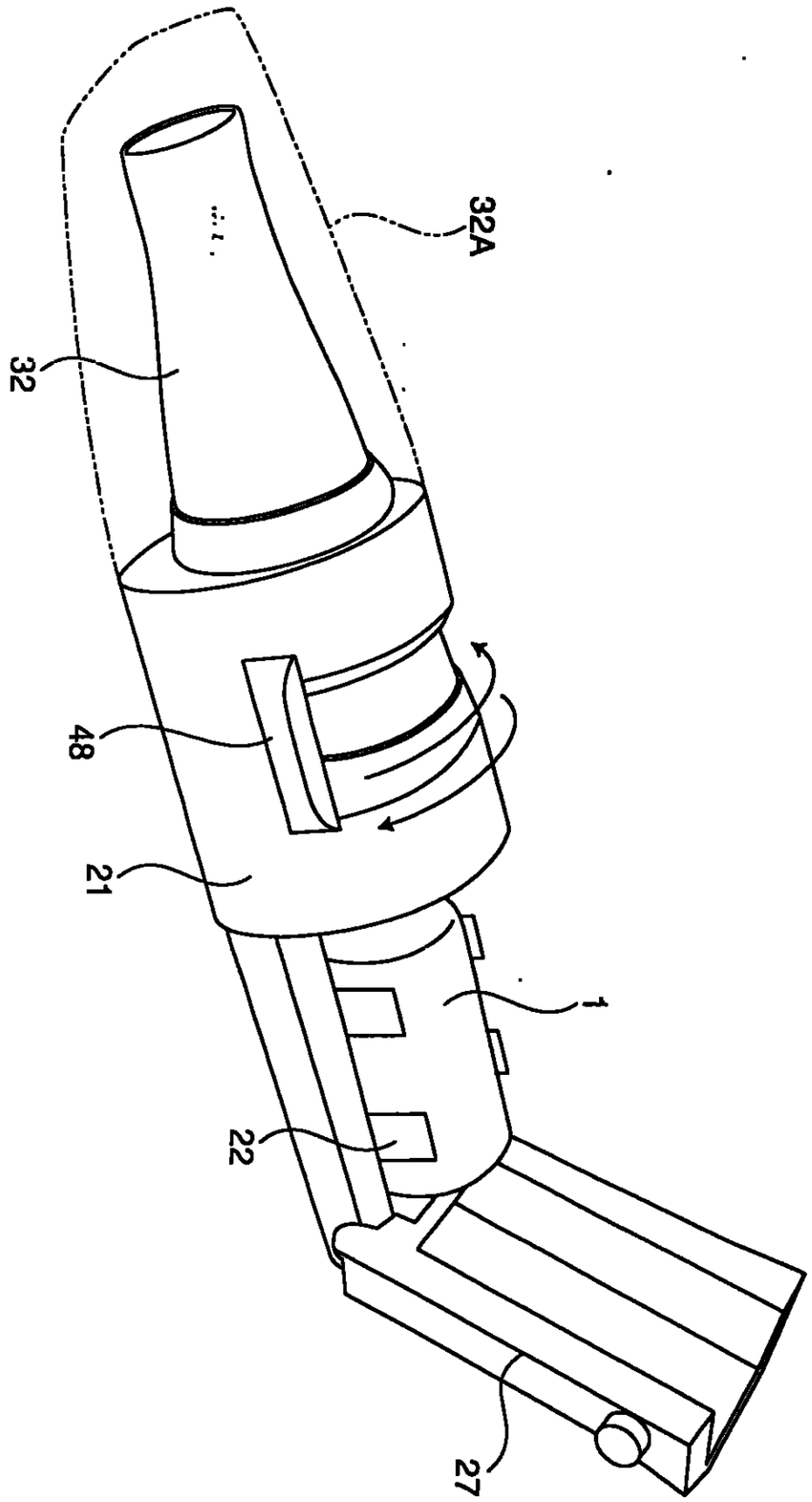


FIG.12

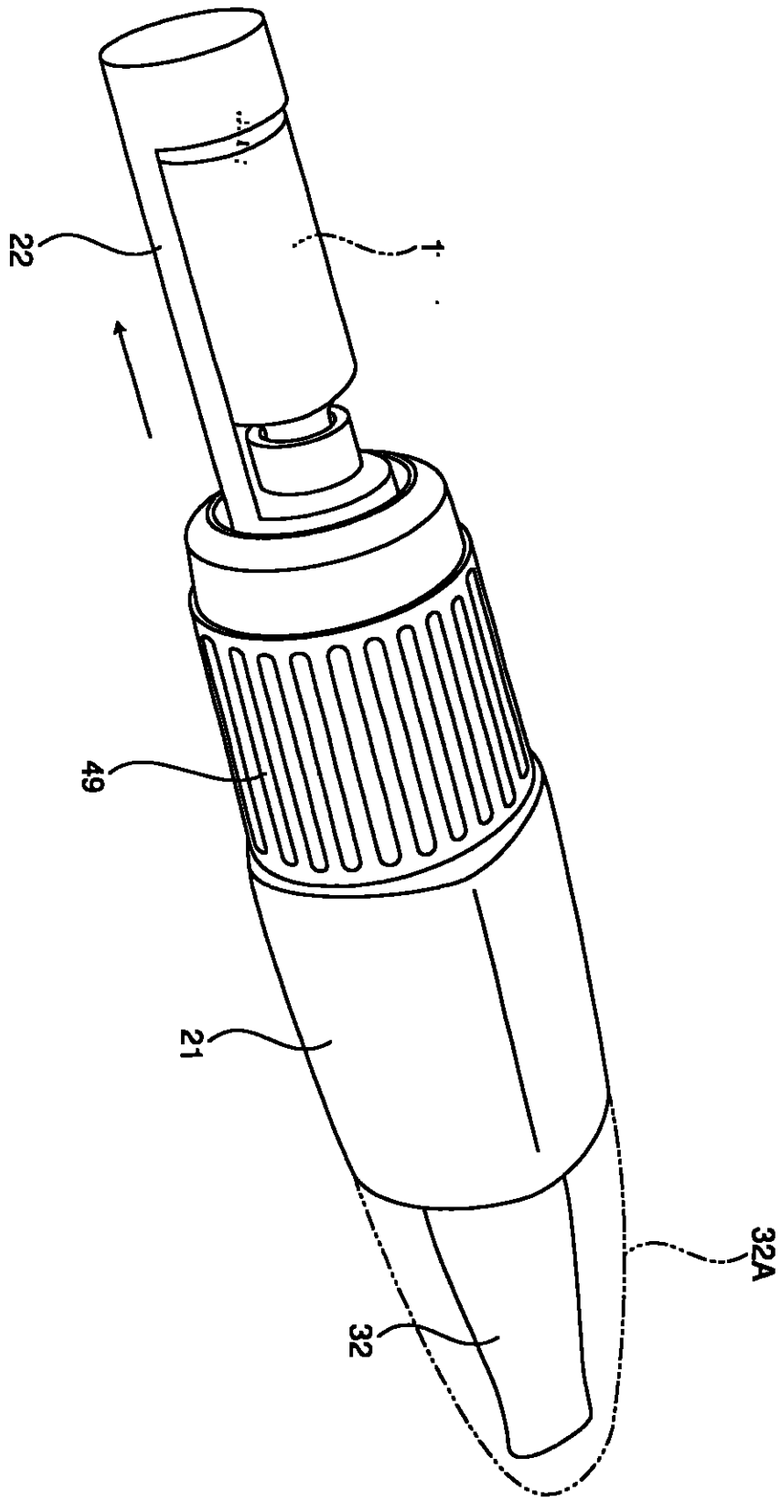


FIG.13

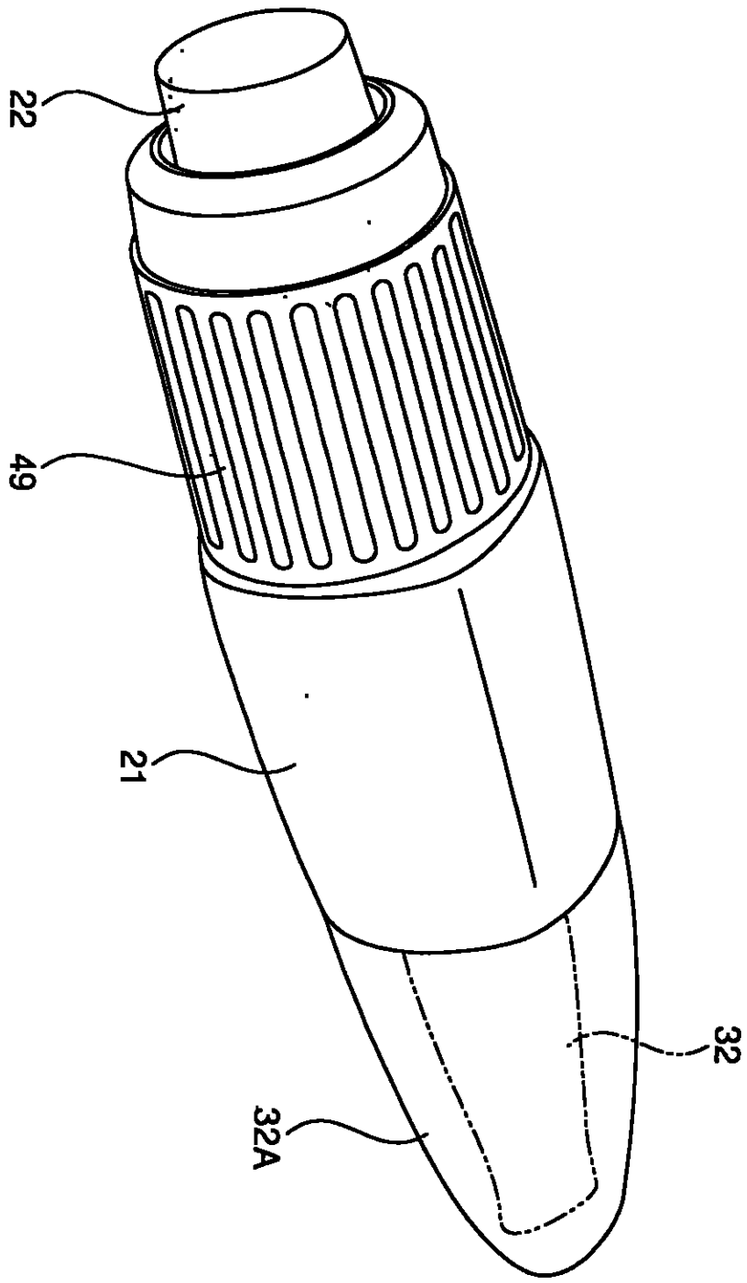


FIG.14

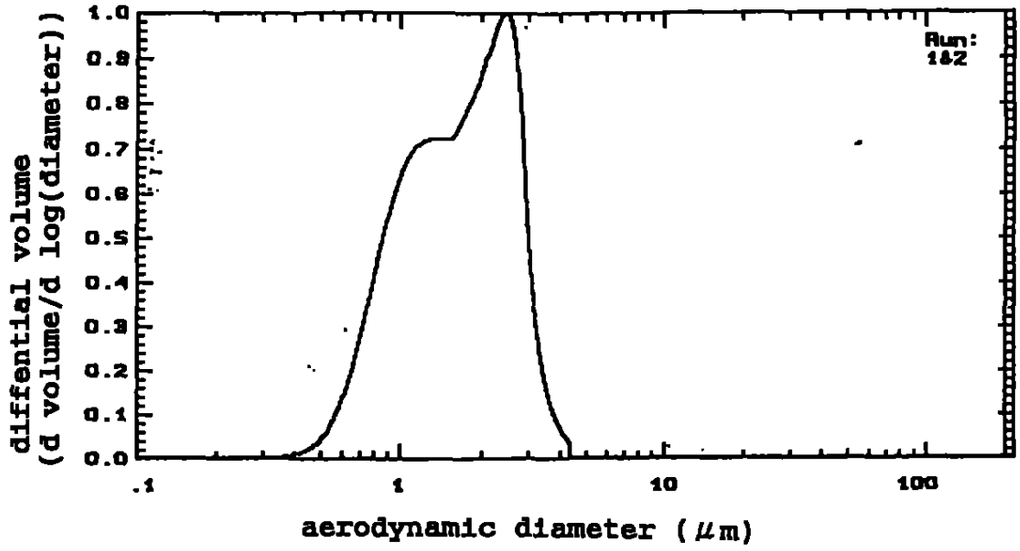

diffential volume
(d volume/d log(diameter))
1.0
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0.0
.1
1
10
100
Run:
182
aerodynamic diameter (μm)

FIG.15

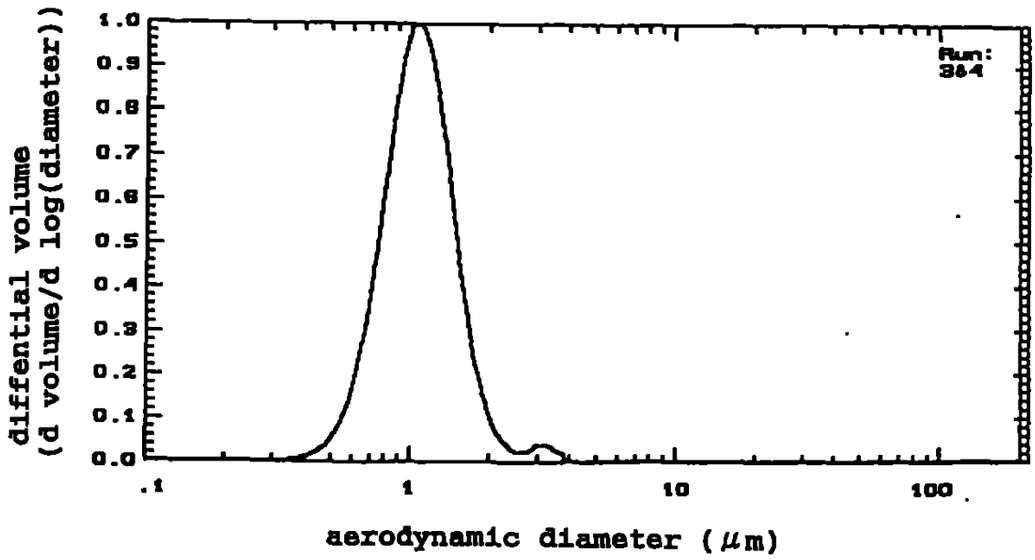

diffential volume
(d volume/d log(diameter))
1.0
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0.0
.1
1
10
100
Run:
384
aerodynamic diameter (μm)

FIG.16

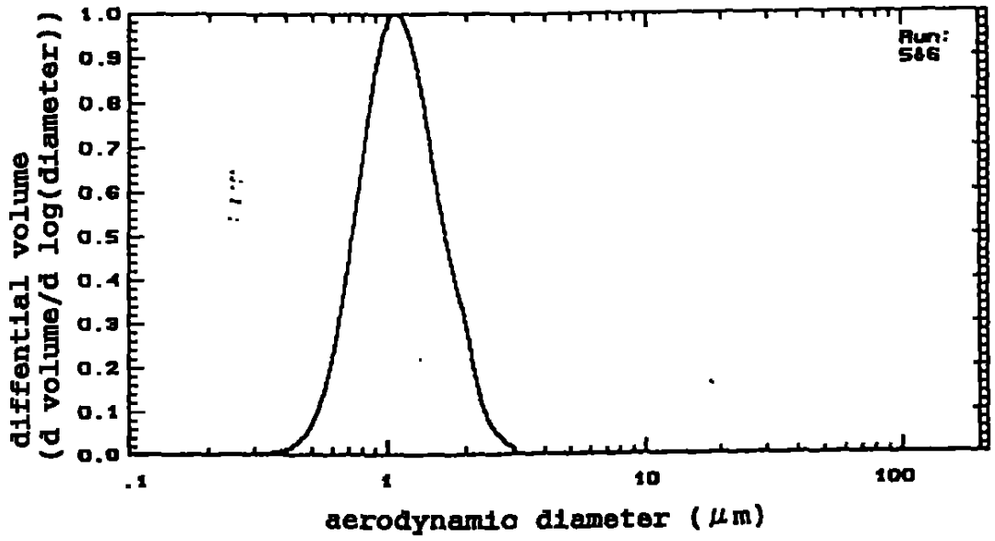

diffential volume
(d volume/d log(diameter))
1.0
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0.0
.1
1
10
100
aerodynamic diameter (μm)
Run:
S&6

FIG.17

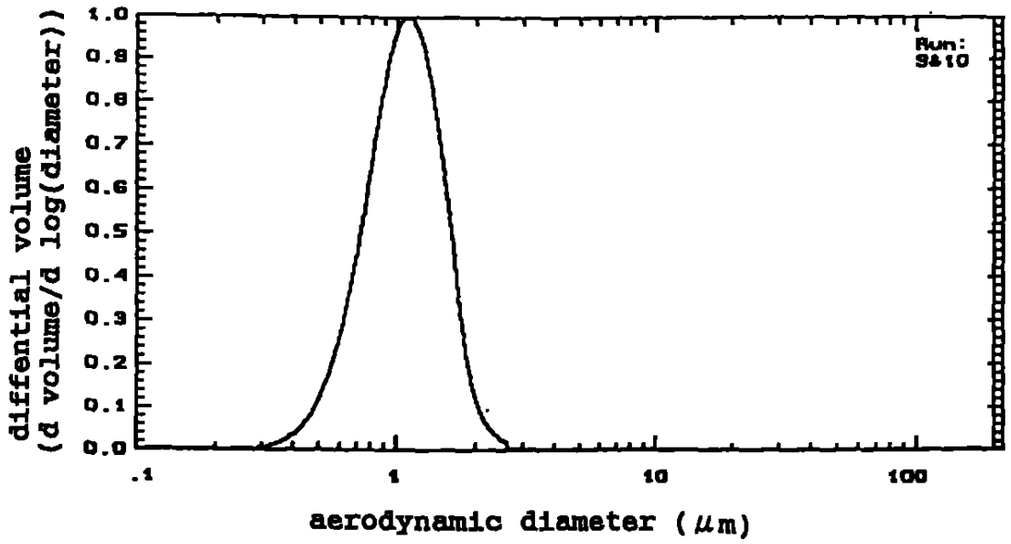

diffential volume
(d volume/d log(diameter))
1.0
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0.0
.1
1
10
100
aerodynamic diameter (μm)
Run:
S&10

FIG.18

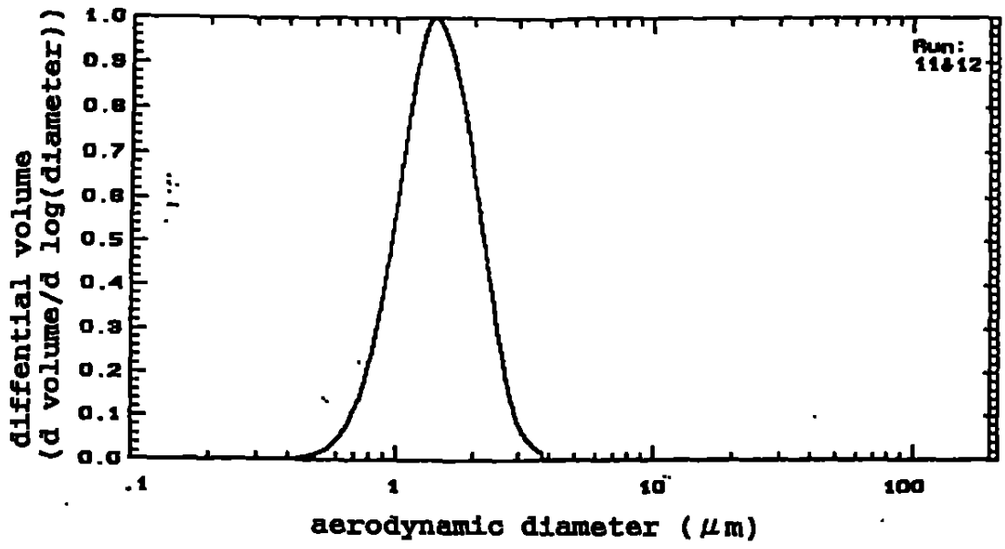
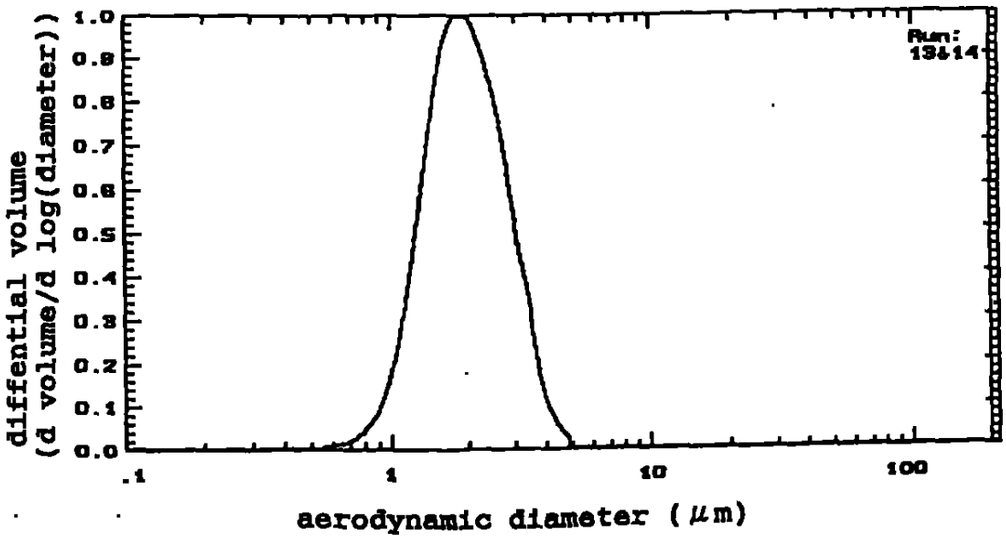

diffential volume
(d volume/d log(diameter))
1.0
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0.0
.1
1
10
100
aerodynamic diameter (μm)
Run:
11&12

FIG.19


diffential volume
(d volume/d log(diameter))
1.0
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0.0
.1
1
10
100
aerodynamic diameter (μm)
Run:
13&14

DESCRIPCIÓN

SISTEMA DE INHALACIÓN DE POLVO SECO PARA ADMINISTRACIÓN TRANSPULMONAR

CAMPO TÉCNICO

La presente invención se refiere a un nuevo sistema de inhalación de polvo seco adecuado para administración transpulmonar. Más específicamente, la presente invención se refiere a un sistema de inhalación de polvo seco para administración transpulmonar de acuerdo con el cual una composición secada por congelamiento que se proporciona en un recipiente puede prepararse en una forma adecuada para administración transpulmonar convirtiéndose en finas partículas en el momento de su uso, y se administra por inhalación.

Obsérvese que la presente invención comprende todas las invenciones relacionadas con el sistema de inhalación de polvo seco para la administración transpulmonar en cuestión. Ejemplos específicos de estas invenciones incluyen una composición secada por congelamiento que puede estar hecha en finas partículas de polvo adecuadas para administración transpulmonar (preparación de polvo seco para administración transpulmonar) en el tiempo de uso, un dispositivo (aparato/implemento) usado en la preparación e inhalación de la preparación de polvo seco

para administración transpulmonar, un método para producir la preparación de polvo seco para administración transpulmonar, un método para administración transpulmonar por inhalación utilizando la composición secada por congelamiento y el uso de composición secada por congelamiento para preparar una preparación de polvo seco para administración transpulmonar en el momento de uso.

De aquí en adelante en esta descripción, el término "partículas finas" incluye polvo pulverizado (polvo en partículas finas).

ANTECEDENTES DE LA TÉCNICA

En general, con respecto a la administración transpulmonar, se sabe que el ingrediente activo contenido en una medicina puede administrarse a los pulmones de manera eficiente haciendo que el diámetro de las partículas del ingrediente activo sea 10 micrómetros o menos, de preferencia 5 micrómetros o menos. Así, la situación actual con inhalaciones convencionales para administración transpulmonar es que, para hacer que la medicina tenga un diámetro de partículas adecuado para la administración transpulmonar por adelantado, se

preparan partículas finas por el método de secado por atomización, un método de trituración de chorro o similar, y posiblemente se lleva a cabo un mayor procesamiento, y luego las partículas finas se proporcionan en un inhalador de polvo seco.

Específicamente, la Publicación de Patente Japonesa No Examinada No. 1999-171760 divulga tres tipos de inhalación en polvo, a saber, (1) una preparación que comprende una composición en forma de polvo que comprende sólo partículas finas medicinales dentro de un vehículo adecuado, (2) una preparación que comprende una composición en forma de polvo en la cual se han granulado partículas finas medicinales ligeramente para formar un diámetro de partículas relativamente grandes contenidas en un recipiente adecuado, y (3) una preparación que comprende una composición en forma de polvo que comprende partículas mezcladas en la cual partículas finas y partículas de recipiente (lactosa, etc.), que tienen un diámetro mayor que las partículas finas medicinales se mezclan de manera uniforme dentro de un recipiente adecuado. Además, se ha divulgado que si estas inhalaciones en polvo se administran en el tracto respiratorio, el comportamiento que se muestra es que con (1) las partículas finas medicinales en la composición

llegan al tracto respiratorio inferior, por ejemplo, la tráquea y los bronquios, y se depositan en éstos, con (2) la medicina granulada se separa en partículas finas en vuelo en el tracto respiratorio, y las partículas finas medicinales producidas llegan al tracto respiratorio inferior, por ejemplo, la tráquea y los bronquios, y se depositan en éstos, y con (3) el vehículo se deposita en la cavidad oral, en la faringe o en la laringe, y las partículas finas medicinales sólo llegan al tracto respiratorio inferior, por ejemplo, la tráquea y los bronquios, y se depositan en éstos.

De esta manera, con una inhalación en polvo convencional para administración transpulmonar, el ingrediente que va a ser inhalado se convierte en partículas finas adecuadas por adelantado, y luego estas partículas finas, o estas partículas finas más procesadas por algún otro método, se llenan en un inhalador de polvo seco, y la administración transpulmonar se realiza usando este dispositivo.

Para convertir un fármaco de bajo peso molecular en partículas finas, por lo general se usa un método de secado por atomización (por ejemplo, un método divulgado en la Publicación de Patente Japonesa no Examinada No. 1999-171760), un método de trituración a chorro (por

ejemplo, un método divulgado en la Publicación de Patente Japonesa no Examinada No. 2001-151673) o similar. El método de trituración a chorro comprende aplicar un impacto de aire que tiene un índice de flujo de aire de al menos 1 000 L/min y una velocidad de aire no menor que la velocidad sónica para un fármaco de bajo peso molecular que convierte el fármaco en partículas finas. No se conoce ningún método que convierta el fármaco en partículas finas con un bajo impacto de aire.

En el caso de un fármaco de alto peso molecular como un péptido o proteína, por el otro lado, por ejemplo un método en el cual una solución para atomización de un líquido concentrado medicinal que contiene aditivos, se somete a secado por atomización, convirtiendo de este modo el líquido concentrado en partículas finas que tienen un diámetro de 5 micrómetros o menos en un paso, y luego estas partículas finas se llenan en un inhalador de polvo seco (método de secado por atomización: WO 95/31479), y un método en el cual un péptido o proteína se seca por congelamiento junto con aditivos, y luego la composición secada por congelamiento se convierte en partículas finas por trituración de chorro o similar, y el inhalador de polvo seco se llena con estas partículas

finas conocidas (método de secado por congelamiento - trituración de chorro: WO 91/16038).

No obstante, las inhalaciones de polvo convencionales para administración transpulmonar preparados por los métodos de secado por atomización o secado por congelamiento - trituración de chorro no son necesariamente preparaciones ideales para fármacos de alto peso molecular como péptidos y proteínas en particular. Por ejemplo, como se muestra en la divulgación en WO 95/31479 que alrededor del 25% de desactivación de interferón ocurre durante el proceso de secado por atomización, se anticipa que si se usa el método de secado por atomización, luego las proteínas y similares se desactivarán en el proceso de fabricación y la actividad del fármaco disminuirá de este modo.

No se conoce ningún método que convierta un fármaco de alto peso molecular en partículas finas mediante un bajo impacto de aire, al igual que un fármaco de bajo peso molecular.

Además, con el método de secado por atomización y el método de secado por congelamiento-trituración de chorro, se requiere una operación en la cual el polvo fino preparado se recolecte del aparato de secado por atomización o aparato de trituración de chorro, y se

subdivida y llene en recipientes. De esto modo, es inevitable que junto con esta operación surjan problemas como que la el rendimiento de la preparación disminuya debido a la recolección o pérdida de llenado y, por consiguiente, el costo se eleva, y que la preparación se contamine con impurezas. Además, en general resulta difícil subdividir y llenar con polvo pequeñas cantidades con precisión. Si se usa el método de secado por atomización o el método de secado por congelamiento-método de trituración de chorro, para el cual es esencial dicha subdivisión y llenado de cantidades pequeñas en forma de polvo, resulta necesario establecer un método de llenado con pequeñas cantidades y exactitud de polvo. Detalles de un sistema, aparato y método para el llenado de polvo fino se divulgan en la Patente de los Estados Unidos No. 5,826,633.

DIVULGACIÓN DE LA INVENCIÓN

Constituye un objetivo de la presente invención resolver varios problemas de las inhalaciones convencionales de polvo antes mencionadas para la administración transpulmonar. Específicamente, constituye un objetivo de la presente invención proporcionar un sistema de preparación y sistema de administración nuevo que permitan que una composición

secada por congelamiento que se encuentre en recipientes se subdivida por adelantado en dosis únicas de ingrediente activo para convertir las partículas finas a un diámetro adecuado para administración transpulmonar en el recipiente en el momento de su uso y luego usarse para administración transpulmonar como se encuentra.

Los inventores de la presente realizaron minuciosos estudios para lograr el objetivo antes señalado, y como resultado descubrieron que si la sustancia farmacológicamente activa se deposita en forma de líquido en recipientes subdivididos en cantidades necesarias y luego se secan por congelamiento, la composición secada por congelamiento en forma distinta de polvo preparada de este modo puede convertirse de manera inesperada en partículas finas por un impacto de aire relativamente bajo mientras aún se encuentra en el recipiente. Basándose en este conocimiento, los inventores de la presente realizaron otros estudios, y como consecuencia de éstos descubrieron que usando una composición secada por congelamiento, una sola dosis de lo que se encuentra en forma distinta de polvo en un recipiente, en combinación con un dispositivo que comprende medios para introducir aire a una velocidad e índice de flujo prescritas en el recipiente para ser capaz de aplicar un

impacto de aire prescrito a la composición, y medios para descargar del recipiente la composición en polvo que se ha convertido en partículas finas, luego la preparación secada por congelamiento puede ser preparada, en forma de polvo de partículas finas adecuada para la administración transpulmonar, fácilmente por un usuario en el momento del uso (específicamente el momento de la inhalación), y el polvo de partículas finas puede administrarse por inhalación tal como se encuentra. Asimismo, se ha verificado que de acuerdo con este sistema de administración transpulmonar, se pueden resolver todos los problemas previamente mencionados respecto de las inhalaciones convencionales de polvo para administración transpulmonar.

Es decir, de acuerdo con el sistema de administración transpulmonar de la presente invención antes mencionado, no es necesario recolectar la preparación farmacéutica en forma de polvo y luego llenarla en recipientes, sino que la preparación se realiza llenando cada recipiente con líquido y luego se efectúa el secado por congelamiento, y luego el sistema de administración transpulmonar puede usarse para administración transpulmonar con una precisión sumamente alta y una producción alta de la preparación, y sin el

problema de contaminación. Además, de acuerdo con el sistema de administración antes mencionado, los ingredientes activos como las proteínas o péptidos no están expuestos a alta temperatura en el proceso de fabricación como es el caso con el método de secado por atomización y similares y, por lo tanto, no hay problema de que la actividad farmacológica disminuya debido a la exposición a alta temperatura. Por lo tanto, el sistema de administración de la presente invención es un sistema sumamente útil en particular con las sustancias farmacológicamente activas como péptidos y proteínas que son fármacos costosos, puesto que el costo de preparación puede reducirse.

Además, de acuerdo con el sistema de inhalación de polvo seco de la presente invención, se obtiene una fracción sumamente alta de partículas finas (la cantidad del fármaco que llega a los pulmones: fracción de partículas finas, fracción respirable) y, por ende, el fármaco puede administrarse en los pulmones de manera eficiente.

El sistema de inhalación de polvo seco de la invención se caracteriza por usar una composición secada por congelamiento en forma similar a una pastilla distinta de polvo como preparación para administración

transpulmonar. El sistema de inhalación de polvo seco de la invención en el cual la composición secada por congelamiento en forma de pastilla se aplica a un inhalador de polvo seco es capaz de lograr una fracción de partículas finas significativamente mayor que el caso en el cual una preparación convertida antes en partículas finas con un tamaño de partículas adecuado para la administración transpulmonar se aplica a un inhalador de polvo seco de acuerdo con un método empleado para que inhalantes en polvo conocidos hasta la fecha, como un método de trituración a chorro o un método de secado por atomización.

Por estas razones, el sistema de inhalación de polvo seco de la presente invención puede considerarse un sistema de administración transpulmonar de alto rendimiento.

La presente invención fue desarrollada basándose en este conocimiento.

(I) La presente invención incluye el siguiente sistema de inhalación de polvo seco para administración transpulmonar.

El sistema de inhalación de polvo seco para la administración transpulmonar comprende una combinación de una composición secada por congelamiento que existe en

forma distinta de polvo en un recipiente, y es capaz de convertirse en partículas finas de diámetro promedio de 10 micrómetros o menos en el recipiente por la aplicación de un impacto de aire prescrito a la composición secada por congelamiento, un dispositivo capaz de aplicar el impacto de aire antes mencionado a la composición secada por congelamiento en el recipiente, y un dispositivo capaz de descargar las partículas finas así obtenidas.

Lo siguiente puede considerarse como modalidades específicas de este sistema de inhalación de polvo seco para administración transpulmonar.

- Un sistema de inhalación de polvo seco para administración transpulmonar, usando una combinación de:

(1) un recipiente que contiene una composición secada por congelamiento que contiene una sola dosis de un ingrediente activo, y tiene:

(i) una forma similar a una pastilla en forma distinta de polvo

(ii) un índice de desintegración de 0,015 o más, y

(iii) la propiedad de convertirse en partículas finas con un diámetro de partícula medio de 10 micrómetros o menos o una fracción de partículas finas de 10% o más luego de recibir un impacto de

aire que tiene una velocidad de aire de al menos 1 m/s y un índice de flujo de aire de al menos 17 ml/s; y

(2) un dispositivo que tienen medios capaces de aplicar dicho impacto de aire a la composición secada por congelamiento en dicho recipiente y medios para descargar la composición secada por congelamiento en forma de polvo que se ha convertido en partículas finas.

(II) Además, las siguientes composiciones secadas por congelamiento que se han convertido por impacto de aire en un polvo seco lo suficientemente fino para permitir la administración transpulmonar se incluyen en la presente invención.

- Una composición secada por congelamiento para administración transpulmonar que tiene las siguientes propiedades (i)-(iii):

(i) tiene una forma similar a una pastilla, en forma distinta de polvo,

(ii) tiene un índice de desintegración de 0,015 o más, y

(iii) se convierte en partículas finas que tiene un diámetro de partícula medio de 10 micrómetros o menos o una fracción de partículas finas de 10% o más luego de recibir un impacto de aire que tiene una velocidad de

aire de al menos 1 m/s y un índice de flujo de aire de al menos 17 ml/s.

(III) Además, los siguientes inhaladores en polvo seco que se pueden usar en el sistema de inhalación de polvo seco para administración se incluyen en la presente invención.

Los inhaladores son usados para la administración de partículas finas obtenidas mediante la aplicación de un impacto de aire a una composición secada por congelamiento que ha sido depositado en forma diferente a polvo en recipiente de un usuario para inhalación. Ejemplos específicos de tales inhaladores comprenden (1) medios capaces de aplicar un impacto de aire que tiene una velocidad de aire de al menos 1 m/s y un índice de flujo de aire de al menos 17 ml/s a la composición secada por congelamiento en el recipiente, y (2) medios para descargar la composición secada por congelamiento en forma de polvo que se ha desintegrado en partículas finas. Más específicamente, los inhaladores constan de inhaladores de polvo seco de tipo de chorro como en (a) inhaladores de polvo seco del tipo auto-inhalación y como se encuentra adelante (b) adelante.

(a) inhalador de polvo seco de tipo chorro: inhalador de polvo activo

Un dispositivo usado en una composición secada por congelamiento que se encuentra en forma distinta de polvo en un recipiente en partículas finas y administrar las partículas finas obtenidas al usuario por inhalación,

que comprende una parte aguja que tiene una trayectoria de flujo de chorro de aire, una parte aguja que tiene una trayectoria de flujo de descarga, un medio de alimentación a presión para alimentar aire en la trayectoria de flujo de chorro de aire de la parte aguja, y un puerto de inhalación que se comunica con la trayectoria de flujo de descarga,

y está conformado de tal manera que un tapón que sella el recipiente es perforado por las partes aguja, de modo que la trayectoria de chorro de aire y la trayectoria de flujo de descarga se comunican con el interior del recipiente, y se impulsa aire a chorro al interior del recipiente desde la trayectoria de flujo de chorro usando el medio de alimentación a presión de aire, desintegrando de este modo la composición secada por congelamiento en partículas finas por el impacto del aire a chorro, y descargando las partículas finas obtenidas del puerto de inhalación a través de la trayectoria de flujo de descarga.

(b) El inhalador de polvo seco del tipo de auto-inhalación: inhalador de polvo pasivo.

Un dispositivo utilizado en la preparación de una composición secada por congelamiento que ha sido colocada en un recipiente en forma diferente a polvo en finas partículas y administrar las partículas finas obtenidas al usuario, mediante inhalación,

que comprende una parte aguja que tiene una trayectoria de succión, una parte aguja que tiene una trayectoria de flujo de introducción de aire, y un puerto de inhalación que se comunica con la trayectoria de flujo de succión

y está conformado de tal manera que en un estado en el cual un tapón que sella el recipiente ha sido perforado por las partes aguja, a través de la presión de inhalación de un usuario, el aire en el recipiente es inhalado desde el puerto de inhalación, y al mismo tiempo el aire exterior fluye hacia el recipiente, que ahora se encuentra a una presión negativa, por la trayectoria de flujo de introducción de aire, y en consecuencia la composición se desintegra en partículas finas por el impacto del aire entrante, y las partículas finas obtenidas se descargan del puerto de inhalación por el flujo de succión.

(IV) Asimismo, los siguientes métodos de elaboración de una preparación en polvo para administración transpulmonar se incluyen en la presente invención.

- Un método para elaborar una preparación de polvo seco para administración transpulmonar, el cual comprende:

introducir aire a un recipiente para aplicar a una composición secada por congelamiento en un impacto de aire que tiene una velocidad de aire de al menos 1 m/s y un índice de flujo de aire de al menos 17 ml/s usando un dispositivo capaz de aplicar dicho impacto de aire a la composición secada por congelamiento en el recipiente, convirtiendo de este modo la composición secada por congelamiento en partículas finas que tienen un diámetro de partícula medio de 10 micrómetros o menos o una fracción de partículas finas de 10% o más;

La composición secada por congelamiento contiene una sola dosis de un ingrediente activo y tiene las siguientes propiedades:

(i) tiene forma similar a una pastilla, en forma distinta de polvo,

(ii) tiene un índice de desintegración de 0,015 o más, y

(iii) se convierte en partículas finas que tienen un diámetro promedio de 10 micrómetros o menos o una fracción de partículas finas de 10% o más luego de recibir el impacto de aire.

(V) Además, los siguientes métodos de administración caracterizados por usar un sistema de inhalación de polvo seco para administración transpulmonar como se ha descrito antes se incluyen en la presente invención. El método de administración transpulmonar es un método de acuerdo con el cual es posible para un usuario (paciente), en el momento de administración por inhalación, preparar una composición secada por congelamiento que se encuentra en forma distinta de polvo en un recipiente volviéndola un polvo de partículas finas capaz de administración transpulmonar en el momento de su uso, y administrar por inhalación la preparación en forma de polvo fino. Las modalidades siguientes se incluyen en el método de administración.

- Un método de administración transpulmonar que comprende:

Convertir una composición secada por congelamiento en partículas finas que tienen un diámetro medio de 10 micrómetros o menos o una fracción de partículas finas de 10% o más aplicando un impacto de aire que tiene una

velocidad de aire de al menos 1 m/s y un índice de flujo de aire de al menos 17 ml/s a la composición secada por congelamiento en el momento de su uso, y

administrar el polvo resultante que se ha convertido en partículas finas a un usuario por inhalación;

La composición secada por congelamiento contiene una sola dosis de un ingrediente activo y tiene las siguientes propiedades:

(i) tiene forma similar a una pastilla, en forma distinta de polvo,

(ii) tiene un índice de desintegración de 0,015 o más, y

(iii) se convierte en partículas finas que tienen un diámetro promedio de 10 micrómetros o menos o una fracción de partículas finas de 10% o más luego de recibir el impacto de aire.

(VI) Asimismo, los siguientes usos de una composición secada por congelamiento para administración transpulmonar se incluyen en la presente invención.

-Uso de una composición secada por congelamiento para administración transpulmonar por inhalación, caracterizado porque la composición secada por congelamiento contiene una sola dosis de ingrediente activo y tiene las siguientes propiedades:

(i) tiene forma similar a una pastilla en forma distinta de polvo,

(ii) tiene un índice de desintegración de 0,015 o más, y

(iii) se convierte en partículas finas que tienen un diámetro medio de 10 micrómetros o menos, o una fracción de partículas finas de 10% o más luego de recibir un impacto de aire que tiene una velocidad de al menos 1 m/s y un índice de flujo de aire de al menos 17 ml/s, y se usa formando partículas finas que tienen el diámetro promedio de dicha fracción de partículas finas.

(VII) Además, los siguientes usos de una composición secada por congelamiento para elaborar una preparación en polvo para administración transpulmonar se incluyen en la presente invención.

- Uso de una composición secada por congelamiento para elaborar una preparación en polvo seco para administración transpulmonar por inhalación,

Caracterizado porque la composición secada por congelamiento tiene las siguientes propiedades:

(i) tiene una forma similar a pastilla, en forma distinta de polvo,

(ii) tiene un índice de desintegración de 0,015 o más, y

(iii) se convierte en partículas finas que tienen un diámetro de partículas medio de 10 micrómetros o menos o una fracción de partículas finas de 10% o más luego de recibir un impacto de aire que tiene una velocidad de aire de al menos 1 m/s y un índice de flujo de aire de al menos 17 ml/s, y se usa para pulverizar en partículas finas que tienen dicho diámetro de partícula medio o dicha fracción de partículas finas en el momento del uso.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La Fig. 1 es una vista en corte que muestra un inhalador de polvo seco (de tipo de chorro 1) de la presente invención que se divulga como Modalidad 1. Obsérvese que, en el dibujo, las flechas indican el flujo de aire externo (como en las Figs. 2 y 3 a continuación).

Además, los significados de los números de referencia son como se indica a continuación: 1. recipiente, 1a. Tapón, 2. composición secada por congelamiento, 3. trayectoria de flujo de chorro de aire, 4. trayectoria de flujo de descarga, 5. pieza aguja, 6. puerto de inhalación, 7. componente de admisión de aire, 8. cubierta de seguridad tubular, 9. medios de alimentación de presión de aire, 10. Componente de fuelle, 11. válvula de admisión, 12. puerto de admisión, 13. válvula de descarga, 14. puerto de descarga, 15.

puerto de conexión (como en las Figs. 2-11 a continuación).

La Fig. 2 es una vista en corte que muestra un inhalador de polvo seco (de tipo de autoinhalación 1) de la presente invención que se divulga en la Modalidad 2. Asimismo, los significados de los varios números de referencia son como se indica a continuación: 16. trayectoria de flujo de succión, 17. trayectoria de flujo de introducción de aire, 18. puerto de inhalación, 19. componente de admisión de aire (como en la Fig. 3 más adelante).

La Fig. 3 es una vista en corte que muestra un inhalador de polvo seco (de tipo de autoinhalación 2) de la presente invención que se divulga en la Modalidad 3.

La Fig. 4 es una vista en perspectiva que muestra un inhalador de polvo seco (de tipo de autoinhalación 3) de la presente invención que se divulga en la Modalidad 4. Asimismo, los significados de los números de referencia son como se indica a continuación: 21. cubierta protectora, 22. parte de soporte 27. tapa, 28. ventana, 32. boquilla, 32a. tapa de boquilla, 39. conector (como en las Figs. 5-13 más adelante).

La Fig. 5 es una vista en corte del inhalador en polvo seco antes mencionado (de tipo de autoinhalación

3). Asimismo, los significados de los números de referencia son como se indica a continuación: 20. cámara de cubierta protectora, 21A. articulación, 23. componente de guía, 24. parte operativa del soporte, 26. componente principal de cubierta protectora, 29. puerto de introducción, 30. válvula de retención, 31. puerto de succión, 33. parte de división, 35. extractor 36. palanca, 37. parte de mecanismo, 39. conector, 40. articulación, 41. articulación (como en las Figs. 6-13 más adelante).

La Fig. 6(a) es una vista en corte de parte del inhalador antes mencionado (de tipo de autoinhalación 3). (b) es un vista lateral de la parte aguja de este inhalador de polvo seco. Asimismo, los significados de los números de referencia son como se indica a continuación: 16a. abertura de la punta de trayectoria de flujo de succión, 16. 17a. abertura de punta de trayectoria de flujo de introducción de aire, 17, 34. Componente de pared periférica, 42. Segunda trayectoria de introducción, 42a. ranura de introducción en la parte de división, 33, 42b. ranura de introducción en la pared periférica, 34, 43. espacio libre, 44. un extremo de la segunda trayectoria de introducción, 42, 45. otro extremo de la segunda trayectoria de introducción, 42, 46.

orificio de ventilación, 47. pared (como en las Figs. 7-13 más adelante).

Las Figs. 7-10 son vistas en corte para explicar la operación del inhalador de polvo seco antes mencionado (de tipo de autoinhalación 3). El número de referencia (25) indica una porción de extracción/inserción.

La Fig. 11 es una vista en perspectiva de un inhalador de polvo seco (de tipo de autoinhalación 4), que es otra modalidad de la presente invención. El número de referencia (48) indica un operador.

La Fig. 12 y 13 son vistas en perspectiva de un inhalador de polvo seco (de tipo de autoinhalación 5) de otra modalidad de la presente invención. El número de referencia (49) indica un operador.

La Fig. 14 es un gráfico que muestra la distribución del tamaño de partículas de las partículas finas realizadas del inhalador de polvo seco en el Ejemplo 1.

La Fig. 15 es un gráfico que muestra la distribución del tamaño de partículas de las partículas finas realizadas del inhalador de polvo seco en el Ejemplo 2.

La Fig. 16 es un gráfico que muestra la distribución del tamaño de partículas de las partículas finas realizadas del inhalador de polvo seco en el Ejemplo 3.

La Fig. 17 es un gráfico que muestra la distribución del tamaño de partículas de las partículas finas realizadas del inhalador de polvo seco en el Ejemplo 4.

La Fig. 18 es un gráfico que muestra la distribución del tamaño de partículas de las partículas finas realizadas del inhalador de polvo seco en el Ejemplo 5.

La Fig. 19 es un gráfico que muestra la distribución del tamaño de partículas de las partículas finas realizadas del inhalador de polvo seco en el Ejemplo 6.

MEJOR MANERA DE LLEVAR A CABO LA INVENCIÓN

(1) Inhalador de polvo seco

El inhalador de polvo seco usado en la presente invención es un dispositivo para desintegrar una preparación secada por congelamiento (composición secada por congelamiento) que se encuentra en forma distinta de polvo en un recipiente convirtiéndola en partículas finas en el recipiente, y permitiendo que un usuario inhale la preparación en polvo del recipiente.

Al comprimir (1) medios capaces de aplicar un impacto de aire a la composición en forma diferente de polvo secada por congelamiento en un grado tal que la composición secada por congelamiento puede ser pulverizada en partículas finas, y (2) medios capaces de administrar a un paciente por inhalación la preparación

secada por congelamiento en forma de polvo que se ha convertido en partículas finas, el dispositivo puede realizar la desintegración de la composición secada por congelamiento en partículas finas y la administración de la composición en polvo a un usuario por inhalación. Obsérvese que los medios (1) también pueden considerarse como medios para introducir aire que tienen el impacto de aire mencionado anteriormente en el recipiente que contiene la composición secada por congelamiento. Además, medios (2) también puede considerarse como medios para descargar la preparación en polvo que se ha convertido en partículas finas en el recipiente. En un sistema de inhalación de polvo seco de la presente invención, aunque el dispositivo incluye estos medios, también se puede usar ya sea un dispositivo convencional conocido públicamente o un dispositivo que se desarrollará en el futuro.

Específicamente, los medios (1) pueden ser comprendidos al introducir aire capaz de aplicar un impacto de aire como se hizo anteriormente dentro del recipiente que contiene la composición secada por congelamiento. Nótese que los medios (1) se pueden alterar en medios capaces de aplicar un impacto de aire que tiene una velocidad de aire de, al menos, 1 m/s y un

índice de flujo de aire de al menos 17 ml/s a la composición secada por congelamiento en el recipiente.

Al utilizar los medios (2) o por vía de estos medios, la preparación en polvo seca, que ha sido preparada en una forma adecuada para administración transpulmonar, se puede administrar mediante la inhalación al usuario tal como un paciente. Nótese que, por ejemplo, una cámara o trayectoria de flujo se puede suministrar en los medios (2) tal como aquella de la composición se hace de partículas finas o dispersas.

El dispositivo en cuestión comprende inhaladores de polvo seco tipo chorro como en (a) adelante e inhaladores de polvo seco tipo autoinhalantes como en (b) adelante.

(a) inhalador de polvo seco de tipo chorro: inhalador de polvo activo

(a-1) un inhalador de polvo seco utilizado en la elaboración de partículas finas e inhalación de una composición secada por congelamiento que ha estado contenido en una forma diferente a polvo en un recipiente,

que comprende una parte de aguja que tiene una trayectoria de flujo de chorro de aire, una parte de aguja que tiene una trayectoria de flujo de descarga, medios de alimentación de presión de aire para alimentar

aire dentro de la trayectoria de flujo de chorro de aire de la parte de aguja que comunica con la trayectoria de flujo de descarga,

y estando constituida de tal manera que un tapón que sella la parte superior del recipiente es perforado por las partes aguja, comunicando así las trayectoria de flujo de chorro de aire con el interior del recipiente, y el aire se chorrea dentro del recipiente desde la trayectoria de chorro de aire utilizando los medios de alimentación de presión de aire, desintegrando así la composición secada por congelamiento en partículas finas por el impacto del aire chorreado, y descargando las partículas finas obtenidas por fuera del puerto de inhalación por vía de la trayectoria del flujo de descarga.

(a-2) El inhalador de polvo seco descrito en (a-1) anterior, está constituido de tal forma que los medios alimentadores de presión de aire son manualmente operados y comprenden un componente de fuelle que tiene un puerto de entrada equipado con una válvula de toma y un componente de descarga equipado con una válvula de descarga, y al contraer el componente de fuelle y abrir así la válvula de descarga en el estado en el cual se

cierra la válvula de toma, el aire en el componente de fuelle es alimentado por presión hacia el recipiente a través de la trayectoria de flujo de chorro de aire de la parte de aguja que se comunica con el puerto de descarga, y al expandir el componente de fuelle a través de una fuerza de restablecimiento elástica en un estado en el cual se cierra la válvula de descarga y se abre la válvula de toma, el aire se introduce dentro del componente de fuelle.

(a-3) El inhalador de polvo seco descrito en (a-1) o (a-2) líneas arriba, en donde la trayectoria de flujo de chorro de aire y la trayectoria de flujo de descarga se forman en una sola parte aguja.

(b) Inhalador de polvo seco tipo autoinhalación: inhalador de polvo Pasivo

(b-1) Un inhalador de polvo seco usado para inhalar particulas finas obtenidas desintegrando una composición secada por congelamiento que se encuentra en forma distinta de polvo en un recipiente,

el cual comprende una parte aguja que tiene una trayectoria de flujo de succión, una parte aguja que tiene una trayectoria de flujo de introducción de aire, y

un puerto de inhalación que se comunica con la trayectoria de flujo de succión,

y caracterizado porque está conformado de manera que en un estado en el cual un tapón que sella el recipiente ha sido perforado por las partes aguja, a través de la presión de inhalación del paciente, el aire del recipiente sea inhalado desde el puerto de inhalación, y al mismo tiempo el aire externo fluye hacia el recipiente, a presión negativa, por la trayectoria de flujo de introducción de aire, y en consecuencia, la composición secada por congelamiento se desintegra por el impacto del aire que fluye hacia adentro, y las partículas finas obtenidas se descargan del puerto de inhalación por la trayectoria de flujo de succión.

(b-2) el inhalador de polvo seco descrito en (b-1) anterior, se constituye de tal forma que la mayor parte de la composición secada por congelamiento se hace en partículas finas y se descarga del puerto de inhalación a través de una inhalación del usuario.

(b-3) El inhalador de polvo seco descrito en (b-1) ó (b-2) líneas arriba, en el cual la trayectoria de flujo de succión y la trayectoria de flujo de introducción de aire se forman en una sola parte aguja.

Los medios para introducir aire en el recipiente (Medios (1) mencionados arriba) pueden ser medios para introducir aire desde el exterior a presión normal. No es necesario usar aire comprimido de un triturador de chorro o similar. No hay limitaciones en los medios para introducir aire desde fuera. Por ejemplo, en el caso en que se usa el inhalador de polvo seco tipo chorro (inhalador de polvo activo) descrito arriba, se pueden emplear medios para introducir artificialmente aire externo al recipiente aplicando chorro. En el caso en el que el inhalador de polvo seco del tipo autoinhalación se usa (inhalador de polvo pasivo), se pueden emplear medios para introducir aire externo en el recipiente de manera natural por succión a través de presión negativa formada en el recipiente cuando el usuario inhala. Además, en el primer caso, es decir en el inhalador de polvo seco tipo chorro (inhalador de polvo activo), el método de introducir aire externo en el recipiente aplicándolo a chorro artificialmente puede ser manual o puede ser un método que se realiza de manera automática usando una máquina.

El inhalador de polvo seco de la invención, a pesar del tipo de inhalador, si es un inhalador de polvo activo o inhalador de polvo pasivo es capaz de desintegrar la

composición secada por congelamiento que se ha guardado en forma distinta de polvo en el recipiente convirtiéndola en partículas finas usando un impacto (presión de chorro) de aire externo introducido en (que fluye en) el recipiente por medios de introducción de aire.

Por ejemplo, un recipiente, usado para secado por congelamiento se puede utilizar, sin limitaciones en cuanto al material, forma, etc. Como ejemplo del material se puede señalar un plástico que incluye principalmente una poliolefina como polietileno, polipropileno o poliestireno, vidrio, aluminio, y similares. Asimismo, como ejemplos de forma se puede señalar un cilindro circular, una forma de copa y un prisma poligonal (pirámide poligonal) como un prisma triangular (pirámide triangular), una prisma cuadrangular (pirámide cuadrangular), un prisma hexagonal (pirámide hexagonal) o un prisma octagonal (pirámide octagonal).

Para obtener los efectos de manera eficiente, el volumen del recipiente que contiene la composición secada por congelamiento puede usarse en el rango de 0,2 ml a 50 ml, de preferencia 0,2 ml a 25 ml, más preferiblemente, 1 ml a 15 ml. Además, es recomendable usar un diámetro de

tronco del recipiente de 2 mm a 100 mm, de preferencia 2 mm a 75 mm, y más preferiblemente 2 mm a 50 mm.

Asimismo, la cantidad de la composición secada por congelamiento que se encuentra en un recipiente de preferencia se encuentra en una cantidad de dosis unitaria (una sola dosis) o dosis múltiples, específicamente 2 a 3 dosis, del ingrediente activo. Más preferiblemente, se encuentra en una cantidad que contiene una dosis única (una sola dosis) del ingrediente activo. Además, la cantidad específica de la composición secada por congelamiento variará de acuerdo con el tipo y contenido del ingrediente activo de la composición secada por congelamiento, y se selecciona como adecuada de cantidades que se pueden inhalar, y no hay una limitación particular; Sin embargo, la cantidad por lo general es 30 mg o menos, de preferencia 20 mg o menos, más preferiblemente 10 mg o menos, y aún más preferiblemente 5 mg o menos.

Además, el impacto de aire generado por el aire exterior introducido en el recipiente se estipula a través de la índice de flujo de aire a la que el aire fluye en el recipiente a través de al menos una inhalación o múltiples inhalaciones de una persona o la velocidad del aire generada. No hay una limitación

particular en la introducción del aire externo con un índice de flujo de aire o velocidad de aire mayor que ésta, claro que excepto que la durabilidad del recipiente constituye una limitación. Por lo general el índice de flujo de aire para una inhalación de una persona es 5 L/min a 300 L/min, más específicamente 10 L/min a 200 L/min. Asimismo, en el caso de un inhalador de polvo seco, un dispositivo puede usarse de modo que la cantidad de aire aplicado a chorro cada vez es 5 ml a 100 ml, de preferencia 10 ml a 50 ml. De preferencia, puede hacerse un ajuste de modo que un impacto de aire generado por una velocidad de aire de al menos 1 m/s se aplica a la superficie de la composición secada por congelamiento con la cual se ha llenado el recipiente. Un impacto de aire más recomendable es un impacto generado por una velocidad de al menos 2 m/s, un impacto más recomendado es el generado por una velocidad de aire de al menos 5 m/s, y un impacto aún más recomendado es aquel generado por una velocidad de al menos 10 m/s. En este caso, no hay una limitación particular en el límite superior del impacto de aire, pero un impacto generado por una velocidad de aire de 300 m/s puede señalarse como ejemplo. El límite superior de preferencia es un impacto generado a través de una velocidad de aire de 250 m/s, más preferiblemente

un impacto generado a través de una velocidad de aire de 200 m/s, y aún más preferiblemente un impacto generado a través de una velocidad de aire de 150 m/s.

No existe limitación particular sobre el impacto de aire en tanto que este se genere por el aire que tiene una velocidad de aire seleccionada arbitrariamente del rango conformado desde un límite inferior a un límite superior. Ejemplos específicos son impactos generados a través de una velocidad de aire en un rango de 1 m/s a 300 m/s, 1 m/s a 250 m/s, 2 m/s a 250 m/s, 5 m/s a 250 m/s, 5 m/s a 200 m/s, 10 m/s a 200 m/s o 10 m/s a 150 m/s.

Obsérvese, que en este caso la velocidad de aire aplicada a la composición secada por congelamiento puede medirse de la siguiente manera. Es decir, el inhalador de polvo de tipo de chorro que se muestra más adelante como modalidad 1, se adopta un mecanismo en donde se introduce a la fuerza aire almacenado en un componente de fuelle 10 a la composición secada por congelamiento (composición secada por congelamiento en forma de pastilla: en adelante también puede denominarse "pastilla secada por congelamiento") que se ha llenado en el recipiente desde una trayectoria de flujo de chorro de aire 3, aplicando de este modo un impacto de aire y

descargando las partículas finas resultantes de una trayectoria de flujo de descarga 4. En este caso, el índice de flujo de aire que fluye a través de la trayectoria de flujo de chorro 3 puede calcularse dividiendo la cantidad de aire almacenado en el componente de fuelle 10 entre el tiempo durante el cual el aire es alimentado en el recipiente. Luego, dividiendo esta índice de flujo de aire entre el área de sección transversal de una trayectoria para introducir aire en el recipiente de modo que se puede calcular la trayectoria de flujo de chorro de aire 3, la velocidad del aire a la cual se aplica el impacto a la composición secada por congelamiento (pastilla secada por congelamiento).

Velocidad del aire (cm/s) = índice de flujo de aire (ml = cm^3/seg) + área de sección transversal de trayectoria de flujo de introducción (cm^2)

Específicamente, por ejemplo en el caso de un inhalador de polvo seco diseñado de modo que el orificio de la trayectoria de flujo de chorro 3 es 1,2 mm, el orificio de la trayectoria de flujo de descarga es 1,8 mm, y la cantidad del aire almacenado en el componente de fuelle 10 es alrededor de 20 ml, en caso que la cantidad de aire de alrededor de 20 ml almacenado en el componente

de fuelle 10 se introduce a la fuerza en la composición secada por congelamiento en el recipiente proveniente de la trayectoria de flujo de chorro de aire 3 en alrededor de 0,5 segundos, el índice de flujo de aire se convierte en alrededor de 40 ml/s. Al dividir este valor entre el área de sección transversal de la trayectoria de flujo de introducción de aire (la trayectoria de flujo de chorro de aire) (0,06 x 0,06 x 3,14 = 0,0113 cm^2) se obtiene 3540 cm/s. Así, la velocidad del aire es alrededor de 35 m/s.

Además, con los inhaladores de polvo seco de tipo de autoinhalación que se muestran más adelante como Modalidades 2, 3 y 4, se adopta un mecanismo en el cual el aire que fluye desde una trayectoria de flujo de introducción de aire 17 aplica un impacto a la pastilla secada por congelamiento, y luego las partículas finas resultantes se descargan de una trayectoria de succión 16; los orificios de una trayectoria de introducción de aire 17 y la trayectoria de succión de aire 16 de este modo estipulan un índice de flujo de aire que fluye a través de las trayectorias. La velocidad de aire aplicada a la composición en el recipiente puede calcularse midiendo la velocidad de flujo de aire que fluye a través de la trayectoria de flujo de introducción

de aire 17 y dividiendo éste entre el área de corte transversal de la trayectoria de flujo de introducción de aire 17.

Velocidad del aire (cm/s) = velocidad del flujo de aire (ml = cm^3/seg) + área de corte transversal de la trayectoria de flujo de introducción de aire 17 (cm^2)

Específicamente, el índice de flujo de aire que fluye a través de la trayectoria de flujo de introducción de aire 17 puede medirse instalando el inhalador de polvo seco que incluye el recipiente en la parte de ranura del aparato A (un percutor gemelo: fabricado por Copley, Reino Unido) como se menciona en la Farmacopea Europea (Suplemento de la Tercera Edición 2001, p113-115), y usando un medidor de flujo (KOFLOC DPM-3).

Por ejemplo, con un inhalador de polvo seco de tipo de autoinhalación diseñado de manera que el orificio de la trayectoria de flujo de introducción de aire 17 es 1,99 mm y el orificio de la trayectoria de flujo de succión es 1,99 mm, en caso que la velocidad del flujo de aire que fluye a través de la trayectoria de flujo de introducción de aire 17 medida usando el medidor de flujo (KOFLOC DPM-3) fuera 17,7 L/min, es decir, 295 ml/s, la velocidad del aire puede obtenerse dividiendo este valor entre el área de corte transversal de la trayectoria de

flujo de introducción de aire 17 (0,0995 x 0,0995 x 3,14 = 0,0311 cm^2) (9486 cm/s, es decir, 95 m/s).

Además, al menos 17 ml/s puede señalarse como ejemplo del índice de flujo de aire aplicado a la composición secada por congelamiento llenada en el recipiente. El índice de flujo de aire es de preferencia al menos 20 ml/s, más preferiblemente al menos 25 ml/s. En este caso no hay una limitación particular en el límite superior del índice de flujo de aire, pero puede señalarse un ejemplo de 900 L/min. Este límite superior de preferencia es 15 L/seg, más preferiblemente 10 L/seg, aún más preferiblemente 5 L/seg, y aún más preferiblemente 4 L/seg, y preferiblemente en particular 3 L/seg. Específicamente, la velocidad de flujo debe encontrarse en un rango conformado por un límite inferior y un límite superior seleccionado según sea apropiado de acuerdo a lo anterior, sin que haya una limitación particular; sin embargo, como ejemplos de este rango se puede mencionar 17 ml/s a 15 L/seg, 20 ml/s a 10 L/seg, 20 ml/s a 5 L/seg, 20 ml/s a 4 L/seg 20 ml/s a 3 L/seg y 25 ml/s a 3 L/seg.

Además, como medios para elevar la presión del impacto del aire introducido desde fuera, el inhalador de polvo seco usado en la presente invención puede tener

medios para descargar aire de un puerto de descarga, como se describe más adelante, de preferencia con un pequeño orificio, de una trayectoria de flujo cerca de la composición secada por congelamiento que se encuentra en el fondo del recipiente, por ejemplo una parte aguja que tiene una trayectoria de flujo de introducción de aire o una trayectoria de flujo de chorro de aire como se describe más adelante en las Modalidades. Con respecto al orificio del puerto de descarga de la trayectoria de flujo, el rango recomendado varía de acuerdo con el tamaño del recipiente, etc., sin que haya una limitación particular. No obstante, el orificio puede encontrarse en un rango de 0,3 mm a 10 mm, de preferencia 0,5 mm a 5 mm, más preferiblemente 0,8 mm a 5 mm, y mucho más preferiblemente 1 mm a 4 mm.

La composición secada por congelamiento que se encuentra en forma distinta de polvo en el recipiente puede convertirse en partículas finas introduciendo aire en el recipiente. En este caso, la medida que alcanzan las partículas finas debe ser tal que el diámetro de partícula sea adecuado para la administración transpulmonar; como ejemplo puede ser dado un diámetro de

partícula de 10 µm o menos, y de preferencia 5 µm o menos.

Como se usa aquí, el diámetro de partícula medio de las partículas finas indica un diámetro de partícula medio usualmente adoptado en la industria relacionada con los inhalantes. Específicamente, el diámetro de partícula medio no es un diámetro de partícula geométrico, sino un diámetro de partícula medio aerodinámico (diámetro aerodinámico medio de masa, MMAD). El diámetro de partícula medio aerodinámico puede medirse por un método convencional.

Por ejemplo, el diámetro aerodinámico medio de masa puede medirse usando un medidor de distribución de tamaño de partículas secas, equipado con un Aerorespirador, que es un modelo de pulmón artificial (fabricado por Amherst Process Instrument, Inc., Estados Unidos de América), un percutor gemelo (G. W. Hallworth y D. G. Westmoreland: J. Pharm. Pharmacol., 39, 966-972 (1987), Patente de los Estados Unidos No. 6153224), un percutor de líquido de múltiples fases, un impactor Marple-Miller un impactor de cascada Andersen o similares. Además, B. Olsson y otros han informado que la administración de las partículas a los pulmones aumenta a medida que aumenta la proporción

de partículas que tienen un diámetro aerodinámico medio de masa de 5 μm o menos (B. Olsson y otros: Respiratory Drug Delivery V, 273-281 (1996)). La fracción de partículas finas, la dosis de partículas finas o similar medida por un percutor gemelo, un percutor de líquido de múltiples fases, un impactor Marple-Miller, un impactor de cascada Andersen o similar actúa como un método para calcular la cantidad que puede administrarse a los pulmones. En la invención, la proporción de partículas efectivas (fracción de partículas finas) es al menos 10%, de preferencia al menos 20%, más preferiblemente 25%, aún más preferiblemente al menos 30%, preferiblemente en particular al menos 35%.

El inhalador de polvo seco para usarse en la invención abarca las Modalidades definidas en los siguientes ítems 100 a 111:

100. Un inhalador de polvo seco para administración transpulmonar usado para preparar una composición secada por congelamiento que se encuentra en forma distinta de polvo en un recipiente en partículas finas por un impacto de aire, y hacer que un paciente inhale las partículas obtenidas.

101. El inhalador de polvo seco para administración transpulmonar de acuerdo con el ítem 100, el cual es un dispositivo usado para preparar una composición secada por congelamiento que se encuentra en forma distinta de polvo en un recipiente en partículas finas, y hacer que un paciente inhale las partículas finas obtenidas,

el cual comprende una parte aguja que tiene una trayectoria de flujo de chorro de aire, una parte aguja que tiene una trayectoria de flujo de descarga, medios de alimentación a presión de aire para alimentar aire en la trayectoria del flujo de chorro de aire de dicha pieza aguja, y un puerto de inhalación que se comunica con la trayectoria de flujo de descarga de dicha pieza aguja,

y caracterizado porque está conformado de manera que un tapón que sella el recipiente es perforado por las partes aguja, comunicando de este modo la trayectoria de flujo de chorro de aire y la trayectoria de flujo de descarga con el interior del recipiente, y aire es aplicado a chorro en el recipiente a través de la trayectoria de flujo de chorro de aire usando los medios de alimentación de presión de aire, desintegrando de este modo la composición secada por congelamiento en partículas finas por el impacto del aire aplicado a chorro, y descargando las partículas finas del puerto de

inhalación a través de la trayectoria de flujo de descarga.

102. El inhalador de polvo seco para administración transpulmonar de acuerdo con el ítem 100, que es un dispositivo usado para desintegrar una composición secada por congelamiento que se encuentra en forma distinta de polvo en un recipiente en partículas finas, y hacer que un paciente inhale las partículas finas obtenidas,

el cual comprende una parte aguja que tiene una trayectoria de flujo de succión, una parte aguja que tiene una trayectoria de flujo de introducción de aire, y un puerto de inhalación que se comunica con la trayectoria de flujo de succión,

y caracterizado porque está conformado de manera que en un estado en el cual un tapón que sella el recipiente ha sido perforado por las partes aguja, a través de la presión de inhalación del paciente, el aire del recipiente sea inhalado desde el puerto de inhalación, y al mismo tiempo el aire externo fluye hacia el recipiente, a presión negativa, por la trayectoria de flujo de introducción de aire, y en consecuencia, la composición secada por congelamiento se desintegra por el impacto del aire que fluye hacia adentro, y las

partículas finas obtenidas se descargan del puerto de inhalación por la trayectoria de flujo de succión.

103. El inhalador de polvo seco para administración transpulmonar de acuerdo con el ítem 101, caracterizado porque está conformado de manera que dicha composición secada por congelamiento se desintegra en partículas finas y se descarga del puerto de inhalación a través de la aplicación de aire a chorro en el recipiente una vez.

104. El inhalador de polvo seco para administración transpulmonar de acuerdo con el ítem 101, caracterizado porque está conformado de manera que la composición secada por congelamiento se desintegra en partículas finas, de manera que el diámetro de partícula medio es 10 micrómetros o menos, o la fracción de partículas finas es 10% o más, y se descarga de dicho puerto de inhalación a través de la aplicación de aire a chorro en el recipiente.

105. El inhalador de polvo seco para administración transpulmonar de acuerdo con el ítem 101, en donde la trayectoria de flujo de chorro de aire y la trayectoria de flujo de descarga se forman en una sola parte aguja.

106. El inhalador de polvo seco para administración transpulmonar de acuerdo con el ítem 102, caracterizado porque está conformado de manera que la composición

secada por congelamiento se desintegra en partículas finas y se descarga del puerto de inhalación por una inhalación del paciente.

107. El inhalador de polvo seco para administración transpulmonar de acuerdo con el ítem 102, caracterizado porque está conformado de manera que dicha composición secada por congelamiento se desintegra en partículas finas, de modo que el diámetro de partícula medio es 10 micrómetros o menos o la fracción de partículas finas es 10% o más, y se descarga del puerto de inhalación por la inhalación del paciente.

108. El inhalador de polvo seco para administración transpulmonar de acuerdo con el ítem 102, en donde la trayectoria del flujo de succión y dicha trayectoria de flujo de introducción de aire se forman en una sola parte aguja.

109. El inhalador de polvo seco para administración transpulmonar de acuerdo con el ítem 108, el cual comprende:

una parte de soporte para sostener un recipiente que está sellado con un tapón y contiene una composición secada por congelamiento en una forma similar a pastilla distinta de polvo que se convertirá en partículas finas luego de recibir un impacto de aire,

los medios para aplicar un impacto de aire a la composición secada por congelamiento en dicho recipiente, y succionar dicha composición secada por congelamiento en forma de polvo que ha sido convertida en partículas finas por el impacto de aire hacia fuera del recipiente,

una parte aguja que tiene una trayectoria de succión de flujo para succionar la composición hacia fuera de dicho recipiente, y una trayectoria de flujo de introducción de aire para introducir aire externo en dicho recipiente,

un puerto de succión que se comunica con la trayectoria de flujo de succión de dicha parte aguja,

un componente de guía para guiar dicha parte de soporte en dirección axial de dicha parte aguja,

un componente operativo de soporte que tiene una parte de mecanismo, cuando el recipiente es sostenido por el componente de soporte, para hacer avanzar el recipiente hacia la punta de la aguja de la parte aguja para perforar el tapón del recipiente con dicha punta de la aguja, y retirar el recipiente de dicha punta de la aguja para separar el tapón del recipiente de dicha punta de la aguja, y un operador que opera la parte del mecanismo, y está constituido de modo que dicho componente operativo puede operarse con una fuerza menor

que la fuerza necesaria para que la parte del mecanismo perfore el tapón del recipiente con dicha parte aguja,

y una cubierta protectora que contiene la parte aguja y se encuentra para proporcionar dicho puerto de succión, dicha componente de guía y dicho componente operativo de soporte,

y está constituido de modo que, en un estado en el cual dicho tapón ha sido perforado por dicha parte aguja para comunicar la trayectoria de flujo de succión y la trayectoria de flujo de introducción de aire de dicha parte aguja con el interior de dicho recipiente y colocar la punta de la trayectoria de flujo de introducción de aire en dicha composición secada por congelamiento, a través de la presión de inhalación de un paciente, el aire de dicho recipiente es inhalado por dicho puerto de succión, y el aire se hace fluir en dicho recipiente por la trayectoria de flujo de introducción de aire, aplicando de este modo un impacto de aire a la composición secada por congelamiento en dicho recipiente.

110. El inhalador de polvo seco para administración transpulmonar de acuerdo con el ítem 109, caracterizado porque dicha cubierta protectora tiene forma tubular, dicho puerto de succión se forma en una parte de la punta de la cubierta protectora, una cámara contenedora para

contener dicho recipiente a través de dicho soporte se forma en dicha cubierta protectora, dicha parte aguja se encuentra en dicha cubierta protectora de modo que dicha punta de la aguja está dirigida hacia dicha cámara contenedora, y un puerto de introducción para introducir aire externo que se comunica con la trayectoria de flujo de introducción de aire de dicha parte aguja se incluye en una pared de dicha cubierta protectora,

y el inhalador de polvo seco está constituido de manera que el componente de dicho soporte avanza y retrocede en dirección axial de dicha cubierta protectora y dicha cámara contenedora usando el componente operativo de dicho soporte.

111. El inhalador de polvo seco para administración transpulmonar de acuerdo con el ítem 110, caracterizado porque dicha cubierta protectora se forma a partir de un componente principal de cubierta protectora que tiene un puerto de retiro/inserción para dicho recipiente formado en ésta en una posición en la que dicho componente de soporte retrocede, y una tapa para dicho puerto de retiro/inserción que está conectada con dicho componente principal de la cubierta protectora por una articulación

y el inhalador de polvo seco está constituido de manera que dicho componente operativo de soporte tiene el

componente de dicho mecanismo que hace avanzar dicho componente de soporte hacia la punta de la aguja de la parte aguja cuando dicha tapa es presionada hacia abajo para cerrar dicho puerto de retiro/inserción, y hace retroceder dicho componente de soporte respecto de la punta de la aguja cuando dicha tapa es levantada para abrir dichao puerto de retiro/inserción, y dicha tapa se usa como el componente operativo de dicho componente del mecanismo.

(2) Composición secada por congelamiento

La composición secada por congelamiento de la presente invención es una composición que se prepara en forma seca distinta de polvo llenando una solución acuosa que contiene una sola dosis o múltiples dosis efectivas de un fármaco en un recipiente y luego secándola por congelamiento tal como está. De preferencia es una composición secada por congelamiento que contiene una sola dosis efectiva del fármaco. La composición secada por congelamiento distinta de polvo puede prepararse con el mismo método de preparación convencional usada para una preparación secada por congelamiento (composición secada por congelamiento) como una inyección que se disuelve en el mismo momento del uso, en donde un líquido se llena en cantidades subdivididas en recipientes;

seleccionando una composición adecuada (tipos y cantidades de ingrediente activo y portador usados juntos con el ingrediente activo) de modo que el índice de desintegración de la composición secada por congelamiento preparada es 0,015 o más, la composición secada por congelamiento puede convertirse en partículas finas de un diámetro de partículas adecuado para administración transpulmonar en un instante recibiendo un impacto de aire externo (impacto de aire, presión de chorro) introducido en (que fluye en) el recipiente.

Obsérvese que el índice de desintegración en la presente invención es un valor característico de la composición secada por congelamiento que puede obtenerse midiendo el siguiente método que se menciona a continuación.

<Índice de desintegración>

0,2 ml a 0,5 ml de una mezcla que contiene componentes objetivo que conformarán la composición secada por congelamiento se rellena en un recipiente que tiene un diámetro de tronco de 18 mm ó 23 mm, y luego se realiza el secado por congelamiento. Posteriormente, 1,0 ml de n-hexano se aplica por goteo con cuidado por la pared del recipiente a la composición secada por congelamiento distinta de polvo obtenida. La agitación

se realiza durante alrededor de 10 segundos a 3 000 rpm, y luego la mezcla se pone en una celda UV de una trayectoria óptica de 1 mm de longitud y una trayectoria óptica de 10 mm de ancho, y la turbidez se mide inmediatamente a una longitud de onda de 500 nm usando un espectrofotómetro. La turbidez obtenida se divide entre la cantidad total (peso) de los componentes que constituyen la composición secada por congelamiento, y el valor obtenido se define como índice de desintegración.

En este caso, un ejemplo del límite inferior del índice de desintegración puede señalarse como se ha indicado antes 0,015, de preferencia 0,02. más preferiblemente 0,03, aún más preferiblemente 0,04 y aún más preferiblemente 0,5. Además, no hay ninguna limitación particular en el límite superior del índice de desintegración, pero puede señalarse como ejemplo 1,5, de preferencia 1, más preferiblemente 0,9, aún más preferiblemente 0,8, y aún más preferiblemente 0,7. La composición secada por congelamiento de la presente invención de preferencia tiene un índice de desintegración en un rango constituido desde un límite inferior y un límite superior seleccionado como apropiado desde arriba, con la condición que el índice de desintegración sea al menos 0,015. Ejemplos específicos

del rango del índice de desintegración son 0,015 a 1,5, 0,02 a 1,0, 0,03 a 0,9, 0,04 a 0,8, a 0,05 a 0,7 y 0,1 a 0,7.

Asimismo, es recomendable preparar la composición secada por congelamiento de la presente invención en forma de pastilla de forma distinta de polvo mediante secado por congelamiento. En la presente invención, "composición de secado por congelamiento de forma distinta de polvo" significa un sólido seco obtenido por una solución secada por congelamiento, y por lo general se le denomina "pastilla secada por congelamiento". Sin embargo, incluso si aparecen rajaduras en la pastilla, ésta se segmenta en múltiples pedazos grandes, o parte de la pastilla se fragmenta en un polvo durante el proceso de secado por congelamiento o durante una manipulación posterior, esta pastilla todavía se incluye como una composición secada por congelamiento que es objeto de la presente invención, siempre y cuando no haya influencia sobre los efectos de la presente invención.

Como se describió anteriormente la composición secada por congelamiento tiene un índice de desintegración de 0,015 o más y forma de pastilla diferente a polvo y se convierte en partículas finas que tienen un diámetro de partícula medio de 10 micrómetros o

menos o una fracción de partícula fina de 10% o más una vez reciba el impacto de aire que tiene una velocidad de aire de al menos 1 m/s y un índice de flujo se al menos 17 ml/s.

Una composición secada por congelamiento es tal que, una vez reciba el anterior impacto de aire, el diámetro de partícula medio es de 10 micrómetros o menos y preferiblemente 5 micrómetros o menos o una fracción de partícula fina 10% o más, preferiblemente 20% o más, más preferiblemente 25% o más, aún más preferiblemente 30% o más, y especialmente más preferiblemente 35% o más.

Como se describió anteriormente, el impacto de aire aplicado a una composición secada por congelamiento no se limita en tanto que este se genere mediante el aire que tiene una velocidad de aire de al menos 1 m/s y un índice de flujo de al menos diecisiete ml/s.

Ejemplos específicos de un impacto de aire incluyen un impacto generado por aire que tienen una velocidad de 1 m/s o más, preferiblemente 2 m/s o más, más preferiblemente 5 m/s o más y aún más preferiblemente 10 m/s o más. Aquí, no existe limitación sobre el límite superior de la velocidad del aire, pero este generalmente es de 300 m/s, preferiblemente 250 m/s, más preferiblemente 200 m/s y aún más preferiblemente 150

m/s. La velocidad del aire no se limita en tanto que éste se seleccione arbitrariamente del rango conformado desde un límite inferior a un límite superior; sin embargo, los rangos de 1 m/s a 300 m/s, 1 m/s a 250 m/s, 2 m/s a 250 m/s, 5 m/s a 250 m/s, 5 m/s a 200 m/s, 10 m/s a 200 m/s o 10 m/s a 150 m/s se pueden dar como ejemplos.

Ejemplos de impacto de aire incluyen aquellos generados por aire que tiene un índice de flujo de aire de generalmente 17 ml/s o más, preferiblemente 20 ml/s o más y más preferiblemente 25 ml/s o más. No existe limitación sobre el límite superior del índice de flujo de aire; sin embargo, el índice de flujo de aire generalmente es 900 L/seg, preferiblemente 15 L/seg, más preferiblemente 5 L/seg aún más preferiblemente 4 L/seg. Especialmente 3 L/seg es muy preferible. Más específicamente el índice de flujo de aire no se limita en tanto que este se seleccione del rango conformado desde un límite inferior a un límite superior; sin embargo, ejemplos de tales rangos incluyen 17 ml/s a 15 L/seg, 20 ml/s a 10 L/seg, 20 ml/s a 5 L/seg, 20 ml/s a 4 L/seg, 20 ml/s a 3 L/seg, y de 25 ml/s a 3 L/seg.

En principio, no hay una limitación particular en el fármaco usado en la presente invención, siempre y cuando sea un fármaco que puede usarse como inhalación en polvo

(inhalación en polvo para administración transpulmonar). No obstante, como ejemplos específicos puede señalarse fármacos sintéticos de bajo peso molecular y fármacos de alto peso molecular. Los fármacos de alto peso molecular incluyen sustancias fisiológicamente activas como proteínas, péptidos o polipéptidos, anticuerpos, genes, ácidos nucleicos, enzimas, hormonas y similares.

Además, con respecto a la enfermedad tratada por el fármaco, se puede idear el tratamiento del componente total así como el tratamiento local.

Ejemplos de fármacos de bajo peso molecular incluyen, entre otros, hidrocortisona, prednisolona, triamcinolona, dexametasona, betametasona, beclometasona, fluticasona, mometasona, budesonida, salbutamol, salmeterol, procaterol, buprenorfina, clorhidrato, apormofina, taxol y antibióticos como tobramicina.

Ejemplos de biofármacos (sustancias fisiológicamente activas) como proteínas, péptidos o polipéptidos, anticuerpos, genes, ácidos nucleicos, enzimas y hormonas incluyen, por ejemplo, interferones (α, β, γ), interleucinas (por ejemplo, interleucina-1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, etc.), anticuerpo anti-interleucina-1α, receptor de

interleucina-1, antagonista de receptor de interleucina, receptor de interleucina-4, anticuerpo anti-leucina-2, anticuerpo de receptor de anti-interleucina-6, antagonista de interleucina-4, antagonista de interleucina-6, anticuerpo anti-interleucina-8, antagonista de receptor de quimocina, receptor de anti-interleucina-7, anticuerpo de anti-interleucina-7, anticuerpo de anti-interleucina-5, receptor de interleucina-5, anticuerpo de anti-interleucina-9, receptor de interleucina-9, anticuerpo de anti-interleucina-10, receptor de interleucina-10, anticuerpo de anti-interleucina-14, receptor de interleucina-14, anticuerpo de anti-interleucina-15, receptor de interleucina-15, receptor de interleucina-18, anticuerpo de anti-interleucina-18, eritropoyetina (EPO), derivados de eritropoyetina, factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), factor estimulante de colonias de macrófagos granulocitos (GM-CSF), factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF), calcitonina, insulina, derivados de insulina (LisPro, NovoRapid, HOE901, NN-304, etc.), insulintropina, factor de crecimiento similar a la insulina, glucagón, somatoestatina y análogos de la misma, vasopresina y análogos de la misma, amilina, hormona del crecimiento humano, hormona liberadora de la

hormona luteinizante, hormona estimulante del folículo, factor liberador de la hormona del crecimiento, hormona paratiroidea, factor del crecimiento de células endoteliales, factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento de queratinocitos, factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento fibroblástico, factor neurotrófico derivado del cerebro, factor neurotrófico ciliar, factor de necrosis tumoral (TNF), receptor TNF, inhibidor TNF, factor de crecimiento transformante (TGF), factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), factor de crecimiento nervioso (NGF), factor de crecimiento hemocitoblástico, estimulante de crecimiento de plaquetas, péptido naturiurético, factor de coagulación sanguínea, factor de crecimiento de hepatocitos sanguíneos (S-CSF), ligando FLT3, anticuerpo monoclonal inhibidor de la agregación antiplaquetaria, activador de plasminógeno de tejido y derivados del mismo, superóxido dismutasa, fármacos antisentido, agentes de inmunosupresión (por ejemplo, ciclosporina, hidrato de tacrolimo, etc.), gen represor del cáncer p53, gen regulador de conductancia de transmembrana de fibrosis cística (CFTR), antitripsina α-1, trombopoyetina (TPO), metastanina, desoxirribonucleasa (Dnasa),

prolactina, oxitocina, hormona liberadora de tirotopina (TRH), proteína que aumenta la permeabilidad bactericida (BPI) y preparaciones de vacuna, por ejemplo, vacunas de influenza, vacunas para el SIDA, vacunas para rotavirus, vacunas para la malaria y vacunas para la tuberculosis como Mtb72f.

Uno de los ingredientes activos puede usarse solo, o dos o más ingredientes pueden usarse en combinación. Obsérvese que los distintos péptidos antes mencionados abarcan polipéptidos naturales, polipéptidos recombinantes de genes, polipéptidos sintetizados químicamente, etc.

La composición secada por congelamiento de la presente invención puede comprender el ingrediente activo solo, siempre y cuando se satisfaga el índice de desintegración antes mencionado, o puede incluirse un portador adecuado. En caso de usar un portador además del ingrediente activo, no hay limitaciones particulares en el tipo y cantidad del portador usado, siempre y cuando la composición secada por congelamiento preparada mezclando el ingrediente activo satisfaga el índice de desintegración antes mencionado, y se logren los efectos de la presente invención (convirtiéndola en un polvo fino).

Ejemplos específicos del portador incluyen ácidos hidrófobos como valina, leucina, isoleucina y fenilalanina, y sales y amidas de los mismos; aminoácidos hidrofílicos como glicina, alanina, arginina y ácido glutámico, y sales y amidas de los mismos; derivados de aminoácidos; y dipéptidos, tripéptidos o similares que tienen dos o más del mismo o distintos aminoácidos antes mencionados, y sales y amidas de los mismos. Uno de estos puede usarse solo, o dos o más pueden usarse en combinación. En este caso, ejemplos de sales de aminoácidos o péptidos incluyen sales con metales alcalinos como sodio o potasio o un metal alcalinotérreo como calcio, y sales de adición con un ácido inorgánico como ácido fosfórico o ácido clorhídrico, o un ácido orgánico como ácido sulfónico, aunque los ejemplos de amidas incluyen clorhidrato de amida L-leucina .

Además, un aminoácido distinto que un α-aminoácido puede usarse como portador. Ejemplos de tales aminoácidos incluyen ß-alanina, ácido γ-aminobutírico, homoserina y taurina. Otros ejemplos de portadores incluyen monosacáridos como glucosa; disacáridos como sacarosa, maltosa, lactosa y trehalosa; alcoholes de azúcares como manitol; oligosacáridos como ciclodextrina;

polisacáridos como dextrano 40 y pululana; alcoholes polihídricos como polietilen glicol; y sales de sodio de ácido graso como caprato sódico. Uno de estos portadores puede usarse solo, o dos o más pueden usarse en combinación.

De los portadores antes mencionados, ejemplos específicos de portadores que son recomendados para administrar el ingrediente activo de manera eficiente en los pulmones incluyen amionoácidos hidrófobos como isoleucina, valina, leucina y fenilalanina, y sales y amidas de los mismos; dipéptidos hidrófobos como leucil-valina, leucil-fenilalanina y fenilalanil-isoleucina, y tripéptidos hidrófobos como leucil-leucil-leucina y leucil-leucil-valina. Nuevamente, uno de estos compuestos puede usarse solo, o dos o más pueden usarse en combinación.

No hay limitaciones particulares en la proporción de ingrediente(s) activo(s) (fármaco(s)) incluido(s) en la composición secada por congelamiento: no obstante, ejemplos del contenido son 20 mg o menos, de preferencia 10 mg o menos, más preferiblemente 5 mg o menos, aún más preferiblemene 2 mg o menos, y preferiblemente en particular 1 mg o menos.

Asimismo, no hay limitaciones particulares en la proporción de mezcla de(l) (los) portador(es), siempre y cuando la composición secada por congelamiento final satisfaga el índice de desintegración antes mencionado; sin embargo, como pauta, por 100% por peso de la composición secada por congelamiento, el rango por lo general es de 0,1% por peso o menos que 100% por peso, de preferencia 1% por peso o menos que 100% por peso, más preferiblemente 10% por peso o menos que 100% por peso, en particular preferiblemente 20% por peso o menos que 100% por peso.

Obsérvese que además de los componentes antes mencionados, la composición secada por congelamiento que es objeto de la presente invención puede incluir varios aditivos, por ejemplo para estabilizar el (los) ingrediente(s) activo(s) en solución antes del secado, para estabilizar el (los) ingrediente(s) después del secado, o para prevenir que el (los) ingrediente(s) activo(s) se peguen al recipiente, siempre y cuando se satisfaga el índice de desintegración antes mencionado y no se influya sobre los efectos de la presente invención. Por ejemplo, la composición secada por congelamiento puede contener seroalbúmina humana, sales inorgánicas, tensoactivos, agentes amortiguadores, etc. Se puede usar

un amplio rango de tensoactivos, sin que interese si son tensoactivos aniónicos, tensoactivos catiónicos, o tensoactivos no iónicos, siempre y cuando sean tensoactivos que se usan por lo general en medicinas. Ejemplos recomendados son tensoactivos no iónicos como ésteres de ácido graso de trioleato de sorbitan y polioxietileno sorbitan (por ejemplo, tensoactivos de tipo Tween).

La composición secada por congelamiento para usarse en la invención abarca las Modalidades específicas definidas en los siguientes ítems 201 a 220:

201. Una composición secada por congelamiento para administración transpulmonar que tiene las siguientes propiedades:

(i) tiene forma similar a una pastilla, en forma distinta de polvo,

(ii) tiene un índice de desintegración de 0,015 o más, y

(iii) se convierte en partículas finas que tienen un diámetro de partícula medio de 10 micrómetros o menos o una fracción de partículas finas de 10% o más luego de recibir un impacto de aire que tiene una velocidad de aire de al menos 1 m/s y un índice de flujo de aire de al menos 17 ml/s.

202. La composición secada por congelamiento de acuerdo con el ítem 201, en donde el índice de desintegración es 0,02 o más.

203. La composición secada por congelamiento de acuerdo con el ítem 201, en donde el índice de desintegración es 0,015 a 1,5.

204. La composición secada por congelamiento de acuerdo con el ítem 201, la cual se convierte en partículas finas que tienen un diámetro de partícula medio de 10 micrómetros o menos, o una fracción de partículas finas de 10% o más luego de recibir un impacto de aire que tiene una velocidad de aire de al menos 2 m/s y un índice de flujo de aire de al menos 17 ml/s.

205. La composición secada por congelamiento de acuerdo con el ítem 201, la cual se convierte en partículas finas que tienen un diámetro de partícula medio de 10 micrómetros o menos, o una fracción de partículas finas de 10% o más luego de recibir un impacto de aire que tiene una velocidad de aire en un rango de 1 m/s a 300 m/s y un índice de flujo de aire de al menos 17 ml/s.

206. La composición secada por congelamiento de acuerdo con el ítem 201, la cual se convierte en partículas finas que tienen un diámetro de partícula

medio de 10 micrómetros o menos, o una fracción de partículas finas de 10% o más luego de recibir un impacto de aire que tiene una velocidad de aire de al menos 1 m/s y un índice de flujo de aire de al menos 20 ml/s.

207. La composición secada por congelamiento de acuerdo con el ítem 201, la cual se convierte en partículas finas que tienen un diámetro de partícula medio de 10 micrómetros o menos, o una fracción de partículas finas de 10% o más luego de recibir un impacto de aire que tiene una velocidad de aire de al menos 1 m/s y un índice de flujo de aire en el rango de 17 ml/s a 15 L/seg.

208. La composición secada por congelamiento de acuerdo con el ítem 201, la cual se convierte en partículas finas que tienen un diámetro de partícula medio de 5 micrómetros o menos, o una fracción de partículas finas de 20% o más luego de recibir un impacto de aire.

209. La composición secada por congelamiento de acuerdo con el ítem 201, la cual contiene un fármaco de bajo peso molecular como ingrediente activo.

210. La composición secada por congelamiento de acuerdo con el ítem 201, la cual contiene un fármaco de

alto peso molecular como una proteína, un péptido o similar como ingrediente activo.

211. La composición secada por congelamiento de acuerdo con el ítem 209, la cual contiene un fármaco sintético de bajo peso molecular como ingrediente activo, y al menos un componente seleccionado del grupo que consta de aminoácidos, dipéptidos, tripéptidos y sacáridos como portador.

212. La composición secada por congelamiento de acuerdo con el ítem 210, la cual contiene un fármaco de alto peso molecular como una proteína, un péptido o similar como ingrediente activo, y al menos un componente seleccionado del grupo que consta de aminoácidos, dipéptidos, tripéptidos y sacáridos como portador.

213. La composición secada por congelamiento de acuerdo con el ítem 211, la cual contiene un fármaco sintético de bajo peso molecular como ingrediente activo, y al menos un componente seleccionado del grupo que consta de aminoácidos hidrófobos, dipéptidos hidrófobos y tripéptidos hidrófobos como portador.

214. La composición secada por congelamiento de acuerdo con el ítem 212, caracterizada porque contiene un fármaco de alto peso molecular como una proteína, un péptido o similar como ingrediente activo, y al menos un

componente seleccionado del grupo que consta de aminoácidos hidrófobos, dipéptidos hidrófobos y tripéptidos hidrófobos como portador.

215. La composición secada por congelamiento de acuerdo con el ítem 201, la cual es una composición soluble en agua.

216. La composición secada por congelamiento de acuerdo con el ítem 201, la cual contiene una sola dosis de ingrediente activo.

217. La composición secada por congelamiento de acuerdo con el ítem 201, la cual es una composición secada por congelamiento para administración transpulmonar que tiene las siguientes propiedades:

(i) tiene una forma similar a una pastilla, en forma distinta de polvo,

(ii) tiene un índice de desintegración en un rango de 0,015 a 1,5; y

(iii) se convierte en partículas finas que tienen un diámetro de partículas medio de 10 micrómetros o menos, o una fracción de partículas finas de 10% o más luego de recibir un impacto de aire que tiene una velocidad de aire en un rango de 1 m/s a 300 m/s y un índice de flujo en un rango de 17 ml/s a 15 L/seg.

218. La composición secada por congelamiento de acuerdo con el ítem 217, en donde el índice de desintegración es 0,02 a 1,0.

219. La composición secada por congelamiento de acuerdo con el ítem 217, en donde la velocidad del aire es 1 m/s a 250 m/s.

220. La composición secada por congelamiento de acuerdo con el ítem 217, en donde la velocidad de flujo de aire es 20 ml/s a 10 L/seg.

(3) Sistema de inhalación de polvo seco para administración transpulmonar

El sistema de inhalación de polvo seco para administración transpulmonar de la presente invención es un sistema que combina una composición secada por congelamiento que tiene una composición de modo que aplicando un impacto de aire a la composición secada por congelamiento que existe de forma distinta de polvo que ha sido secada por congelamiento en un recipiente y no ha sido sometida a un procesamiento como pulverización, la composición secada por congelamiento puede convertirse en partículas finas que tienen un diámetro de partículas

medio de 10 micrómetros o menos o una fracción de partículas finas de 10% o más en el recipiente, y un dispositivo de inhalación que comprende los medios prescritos. De acuerdo con este sistema de inhalación de polvo seco para administración transpulmonar, el mismo usuario o la misma usuaria puede preparar la composición secada por congelamiento que se ha proporcionado en forma de una preparación en polvo que comprende partículas finas que tienen un diámetro medio de partícula de 10 micrómetros o menos o una fracción de partículas finas de 10% o más, que es una preparación adecuada para administración transpulmonar, en el momento del uso (el momento de la inhalación), y administrar (recibir) la preparación en polvo.

Para obtener los efectos del sistema de inhalación de polvo seco para administración transpulmonar de manera efectiva, es importante seleccionar adecuadamente la composición de la preparación secada por congelamiento, el inhalador de polvo seco, el recipiente, etc. Como dispositivo inhalador es recomendable adoptar un dispositivo que comprende (1) medios para aplicar un impacto de aire (o medios para introducir aire) y (2) medios para descargar partículas finas (o medios para administrar por inhalación), en el cual al introducir

aire (Medios (1)) se introduce aire en un recipiente (flujo hacia adentro) que contiene la composición secada por congelamiento y convertir la composición secada por congelamiento en partículas finas usando el impacto (presión de chorro) del aire que ha sido introducido (ha fluido) en el recipiente, y luego, utilizando los medios (2) para descargar las partículas finas, la composición de polvo seco convertida en partículas finas por los medios (1) se descarga del recipiente. Luego las partículas finas son administradas directamente al usuario.

Un ejemplo de tal dispositivo es el inhalador de polvo seco de la invención mencionado anteriormente. Además, la composición secada por congelamiento es un ejemplo adecuado de composición secada por congelamiento que puede convertirse fácilmente en partículas finas por un impacto de aire (presión de chorro) de aire externo introducido (fluyendo) en el recipiente por los medios para aplicar un impacto de aire (medios para introducir aire) del dispositivo antes mencionado.

El sistema de inhalación de polvo seco adecuado para administración transpulmonar de acuerdo con la invención incluye un recipiente que contiene la composición secada por congelamiento de la invención y un inhalador de polvo

seco de la invención utilizado en combinación al momento de la inhalación. En otras palabras, el sistema de inhalación de polvo seco de la invención, al menos cuando se utiliza para inhalación, comprende el recipiente que contiene la composición secada por congelamiento de la invención y el inhalador de polvo seco de la invención.

De acuerdo con el sistema de la invención, al introducir aire dentro del recipiente utilizando el inhalador de polvo seco para aplicar un impacto de aire que tiene una velocidad de aire de al menos 1 m/s y un índice de flujo de al menos 17 ml/s a la composición secada por congelamiento en el recipiente, se puede obtener una preparación de polvo seco que tenga un tamaño de partícula adecuado para la administración transpulmonar. Además, el sistema permite la administración transpulmonar de la preparación en polvo seco obtenida directamente a un usuario mediante inhalación. Por lo tanto, un sistema de inhalación de polvo seco para la administración transpulmonar de la invención es un sistema para producir una preparación de polvo seco adecuada para la administración transpulmonar, y al mismo tiempo, un sistema para administrar transpulmonarmente la preparación de polvo seco a un usuario.

El sistema de inhalación de polvo seco para administración transpulmonar de la invención comprende las Modalidades específicas definidas en los siguientes ítems 301 a 322:

301. Un sistema de inhalación de polvo seco para administración transpulmonar, usando una combinación de:

(1) Un recipiente que almacena una composición por congelamiento que contiene una dosis única de un ingrediente activo, y tiene:

(i) una forma similar a una pastilla, en forma distinta de polvo,

(ii) un índice de desintegración de 0,015 o más, y

(iii) la propiedad de convertirse en partículas finas que tienen un diámetro de partícula medio de 10 micrómetros o menos o una fracción de partículas finas de 10% o más luego de recibir un impacto de aire que tiene una velocidad de aire de al menos 1 m/s y un índice de flujo de aire de al menos 17 ml/s; y

(2) un dispositivo que comprende un medio capaz de aplicar dicho impacto de aire a la composición en dicho recipiente, y medios para descargar la composición secada por congelamiento en forma de polvo que se ha convertido en partículas finas.

302. El sistema de inhalación de polvo seco para administración transpulmonar de acuerdo con el ítem 301, caracterizado porque el recipiente y el dispositivo se usan en combinación en el momento de la inhalación.

303. El sistema de inhalación de polvo seco para administración transpulmonar de acuerdo con el ítem 301, caracterizado porque el índice de desintegración de la composición secada por congelamiento es 0,02 o más.

304. El sistema de inhalación de polvo seco para administración transpulmonar de acuerdo con el ítem 301, en donde el índice de desintegración de la composición secada por congelamiento se encuentra en el rango de 0,015 a 1,5.

305. El sistema de inhalación de polvo seco para administración transpulmonar de acuerdo con el ítem 301, en donde el impacto de aire de (iii) es generado por aire que tiene una velocidad de aire de al menos 2 m/s y un índice de flujo de aire de al menos 17 ml/s.

306. El sistema de inhalación de polvo seco para administración transpulmonar de acuerdo con el ítem 301, caracterizado porque el impacto de aire de (iii) es generado por aire que tiene una velocidad de aire que se encuentra en el rango de 1 m/s a 300 m/s y un índice de flujo de aire de al menos 17 ml/s.

307. El sistema de inhalación de polvo seco para administración transpulmonar de acuerdo con el ítem 301, caracterizado porque el impacto de aire de (iii) es generado por aire que tiene una velocidad de aire de al menos 1 m/s y un índice de flujo de aire de al menos 20 ml/s.

308. El sistema de inhalación de polvo seco para administración transpulmonar de acuerdo con el ítem 301, en donde el impacto de aire de (iii) es generado por aire que tiene una velocidad de aire de al menos 1 m/s y un índice de flujo de aire en el rango de 17 ml/s a 15 L/seg.

309. El sistema de inhalación de polvo seco para administración transpulmonar de acuerdo con el ítem 301, en donde la composición secada por congelamiento tiene la propiedad de convertirse en partículas finas que tienen un diámetro de partícula medio de 5 micrómetros o menos o una fracción de partículas finas de 20% o más luego de recibir un impacto de aire.

310. El sistema de inhalación de polvo seco para administración transpulmonar de acuerdo con el ítem 301, caracterizado porque la composición secada por congelamiento contiene un fármaco sintético de bajo peso molecular como ingrediente activo.

311. El sistema de inhalación de polvo seco para administración transpulmonar de acuerdo con el ítem 301, en donde la composición secada por congelamiento contiene un fármaco de alto peso molecular como una proteína, un péptido o similar como ingrediente activo.

312. El sistema de inhalación de polvo seco para administración transpulmonar de acuerdo con el ítem 310, caracterizado porque la composición secada por congelamiento contiene un fármaco sintético de bajo peso molecular como ingrediente activo, y al menos un componente seleccionado del grupo que consta de aminoácidos, dipéptidos, tripétidos y sacáridos como portador.

313. El sistema de inhalación de polvo seco para administración transpulmonar de acuerdo con el ítem 311, caracterizado porque la composición secada por congelamiento contiene un fármaco de alto peso molecular como una proteína, un péptido o similar como ingrediente activo, y al menos un componente seleccionado del grupo que consta de aminoácidos, dipéptidos, tripéptidos y sacáridos como portador.

314. El sistema de inhalación de polvo seco para administración transpulmonar de acuerdo con el ítem 312, caracterizado porque la composición secada por

congelamiento contiene un fármaco sintético de bajo peso molecular como ingrediente activo, y al menos un componente seleccionado del grupo que consta de aminoácidos hidrófobos, dipéptidos hidrófobos y tripéptidos hidrófobos como portador.

315. El sistema de inhalación de polvo seco para administración transpulmonar de acuerdo con el ítem 313, en donde la composición secada por congelamiento contiene un fármaco de alto peso molecular como una proteína, un péptido o similar como ingrediente activo, y al menos un componente seleccionado del grupo que consta de aminoácidos hidrófobos, dipéptidos hidrófobos y tripéptidos hidrófobos como portador.

316. El sistema de inhalación de polvo seco para administración transpulmonar de acuerdo con el ítem 301, caracterizado porque la composición secada por congelamiento es una composición soluble en agua.

317. El sistema de inhalación de polvo seco para administración transpulmonar de acuerdo con el ítem 301, en donde el dispositivo es:

i) un inhalador de polvo seco para administración transpulmonar que es un dispositivo utilizado para hacer una composición secada por congelamiento que ha sido depositada en una forma diferente a polvo en un

recipiente en partículas finas, y administrar las partículas finas resultantes a un usuario mediante inhalación,

que comprende una parte aguja que tiene una trayectoria de flujo de chorro de aire, una parte aguja que tiene una trayectoria de flujo de descarga, medios que alimentan la presión de aire para alimentar aire dentro de la trayectoria de flujo de choro de aire de dicha parte aguja y un puerto de inhalación que comunica con la trayectoria de flujo de descarga de dicha parte aguja,

y caracterizado por estar constituido de tal forma que un tapón que sella dicho recipiente es perfora do por dichas partes aguja, comunicando así la trayectoria de flujo de chorro de aire y la trayectoria de flujo de descarga, y el aire es chorreado dentro del recipiente a través de dicha trayectoria de flujo de chorro de aire utilizando dichos medios que alimentan la presión, convirtiendo así dicha composición secada por congelamiento en partículas finas por el impacto del aire chorreado, y descargando las partículas finas obtenidas del puerto de inhalación por vía de dicha trayectoria de flujo de descarga, o

ii) un inhalador de polvo seco para administración transpulmonar, que es un dispositivo utilizado para hacer la composición secada por congelamiento que ha sido guardada en una forma diferente a polvo en un recipiente en partículas finas, y administrar las partículas finas resultantes al usuario mediante inhalación,

que comprende una parte aguja que tiene una trayectoria de flujo de succión, una parte aguja que tiene una trayectoria de flujo de introducción de aire, y un puerto de inhalación que comunica con dicha trayectoria de flujo de succión,

y caracterizado por estar constituido de tal forma que, en un estado en el cual el tapón sella dicho recipiente han sido perforadas por dichas partes aguja, a través de la presión de inhalación del usuario, el aire en dicho recipiente es inhalado de dicho puerto de inhalación, y al mismo tiempo aire de salida fluye dentro de dicho recipiente, a una presión negativa, a través de dicha trayectoria de fluido de introducción de aire, y como resultado dicha composición secada por congelamiento se convierte en partículas finas por el impacto del aire que fluye hacia adentro, y las partículas finas obtenidas se descargan del puerto de inhalación a través de dicha trayectoria de flujo de succión.

318. El sistema de inhalación de polvo seco para administración transpulmonar de acuerdo con el ítem 317, que el dispositivo, que utiliza el inhalador de polvo seco comprende:

una parte de soporte para soportar un recipiente que está sellado con un tapón y que contiene una composición secada por congelamiento en una forma similar a pastilla diferente a polvo que se convertirá en partículas finas al recibir un impacto de aire,

medios para aplicar un impacto de aire a dicha composición secada por congelamiento en dicho recipiente, y absorber dicha composición secada por congelamiento en forma de polvo que ha sido convertida en partículas finas por el impacto del aire afuera de dicho recipiente,

una parte aguja que tiene una trayectoria de fluido de succión para absorber dicha composición secada por congelamiento además de dicho recipiente, y una trayectoria de flujo de introducción para introducir aire del exterior en dicho recipiente,

un puerto de succión que comunica con dicha trayectoria de flujo de succión de dicha parte aguja,

una parte guía para guiar dicha parte de soporte en la dirección axial de dicha parte aguja,

una parte operación de soporte que tiene una parte de mecanismo para que, cuando dicho recipiente es mantenido por dicha parte de soporte, el recipiente avance hacia la punta de la aguja de dicha parte aguja para perforar el tapón del recipiente con dicha parte aguja, y retraer el recipiente de dicha punta de aguja para separa el tapón del recipiente de dicha punta de aguja, y un operador que opera la parte del mecanismo, y está constituido de tal forma que dicho miembro operativo pueda ser operado con una fuerza más pequeña, que la fuerza necesaria para que la parte del mecanismo perfore el tapón del recipiente con dicha parte aguja,

y una cubierta protectora que sostiene dicha parte aguja y es para proporcionar dicho puerto de succión, dicha parte guía y dicha parte operativa de soporte,

y constituida de tal forma que, en un estado en el cual dicho tapón ha sido perforado por dicha parte aguja para comunicar la trayectoria de flujo de succión, y la trayectoria de flujo de introducción de aire de dicha parte aguja con el interior de dicho recipiente y ubicar la punta de la trayectoria del flujo de introducción de aire en dicha composición secada por congelamiento, a través de la presión de inhalación de un usuario, el aire en dicho recipiente se inhala de dicho puerto de succión,

y el aire se hace fluir dentro de dicho recipiente a través de la trayectoria de flujo de introducción de aire, aplicando así un impacto de aire a la composición secada por congelamiento en dicho recipiente.

319. El sistema de inhalación de polvo seco para administración transpulmonar de acuerdo con el ítem 301, usando una combinación de:

(1) un recipiente que contiene una composición secada por congelamiento que contiene una sola dosis de un ingrediente activo, y tiene:

(i) una forma similar a una pastilla, en forma distinta de polvo,

(ii) un índice de desintegración en el rango de 0,015 a 1,5, y

(iii) la propiedad de convertirse en partículas finas que tienen un diámetro de partículas medio de 10 micrómetros o menos o una fracción de partículas finas de 10% o más luego de recibir un impacto de aire que tiene una velocidad de aire en un rango de 1 m/s a 300 m/s y un índice de flujo de aire en un rango de 17 m/s a 15 L/seg; y

(2) un dispositivo que comprende medios capaces de aplicar el impacto de aire a la composición secada por congelamiento en el recipiente, y medios para descargar

la composición secada por congelamiento en forma de polvo que se ha convertido en partículas finas.

320. El sistema de inhalación de polvo seco para administración transpulmonar de acuerdo con el ítem 319, en donde el índice de desintegración es 0,02 a 1,0.

321. El sistema de inhalación de polvo seco para administración transpulmonar de acuerdo con el ítem 319, en donde la velocidad del aire es 1 m/s a 250 m/s.

322. El sistema de inhalación de polvo seco para administración transpulmonar de acuerdo con el ítem 319, en donde la velocidad de flujo de aire es 20 ml/s a 10 L/seg.

(4) Método de fabricación de la preparación de polvo seco

Además, la presente invención se refiere a un método de fabricación para la preparación de polvo seco idóneo para la administración transpulmonar (preparación de polvo seco para la administración transpulmonar) convirtiendo una composición secada por congelamiento que se encontraba en una forma distinta de polvo en un recipiente en partículas finas. El método de fabricación se puede implementar mediante la aplicación de un impacto predeterminado de aire a una composición secada por congelamiento que ha sido almacenada en un recipiente

bajo la forma distinta del polvo. El método de elaboración de la preparación de polvo seco de la invención se puede llevar a cabo al aplicar un impacto de aire que tiene una velocidad de aire de al menos 1 m/s y un índice de flujo de aire de al menos 17 ml/s a la composición secada por congelamiento en forma diferente a polvo anteriormente mencionada de la invención. De esta manera, la composición secada por congelamiento en forma diferente a polvo puede convertirse en una preparación de polvo seco que tiene un diámetro de partícula media de 10 micrómetros o menos, preferiblemente 5 micrómetros o menos o un fracción de partícula fina de 10% o más, preferiblemente 20% o más, más preferiblemente 25% o más, y aún más preferiblemente 30% o más. El método de aplicar el impacto de aire a la composición secada por congelamiento no está limitado; sin embargo, es utilizado preferiblemente el inhalador de polvo seco anteriormente mencionado de la invención.

Es preferible que el método de elaboración sea implementado al introducir aire capaz de aplicar el impacto de aire anteriormente descrito a una composición secada por congelamiento en el recipiente que contiene una composición secada por congelamiento diferente a polvo. El método de elaboración de la preparación de

polvo seco de la invención se caracteriza porque un paciente que administra la preparación de polvo seco puede preparar por sí mismo la preparación de polvo en el momento de uso (inhalación) al convertir la composición secada por congelamiento contenida en un recipiente en partículas finas que tienen un diámetro de partícula adecuado par administración transpulmonar.

El método de elaboración de la preparación de polvo seco de la invención comprende las modalidades específicas definidas en los siguientes ítems 401 a 424:

401. Un método de fabricación de preparación de polvo seco para administración transpulmonar, comprende:

La introducción de aire en un recipiente para aplicar a una composición secada por congelamiento un impacto de aire con una velocidad de aire de por lo menos 1 m/s y un índice de flujo de aire de por lo menos 17 ml/s usando un dispositivo capaz de aplicar dicho impacto de aire a la composición secada por congelamiento en el recipiente.

de este modo, la desintegración de dicha composición secadá por congelamiento en partículas finas con un diámetro de partícula medio de 10 micrómetros o menos, o una fracción de partícula fina de 10% o más;

la composición secada por congelamiento que contiene una dosis única de un ingrediente activo y contiene las siguientes propiedades:

(i) tiene una forma de pastilla, en forma distinta de polvo

(ii) tiene un índice de desintegración de 0,015 o más, y

(iii) se convierte en partículas más finas con un diámetro de partículas medio de 10 micrómetros o menos o una fracción de partículas finas de 10% o más después de haber recibido el impacto de aire.

402. El método de fabricación de una preparación de polvo seco para la administración transpulmonar de acuerdo con el ítem 401, en el cual las partículas finas preparadas tienen un diámetro de partícula medio de 5 micrómetros o menos o una fracción de partícula fina de 20% o más.

403. El método de fabricación para una preparación de polvo seco para la administración transpulmonar de acuerdo con el ítem 401, en el cual el índice de desintegración de la composición secada por congelamiento es 0,02 o más.

404. El método de fabricación de una preparación de polvo seco para la administración transpulmonar de acuerdo con el ítem 401, en el cual el índice de desintegración de la composición secada por congelamiento que está en el rango que va de 0,015 a 1,5.

405. El método de fabricación de una preparación de polvo seco para la administración transpulmonar de acuerdo con el ítem 401, en el cual la composición secada por congelamiento contiene un fármaco sintético de bajo peso molecular como el ingrediente activo.

406. El método de fabricación de una preparación de polvo seco para la administración transpulmonar de acuerdo con el ítem 401, en el cual la composición secada por congelamiento contiene un fármaco de alto peso molecular tal como una proteína, un péptido o similar como el ingrediente activo.

407. El método de fabricación de una preparación de polvo seco para la administración transpulmonar de acuerdo con el ítem 405, en el cual la composición secada por congelamiento contiene un fármaco sintético de bajo peso molecular como el ingrediente activo, y por lo menos uno seleccionado del grupo que consiste de amino ácidos, dipéptidos, tripéptidos, y sacáridos como un portador.

408. El método de fabricación de una preparación de polvo seco para la administración transpulmonar de acuerdo con el ítem 406, en el cual la composición secada por congelamiento contiene un fármaco de alto peso molecular tal como una proteína, un péptido o similar como el ingrediente activo, y por lo menos uno seleccionado del grupo que consiste de amino ácidos, dipéptido, tripéptidos y sacáridos como un portador.

409. El método de fabricación de una preparación de polvo seco para la administración transpulmonar de acuerdo con el ítem 407, en el cual la composición secada por congelamiento contiene un fármaco sintético de bajo peso molecular como el ingrediente activo, y por lo menos uno seleccionado del grupo que consiste de amino ácidos hidrófobos, dipéptidos hidrófobos y tripéptidos hidrófobos como el portador.

410. El método de fabricación de una preparación de polvo seco para la administración transpulmonar de acuerdo con el ítem 408, en el cual la composición secada por congelamiento contiene un fármaco de alto peso molecular tal como una proteína, un péptido o similar como el ingrediente activo, y por lo menos uno seleccionado del grupo que consiste de amino ácidos

hidrófobos, dipéptidos hidrófobos, tripéptidos hidrófobos como el portador.

411. El método de fabricación de una preparación de polvo seco para la administración transpulmonar de acuerdo con el ítem 401, en el cual la composición secada por congelamiento es una composición soluble en agua.

412. El método de fabricación de una preparación de polvo seco para la administración transpulmonar de acuerdo con el ítem 401, que es un método de desintegración de la composición secada por congelamiento en partículas finas en un recipiente que tiene un volumen de 0,2 a 50 ml.

413. El método de fabricación de una preparación de polvo seco para la administración transpulmonar de acuerdo con el ítem 401, realizado usando un dispositivo que tiene medios que hacen posible la aplicación de un impacto de aire que tiene una velocidad de aire de por lo menos 2 m/s y un índice de flujo de aire de por lo menos 17 ml/s a la composición secada por congelamiento en el recipiente, e introduciendo aire con impacto de aire en el recipiente que almacena la composición secada por congelamiento.

414. El método de fabricación de una preparación de polvo seco para la administración transpulmonar de

acuerdo con el ítem 401, realizado usando un dispositivo que tiene medios que hacen posible la aplicación de un impacto de aire que tiene una velocidad de aire en un rango de 1 m/s a 300 m/s y un índice de flujo de aire de por lo menos 17 ml/s a la composición secada por congelamiento en el recipiente, e introduciendo aire con impacto de aire en el recipiente que almacena la composición secada por congelamiento.

415. El método de fabricación de una preparación de polvo seco para la administración transpulmonar de acuerdo con el ítem 401, realizado usando un dispositivo que tiene medios que hacen posible la aplicación de un impacto de aire que tiene una velocidad de aire de por lo menos 1 m/s y un índice de flujo de aire de por lo menos 20 ml/s a la composición secada por congelamiento en el recipiente, e introduciendo aire con impacto de aire en el recipiente que almacena la composición secada por congelamiento

416. El método de fabricación de una preparación de polvo seco para la administración transpulmonar de acuerdo con el ítem 401, realizado usando un dispositivo que tiene medios que hacen posible la aplicación de un impacto de aire que tiene una velocidad de aire de por lo menos 1 m/s y un índice de flujo de aire en un rango de

17 ml/s a 15 L/seg a la composición secada por congelamiento en el recipiente, e introduciendo aire con impacto de aire en el recipiente que almacena la composición secada por congelamiento.

417. El método de fabricación de una preparación de polvo seco para la administración transpulmonar de acuerdo con el ítem 401, caracterizado por la desintegración de la composición secada por congelamiento en partículas finas usando el inhalador de polvo seco del ítem 101 o 102 que se muestra en la sección (1) del Inhalador de Polvo Seco como el dispositivo.

418. El método de fabricación de una preparación en polvo para la administración transpulmonar de acuerdo con el ítem 417, caracterizado por la desintegración de la composición secada por congelamiento en partículas finas usando el inhalador de polvo seco de acuerdo con el ítem 109 que se muestra en la sección (1) del Inhalador de Polvo Seco como el dispositivo.

419. El método de fabricación de una preparación en polvo seco para la administración transpulmonar de acuerdo con el ítem 417, que es un método de fabricación de una preparación en polvo en la que la composición secada por congelamiento se desintegra en partículas finas usando el inhalador de polvo seco de acuerdo con el

ítem 101 que se muestra en la sección (1) del Inhalador de Polvo Seco, en el cual la cantidad de aire que se expulsa a chorro hacia el mencionado recipiente cada vez que se use el inhalador de polvo seco es de 5 ml a 100 ml.

420. El método de fabricación de una preparación en polvo seco para la administración transpulmonar de acuerdo con el ítem 417, que es un método de fabricación de una preparación en polvo en la que la composición secada por congelamiento se desintegra en partículas finas usando el inhalador de polvo seco de acuerdo con el ítem 102 que se muestra en la sección (1) del Inhalador de Polvo Seco, en el cual la velocidad del flujo de inhalación de aire del puerto de inhalación usando el inhalador de polvo seco es de 5 l/min a 300 l/min.

421. El método de fabricación de una preparación de polvo seco para la administración transpulmonar de acuerdo con el ítem 401, comprende:

la introducción de aire en un recipiente para aplicar a una composición secada por congelamiento un impacto de aire que tiene una velocidad de aire en un rango de 1 m/s a 300 m/s y un índice de flujo de aire en un rango de 17 ml/s a 15 l/seg usando un dispositivo

147
142

capaz de aplicar dicho impacto de aire a la composición secada por congelamiento en el recipiente,

de este modo, la desintegración de dicha composición secada por congelamiento en partículas finas con un diámetro de partícula medio de 10 micrómetros o menos, o una fracción de partícula fina de 10% o más;

la composición secada por congelamiento que contiene una dosis única de un ingrediente activo y tiene las siguientes propiedades:

(i) tiene una forma de pastilla, en forma distinta de polvo

(ii) tiene un índice de desintegración en un rango de 0,015 a 1,5, y

(iii) se convierte en partículas finas con un diámetro de partículas medio de 10 micrómetros o menos o una fracción de partículas finas de 10% o más después de haber recibido el impacto de aire.

422. El método de fabricación de una preparación de polvo seco para la administración transpulmonar de acuerdo con el ítem 421, en el cual el índice de desintegración es 0,02 a 1,0.

423. El método de fabricación de una preparación de polvo seco para la administración transpulmonar de

acuerdo con el ítem 421, en el cual la velocidad de aire es de 1 m/s a 250 m/s.

424. El método de fabricación de una preparación de polvo seco para la administración transpulmonar de acuerdo con el ítem 421, en el cual la índice de flujo de aire es 20 ml/s a 10 l/seg.

(5) Método de administración transpulmonar

Además, la presente invención proporciona un método de administración transpulmonar que comprende desintegrar una composición secada por congelamiento en una forma distinta de polvo en partículas finas idóneas para la administración transpulmonar en el momento de su uso (administración), y administrar la preparación resultante en forma de polvo con partículas finas mediante inhalación. El método de administración transpulmonar puede realizarse usando el sistema de inhalación de polvo seco por administración transpulmonar de la invención antes descrita que comprende el recipiente que contiene la composición secada por congelamiento de la invención y el inhalador de polvo seco de la invención.

El método de administración transpulmonar de la invención comprende las Modalidades específicas definidas en los siguientes ítemes del 501 al 522:

501. Un método de administración transpulmonar que comprende:

la desintegración de una composición secada por congelamiento en partículas finas que tienen un diámetro de partícula medio de 10 micrómetros o menos o una fracción de partículas finas de 10% o más mediante la aplicación de un impacto de aire que tiene una velocidad de aire de por lo menos 1 m/s y un índice de flujo de aire de por lo menos 17 ml/s a la composición secada por congelamiento al momento del uso, y

la administración del polvo resultante que se ha desintegrado en partículas finas a un usuario mediante inhalación;

la composición secada por congelamiento que contiene una dosis única de un ingrediente activo y tiene las siguientes propiedades:

(i) tiene una forma de pastilla, en forma distinta de polvo

(ii) tiene un índice de desintegración de 0,015 o más, y

(iii) se convierte en partículas finas con un diámetro de partículas medio de 10 micrómetros o menos o una fracción de partículas finas de 10% o más después de haber recibido el impacto de aire.

502. El método de administración transpulmonar de acuerdo con el ítem 501, en el cual una composición secada por congelamiento se encuentra en un recipiente, y el polvo de partículas finas se obtiene usando un dispositivo que comprende los medios que hacen posible la aplicación de un impacto de aire a la composición secada por congelamiento en el recipiente y los medios para la descarga de la composición secada por congelamiento en forma de polvo de partículas finas resultante fuera del recipiente.

503. El método de administración transpulmonar de acuerdo con el ítem 502, en el cual el índice de desintegración de la composición secada por congelamiento es 0,02 o más.

504. El método de administración transpulmonar de acuerdo con el ítem 502, en el cual el índice de desintegración de la composición secada por congelamiento está en el rango de 0,015 a 1,5.

505. El método de administración transpulmonar de acuerdo con el ítem 502, en el cual el impacto de aire de (iii) es generado por el aire que tiene una velocidad de aire de por lo menos 2 m/s y un índice de flujo de aire de por lo menos 17 ml/s.

506. El método de administración transpulmonar de acuerdo con el ítem 502, en el cual el impacto de aire (iii) es generado por el aire que tiene una velocidad de aire en un rango de 1 m/s a 300 m/s y un índice de flujo de aire de por lo menos 17 ml/s.

507. El método de administración transpulmonar de acuerdo con el ítem 502, en el cual el impacto de aire (iii) es generado por el aire que tiene una velocidad de por lo menos 1 m/s y un índice de flujo de aire de por lo menos 20 ml/s.

508. El método de administración transpulmonar de acuerdo con el ítem 502, en el cual el impacto de aire (iii) es generado por el aire que tiene una velocidad de aire de por lo menos 1 m/ seg y un índice de flujo de aire en un rango de 17 ml/s a 15 l/seg.

509. El método de administración transpulmonar de acuerdo con el ítem 502, en el cual la composición secada por congelamiento contiene un fármaco sintético con bajo peso molecular como el ingrediente activo.

510. El método de administración transpulmonar de acuerdo con el ítem 502, en el cual la composición secada por congelamiento contiene un fármaco con alto peso tal como una proteína, péptido o similar como el ingrediente activo.

146
147

511. El método de administración transpulmonar de acuerdo con el ítem 509, en el cual la composición secada por congelamiento contiene un fármaco sintético con bajo peso molecular como el ingrediente activo, y por lo menos uno seleccionado del grupo que consiste de amino ácidos, dipéptidos, tripéptidos, y sacáridos como un portador.

512. El método de administración transpulmonar de acuerdo con el ítem 510, en el cual la composición secada por congelamiento contiene un fármaco con alto peso molecular tal como una proteína, un péptido o similar como el ingrediente activo, y por lo menos uno seleccionado del grupo que consiste de amino ácidos, dipéptidos, tripéptidos, y sacáridos como un portador.

513. El método de administración transpulmonar de acuerdo con el ítem 511, en el cual la composición secada por congelamiento contiene un fármaco sintético con bajo peso molecular como el ingrediente activo, y por lo menos uno seleccionado del grupo de amino ácidos hidrófobos, dipéptidos hidrófobos, tripéptidos hidrófobos como el portador.

514. El método de administración transpulmonar de acuerdo con el ítem 512, en el cual la composición secada por congelamiento contiene un fármaco con alto peso molecular como una proteína, un péptido o similar como el

ingrediente activo, y por lo menos uno seleccionado del grupo que consiste de amino ácidos hidrófobos, dipéptidos hidrófobos, tripéptidos hidrófobos como el portador.

515. El método de administración transpulmonar de acuerdo con el ítem 502, en el cual la composición secada por congelamiento es soluble en agua.

516. El método de administración transpulmonar de acuerdo con el ítem 502, que es un método de desintegración en partículas finas y administración de tales partículas finas que tienen un diámetro de partícula medio de 5 micrómetros o menos o una fracción de partículas finas de 20% o más.

517. El método de administración transpulmonar de acuerdo con el ítem 502, que usa el inhalador de polvo seco del ítem 101 o 102 que se muestra en la sección (1) del Inhalador de Polvo Seco como el dispositivo.

518. El método de administración transpulmonar de acuerdo con el ítem 517, que usa el inhalador de polvo seco del ítem 109 que se muestra en la sección (1) del Inhalador de Polvo Seco como el dispositivo.

519. El método de administración transpulmonar de acuerdo con el ítem 502, en el cual la composición secada por congelamiento tiene las siguientes propiedades:

(i) tiene una forma de pastilla, en forma distinta de polvo

(ii) tiene un índice de desintegración en un rango de 0,015 a 1,5, y

(iii) se convierte en partículas finas con un diámetro de partículas medio de 10 micrómetros o menos o una fracción de partículas finas de 10% o más después de haber recibido el impacto de aire que tiene una velocidad de aire en un rango de 1 a 300 m/s y un índice de flujo de aire en un rango de 17 ml/s a 15 l/seg,

y las partículas finas se obtienen usando un inhalador de polvo seco que comprende los medios que hacen posible la aplicación de dicho impacto de aire a la composición secada por congelamiento en el recipiente y los medios para la descarga de la composición secada por congelamiento en forma de polvo de partículas resultante fuera del recipiente.

520. El método de administración transpulmonar de acuerdo con el ítem 519, en el cual el índice de desintegración es 0,02 a 1,0.

521. El método de administración transpulmonar de acuerdo con el ítem 519, en el cual la velocidad del aire es de 1 m/s a 250 m/s.

522. El método de administración transpulmonar de acuerdo con el ítem 519, en el cual la índice de flujo de aire es 20 ml/s a 10 l/seg.

(6) Uso de una composición secada por congelamiento para la administración transpulmonar por inhalación

La presente invención proporciona el uso de una composición secada por congelamiento en una forma distinta de polvo para la administración transpulmonar por inhalación. El uso comprende las Modalidades específicas definidas en los siguientes ítems del 601 al 622:

601. El uso de una composición secada por congelamiento para la administración transpulmonar mediante inhalación,

la composición secada por congelamiento que contiene una dosis única de un ingrediente activo y tiene las siguientes propiedades:

(i) tiene una forma de pastilla, en forma distinta de polvo

(ii) tiene un índice de desintegración de 0,015 o más, y

(iii) se convierte en partículas finas con un diámetro de partículas medio de 10

micrómetros o menos o una fracción de partículas finas de 10% o más después de haber recibido el impacto de aire con una velocidad de aire de por lo menos 1 m/s y un índice de flujo de aire de por lo menos 17 ml/s, y que se usa mediante la desintegración en partículas finas que tienen el mencionado diámetro de partículas medio o la mencionada fracción de partículas finas

602. El uso de una composición secada por congelamiento para la administración transpulmonar de acuerdo con el ítem 601, en el cual la composición secada por congelamiento se encuentra en un recipiente, y el polvo de partícula fina se obtiene usando un dispositivo que comprende un medio capaz de aplicar el impacto de aire a la composición secada por congelamiento en el recipiente y los medios para la descarga de la composición secada por congelamiento en forma de polvo de partículas finas resultante fuera del recipiente.

603. El uso de una composición secada por congelamiento para la administración transpulmonar de acuerdo con el ítem 602, en el cual el índice de desintegración de la composición secada por congelamiento es 0,02 o más.

152

604. El uso de una composición secada por congelamiento para la administración transpulmonar de acuerdo con el ítem 602, en el cual el índice de desintegración de la composición secada por congelamiento está en un rango de 0,015 a 1,5.

605. El uso de una composición secada por congelamiento para la administración transpulmonar de acuerdo con el ítem 602, en el cual la composición secada por congelamiento se convierte en partículas finas que tienen un diámetro de partícula medio de 10 micrómetros o menos o una fracción de partículas finas de 10% o más después de recibir un impacto de aire con una velocidad de aire de por lo menos 2 m/s y un índice de flujo de aire de por lo menos 17 ml/s.

606. El uso de una composición secada por congelamiento para la administración transpulmonar de acuerdo con el ítem 602, en el cual la composición secada por congelamiento se convierte en partículas finas que tienen un diámetro de partícula medio de 10 micrómetros o menos o una fracción de partículas finas de 10% o más después de recibir un impacto de aire con una velocidad de aire en un rango de 1 m/s a 300 m/s y un índice de flujo de aire de por lo menos 17 ml/s.

607. El uso de una composición secada por congelamiento para la administración transpulmonar de acuerdo con el ítem 602, en el cual la composición secada por congelamiento se convierte en partículas finas que tienen un diámetro de partícula medio de 10 micrómetros o menos o una fracción de partículas finas de 10% o más después de recibir un impacto de aire con una velocidad de aire de por lo menos 1 m/s y un índice de flujo de aire de por lo menos 20 ml/s.

608. El uso de una composición secada por congelamiento para la administración transpulmonar de acuerdo con el ítem 602, en el cual la composición secada por congelamiento se convierte en partículas finas que tienen un diámetro de partícula medio de 10 micrómetros o menos o una fracción de partículas finas de 10% o más después de recibir un impacto de aire con una velocidad de aire en un rango de 1 m/s y un índice de flujo de aire en un rango de 17 ml/s a 15 l/seg.

609. El uso de una composición secada por congelamiento para la administración transpulmonar de acuerdo con el ítem 602, en el cual la composición secada por congelamiento se convierte en partículas finas que tiene un diámetro de partícula medio de 5 micrómetros o

menos o una fracción de partículas finas de 20% o más después de recibir un impacto de aire.

610. El uso de una composición secada por congelamiento para la administración transpulmonar de acuerdo con el ítem 602, en el cual la composición secada por congelamiento contiene un fármaco sintético de bajo peso molecular como el ingrediente activo.

611. El uso de una composición secada por congelamiento para la administración transpulmonar de acuerdo con el ítem 602, en el cual la composición secada por congelamiento contiene un fármaco de alto peso molecular tal como una proteína, un péptido o similar como el ingrediente activo.

612. El uso de una composición secada por congelamiento para la administración transpulmonar de acuerdo con el ítem 610, en el cual la composición secada por congelamiento contiene un fármaco sintético de bajo peso molecular como el ingrediente activo, y por lo menos uno seleccionado del grupo que consiste de amino ácidos, dipéptidos, tripéptidos, y sacáridos como un portador.

613. El uso de una composición secada por congelamiento para la administración transpulmonar de acuerdo con el ítem 611, en el cual la composición secada por congelamiento contiene un fármaco de alto peso

molecular tal como una proteína, un péptido o similar como el ingrediente activo, y por lo menos uno seleccionado del grupo que consiste de amino ácidos, dipéptidos, tripéptidos, y sacáridos como un portador.

614. El uso de una composición secada por congelamiento para la administración transpulmonar de acuerdo con el ítem 612, en el cual la composición secada por congelamiento contiene un fármaco sintético de bajo peso molecular como el ingrediente activo, y por lo menos uno seleccionado del grupo que consiste de amino ácidos hidrófobos, dipéptidos hidrófobos y tripéptidos hidrófobos como un portador.

615. El uso de una composición secada por congelamiento para la administración transpulmonar de acuerdo con el ítem 613, en el cual la composición secada por congelamiento contiene un fármaco de alto peso molecular tal como una proteína, un péptido o similar como el ingrediente activo, y por lo menos uno seleccionado del grupo que consiste de amino ácidos hidrófobos, dipéptidos hidrófobos y tripéptidos hidrófobos como un portador.

616. El uso de una composición secada por congelamiento para la administración transpulmonar de

acuerdo con el ítem 602, en el cual la composición secada por congelamiento es una composición soluble en agua.

617. El uso de una composición secada por congelamiento para la administración transpulmonar de acuerdo con el ítem 602, que usa el inhalador de polvo seco del ítem 101 o 102 que se muestra en la sección (1) del Inhalador de Polvo Seco como el dispositivo.

618. El uso de una composición secada por congelamiento para la administración transpulmonar de acuerdo con el ítem 617, que usa el inhalador de polvo seco del ítem 109 que se muestra en la sección (1) del Inhalador de Polvo Seco como el dispositivo.

619. El uso de una composición secada por congelamiento para la administración transpulmonar de acuerdo con el ítem 602, en el cual la composición secada por congelamiento tiene las siguientes propiedades:

(i) tiene una forma de pastilla, en forma distinta de polvo

(ii) tiene un índice de desintegración en un rango de 0,015 a 1,5, y

(iii) se convierte en partículas finas con un diámetro de partículas medio de 10 micrómetros o menos o una fracción de partículas finas de 10% o más después de haber recibido el impacto de aire que tiene una velocidad

de aire en un rango de 1 m/s a 300 m/s y un índice de flujo de aire en un rango de 17 ml/s a 15 l/seg, y el polvo de partículas finas se obtiene usando un dispositivo que comprende los medios que hacen posible la aplicación de un impacto de aire a la composición secada por congelamiento en el recipiente y los medios para la descarga de la composición secada por congelamiento en forma de polvo de partículas finas resultante fuera del recipiente.

620. El uso de una composición secada por congelamiento para la administración transpulmonar de acuerdo con el ítem 619, en el cual el índice de desintegración es de 0,02 a 1,0.

621. El uso de una composición secada por congelamiento para la administración transpulmonar de acuerdo con el ítem 619, en el cual la velocidad de aire es de 1 m/s a 250 m/s.

622. El uso de una composición secada por congelamiento para la administración transpulmonar de acuerdo con el ítem 619, en el cual la índice de flujo de aire es de 20 ml/s a 10 l/seg.

(7) Uso de una composición secada por congelamiento para la fabricación de una preparación de polvo seco para la administración transpulmonar mediante inhalación

Asimismo, la presente invención proporciona el uso de una composición secada por congelamiento en una forma distinta al polvo para fabricar la preparación de polvo seco para la administración transpulmonar mediante inhalación. El uso comprende las Modalidades específicas definidas en los ítemes del 701 al 723:

701. El uso de una composición secada por congelamiento para fabricar una preparación de polvo seco para la administración transpulmonar mediante inhalación,

la composición secada por congelamiento tiene las siguientes propiedades:

(i) tiene una forma de pastilla, en forma distinta de polvo

(ii) tiene un índice de desintegración de 0,015 o más, y

(iii) se convierte en partículas finas con un diámetro de partículas medio de 10 micrómetros o menos o una fracción de partículas finas de 10% o más después de haber recibido el impacto de aire que tiene una velocidad de aire de por lo menos 1 m/s y un índice de flujo de aire de por lo menos 17 ml/s, y que se usa obteniendo partículas finas que tienen un diámetro de partículas medio o dicha fracción de partículas finas al momento del uso.

702. El uso de una composición secada por congelamiento para fabricar una preparación de polvo seco para la administración transpulmonar de acuerdo con el ítem 701, en el cual el índice de desintegración de la composición secada por congelamiento es 0,02 o más.

703. El uso de una composición secada por congelamiento para fabricar una preparación de polvo seco para la administración transpulmonar de acuerdo con el ítem 701, en el cual el índice de desintegración de la composición secada por congelamiento está en un rango de 0,015 a 1,5.

704. El uso de una composición secada por congelamiento para fabricar una preparación de polvo seco para la administración transpulmonar de acuerdo con el ítem 701, en el cual la composición secada por congelamiento se convierte en partículas finas que tienen un diámetro de partícula medio de 10 micrómetros o menos o una fracción de partícula fina de 10% o más después de recibir un impacto de aire que tiene una velocidad de aire de por lo menos 2 m/s y un índice de flujo de aire de por lo menos 17 ml/s.

705. El uso de una composición secada por congelamiento para fabricar una preparación de polvo seco para la administración transpulmonar de acuerdo con el

ítem 701, en el cual la composición secada por congelamiento se convierte en partículas finas que tienen un diámetro de partícula medio de 10 micrómetros o menos o una fracción de partícula fina de 10% o más después de recibir un impacto de aire que tiene una velocidad de aire en un rango de 1 m/s a 300 m/s y un índice de flujo de aire de por lo menos 17 ml/s.

706. El uso de una composición secada por congelamiento para fabricar una preparación de polvo seco para la administración transpulmonar de acuerdo con el ítem 701, en el cual la composición secada por congelamiento se convierte en partículas finas que tienen un diámetro de partícula promedio de 10 micrómetros o menos o una fracción de partícula fina de 10% o más después de recibir un impacto de aire que tiene una velocidad de aire de por lo menos 1 m/s y un índice de flujo de aire de por lo menos 20 ml/s.

707. El uso de una composición secada por congelamiento para fabricar una preparación de polvo seco para la administración transpulmonar de acuerdo con el ítem 701, en el cual la composición secada por congelamiento se convierte en partículas finas que tienen un diámetro de partícula promedio de 10 micrómetros o menos o una fracción de partícula fina de 10% o más

después de recibir un impacto de aire que tiene una velocidad de aire de por lo menos 1 m/s y un índice de flujo de aire en un rango de 17 ml/s a 15 l/seg.

708. El uso de una composición secada por congelamiento para fabricar una preparación de polvo seco para la administración transpulmonar de acuerdo con el ítem 701, en el cual la composición secada por congelamiento se convierte en partículas finas que tienen un diámetro de partícula medio de 5 micrómetros o menos o una fracción de partícula fina de 20% o más después de recibir un impacto de aire.

709. El uso de una composición secada por congelamiento para fabricar una preparación de polvo seco para la administración transpulmonar de acuerdo con el ítem 701, en el cual la composición secada por congelamiento contiene un fármaco sintético de bajo peso molecular como el ingrediente activo.

710. El uso de una composición secada por congelamiento para fabricar una preparación de polvo seco para la administración transpulmonar de acuerdo con el ítem 701, en el cual la composición secada por congelamiento contiene un fármaco de alto peso molecular tal como una proteína, un péptido o similar como un ingrediente activo.

711. El uso de una composición secada por congelamiento para fabricar una preparación de polvo seco para la administración transpulmonar de acuerdo con el ítem 709, en el cual la composición secada por congelamiento contiene un fármaco sintético de bajo peso molecular como el ingrediente activo, y por lo menos uno seleccionado del grupo que consiste de amino ácidos, dipéptidos, tripéptidos, y sacáridos como portador.

712. El uso de una composición secada por congelamiento para fabricar una preparación de polvo seco para la administración transpulmonar de acuerdo con el ítem 710, en el cual la composición secada por congelamiento contiene un fármaco de alto peso molecular tal como una proteína, un péptido o similar como un ingrediente activo, y por lo menos uno seleccionado del grupo que consiste de amino ácidos, dipéptidos, tripéptidos, y sacáridos como portador.

713. El uso de una composición secada por congelamiento para fabricar una preparación de polvo seco para la administración transpulmonar de acuerdo con el ítem 711, en el cual la composición secada por congelamiento contiene un fármaco sintético de bajo peso molecular como el ingrediente activo, y por lo menos uno seleccionado del grupo que consiste de amino ácidos

hidrófobos, dipéptidos hidrófobos y tripéptidos hidrófobos como portador.

714. El uso de la composición secada por congelamiento para fabricar una preparación de polvo seco para la administración transpulmonar de acuerdo con el ítem 712, en

el cual la composición secada por congelamiento contiene un fármaco de alto peso molecular tal como una proteína, un péptido o similar como un ingrediente activo, y por lo menos uno seleccionado del grupo que consiste de amino ácidos hidrófobos, dipéptidos hidrófobos y tripéptidos hidrófobos como portador.

715. El uso de una composición secada por congelamiento para fabricar una preparación de polvo seco para la administración transpulmonar de acuerdo con el ítem 701, en el cual la composición secada por congelamiento es una composición soluble en agua.

716. El uso de una composición secada por congelamiento para fabricar una preparación de polvo seco para la administración transpulmonar de acuerdo con el ítem 701, en el cual el diámetro de partícula medio de las partículas finas de la preparación en polvo para la administración transpulmonar es de 5 micrones o menos o

la fracción de partícula fina de las partículas finas es 20% o más.

717. El uso de una composición secada por congelamiento para fabricar una preparación de polvo seco para la administración transpulmonar de acuerdo con el ítem 701, en el cual la composición secada por congelamiento se encuentra en un recipiente, y las partículas finas son preparadas usando un dispositivo que comprende medios para aplicar un impacto de aire prescrito a la composición secada por congelamiento encerrada en un recipiente y medios para descargar la composición secada por congelamiento en forma de partículas finas de polvo resultante fuera del recipiente.

718. El uso de una composición secada por congelamiento para fabricar una preparación de polvo seco para la administración transpulmonar del ítem 717, que usa el inhalador de polvo seco de acuerdo con el ítem 101 o 102 que se muestra en la sección 1 del Inhalador de Polvo Seco como el dispositivo.

719. El uso de una composición secada por congelamiento para fabricar una preparación de polvo seco para la administración transpulmonar de acuerdo con el ítem 718, que usa el inhalador de polvo seco del ítem 109

que se muestra en la sección 1 del Inhalador de Polvo Seco como el dispositivo.

720. El uso de una composición secada por congelamiento para fabricar una preparación de polvo seco para la administración transpulmonar de acuerdo con el ítem 701, usando la composición secada por congelamiento que tiene las siguientes propiedades:

(i) tiene una forma similar a ponqué, distinta de polvo

(ii) tiene un índice de desintegración en un rango de 0,015 a 1,5, y

iii se convierte en partículas finas con un diámetro de partículas medio de 10 micrones o menos o una fracción de partículas finas de 10% o más después de haber recibido un impacto de aire que tiene una velocidad de aire en un rango de 1 a 300 m/s y una índice de flujo de aire en un rango de 17 ml/s a 15 l/s.

721. El uso de una composición secada por congelamiento para fabricar una preparación en polvo para la administración transpulmonar de acuerdo con el ítem 720, en el cual el índice de desintegración es de 0.02 a 1.0.

722. El uso de una composición secada por congelamiento para fabricar una preparación en polvo para

la administración transpulmonar de acuerdo con el ítem 720, en donde la velocidad de aire es de 1 a 250 m/s.

723. El uso de una composición secada por congelamiento para fabricar una preparación en polvo para la administración transpulmonar de acuerdo con el ítem 720, en donde la índice de flujo de aire es de 20 ml/s a 10 l/s.

Ejemplos

A continuación se presenta una descripción detallada de la presente invención, citando ejemplos; sin embargo, la presente invención no se limita a estos ejemplos.

En los siguiente ejemplos, el índice de desintegración de la composición secada por congelamiento en una forma distinta de polvo ponqué secado por congelamiento de la presente invención, y la fracción de partícula fina %, que es un indicador para evaluar el suministro hacia los pulmones de la preparación de polvo fino producida, se calcularon de acuerdo con los siguientes métodos.

<Cálculo del índice de desintegración>

1.0 ml de n-hexano se vierte cuidadosamente por la pared del recipiente en la composición secada por congelamiento y en forma distinta a polvo preparada ponqué secado por congelamiento, y se realiza la

agitación por aproximadamente 10 segundos a 3000 rpm usando una mezcladora automática para laboratorio NS-8 fabricada por Pasolina. La mezcla obtenida se pone en una celda UV hecha por Shimadzu GLC Center de longitud de alcance óptico de 1mm y de ancho de alcance óptico de 10 mm, y luego la turbidez de la mezcla se mide inmediatamente a una medida de longitud de onda de 500 nm usando un espectrofotómetro UV-240, hecho por Shimadzu Corporation. El valor obtenido al dividir la turbidez obtenida entre la cantidad total de formulación la cantidad total peso del ingrediente activo y del portador se toma como el índice de desintegración.

<Cálculo de la fracción de partículas finas>

Un recipiente llenado con la composición secada por congelamiento en forma distinta de polvo preparada se instala en el inhalador de polvo seco, y usando el dispositivo se aplica a la composición un impacto de aire prescrito, y así la preparación de polvo fino producida se descarga directamente en el aparato A un percutor gemelo: hecho por Copley, UK como se menciona en la Farmacopea Europea Suplemento de la Tercera Edición del 2001, p 113-115. Después de esto, los solventes del nivel 1 y nivel 2 del aparato se recolectan respectivamente, y el ingrediente activo contenido en

cada solvente del nivel 1 o 2 se somete a ensayo usando un método apropiado de acuerdo con el tipo de ingrediente activo en la composición secada por congelamiento, por ejemplo un método de bioensayo o HPLC ver el reporte de Lucas y otros Pharm. Res., 15 4, 562-569 1998 y el reporte de Iida y otros Yakugaku Zasshi, 119 10, 752-762 1999. La fracción que puede esperarse que se suministrará a los pulmones es la del nivel 2 el diámetro aerodinámico de las partículas recuperadas en esta fracción es 6.4 μm o menos; la proporción del ingrediente activo que alcanza el nivel 2 y se recupera aquí se llama generalmente fracción de partículas finas la cantidad que se espera se suministrará a los pulmones, y se toma como un criterio para la evaluación de la idoneidad como una inhalación para la administración transpulmonar.

En los Ejemplos y Ejemplos Comparativos que se muestran líneas abajo, los ingredientes activos contenidos en el nivel 1 y el nivel 2 fueron cuantificados, y el monto del peso del ingrediente activo en el nivel 2 se dividió entre el monto total del peso de los ingredientes activos que son expulsados a chorro el monto total del peso de los ingredientes activos

contenidos en el nivel 1 y el nivel 2: en adelante también denominados como "Nivel 1 + Nivel 2" para calcular la fracción de partículas finas. Asimismo, como norma, cuando se use el percutor gemelo hecho por Copley, UK en la Farmacopea Europea, se estipula que la succión se realiza a una velocidad de flujo de succión de aire de 60 l/min, es decir 1 l/s, y por consiguiente en los ejemplos y ejemplos comparativos que siguen, se siguió lo anterior.

Modalidad 1 Inhalador de polvo seco tipo chorro 1

Se presentará ahora una descripción de una modalidad del inhalador de polvo seco tipo chorro usado en la presente invención usando la Figura 1. El inhalador de polvo seco es un aparato del tipo de chorro de aire para desintegrar en partículas finas y suministrar a los pulmones una unidad o pluralidad de dosis de una composición secada por congelamiento 2 distinta de polvo almacenada en el fono del recipiente 1, y cuenta con una aguja 5 que tiene una trayectoria de flujo del chorro de aire 3 y una trayectoria de flujo de descarga 4, una pieza de admisión de aire 7 que cuenta con un puerto de

inhalación 6 y está conectado con un extremo base de la pieza de aguja 5, una cubierta tubular de seguridad 8 que rodea la parte aguja 5 y también sostiene el recipiente 1, y un medio de alimentación de presión de aire 9.

El medio de alimentación de presión de aire 9 se opera manualmente y comprende un componente de fuelle tubular 10. Un puerto de admisión 12 equipado con una válvula de admisión 11, y un puerto de descarga 14 equipado con la válvula de descarga 13 se proporcionan en el componente de fuelle 10. El puerto de descarga 14 está acoplado a un puerto de conexión 15 formado en el extremo base de la trayectoria de flujo del chorro de aire 3 de la parte aguja 5, y se comunica con la trayectoria de flujo del chorro de aire 3. Mediante la aplicación de una fuerza compresiva al componente de fuelle 10 y así contraer dicho componente de fuelle 10 en un estado en el que la válvula de admisión 11 se cierra, la válvula de descarga 13 se abre, y el aire en el componente de fuelle 10 se descarga en el recipiente 1 desde el puerto de descarga 14 a través de la trayectoria de flujo del chorro de aire 3. Por otro lado, cuando se libera la fuerza compresiva, el componente de fuelle 10 se expande debido a la fuerza de restauración elástica de dicho componente de fuelle 10, y en un estado en el cual

la válvula de descarga 13 se cierra, la válvula de admisión 11 se abre, y el aire se introduce en el componente de fuelle 10.

Cuando se usa el inhalador de polvo seco, tal como se muestra en la Figura 1, el recipiente 1 se inserta en la cubierta tubular de seguridad 8, y un tapón 1a del recipiente 1 es perforado por la parte aguja 5, comunicando así la trayectoria de flujo del chorro de aire 3 y la trayectoria de flujo de descarga 4 con el interior del recipiente 1. En este estado, si el componente de fuelle 10 del medio de alimentación de presión de aire 9 se contrae para descargar el aire del puerto de descarga 14, entonces este aire pasa a través de la trayectoria de flujo del chorro de aire 3 y se expulsa a chorro por la punta de la parte aguja 5 hacia la composición secada por congelamiento 2 en el recipiente, y debido al impacto de aire resultante la composición secada por congelamiento 2 se convierte en partículas finas, que luego pasan a través de la trayectoria de flujo de descarga 4 de la parte aguja 5 y se descargan del puerto de inhalación 6 de la pieza de admisión de aire 7. El usuario (paciente) inhala estas partículas finas del puerto de inhalación 6 de la pieza de admisión de aire, después de lo cual las partículas

finas de la composición secada por congelamiento 2 se suministran a los pulmones del usuario (paciente). El material del tapón del recipiente que se usa en la invención no está limitado, y puede seleccionarse de materiales generalmente usados para un tapón de un recipiente para contener un fármaco o compuesto, tal como el caucho, plástico, aluminio o similar.

Con este inhalador de polvo seco tipo chorro, la cantidad de chorro de aire se establece en aproximadamente 20 ml, el volumen del recipiente es de aproximadamente 5 ml, el agujero (diámetro) de la trayectoria de flujo del chorro de aire 3 es de aproximadamente 1,2 mm, y el agujero (diámetro) de la trayectoria de flujo de descarga 4 es de aproximadamente 1,8 mm.

Observe, sin embargo, que no existe limitación alguna para esto. El rango preferible para los agujeros de la trayectoria de flujo del chorro de aire 3 y la trayectoria de flujo de descarga 4 varía de acuerdo con el tamaño del recipiente y así sucesivamente. Estos agujeros pueden ser seleccionados como apropiados en un rango entre 0,3 a 10 mm, de preferencia 0,3 a 7 mm, y con mayor preferencia 0,5 a 5 mm.

Asimismo, en lo que respecta al medio de alimentación de presión de aire 9, la cantidad de descarga de partículas finas necesarias para la administración por inhalación pueden ajustarse adaptando la velocidad de compresión del componente de fuelle 10. El ajuste también puede realizarse por un chorro de aire tal que la mayor parte de la composición secada por congelamiento 2 se descompone en partículas finas.

Modalidad 2 El inhalador de polvo seco autoinhalación tipo 1

Se dará una descripción de una modalidad (primera mmodalidad) del inhalador de polvo seco de tipo autoinhalación usado en la presente invención usando la Figura 2. El inhalador de polvo seco que se muestra en la Figura 2 comprende unaparte de la aguja 5 que tiene una trayectoria de flujo de succión 16 y una trayectoria de flujo de introducción de aire 17, una cubierta tubular de seguridad 8, y una pieza de admisión de aire 19 que tiene un puerto de inhalación 18 y comunica con la trayectoria de flujo de succión 16. La pieza de admisión de aire 19 está conectada al extremo base de la trayectoria de flujo de succión 16 de la parte aguja 5.

Cuando se usa el inhalador de polvo seco, tal como se muestra en la Figura 2, el recipiente 1 se inserta en

la cubierta tubular de seguridad 8, y un tapón 1a del recipiente 1 es perforado por la parte aguja 5, comunicando así la trayectoria de flujo de succión 16 y la trayectoria de flujo de introducción de aire 17 con el interior del recipiente 1. En este estado, mediante la presión de inhalación del usuario (paciente), el aire en el recipiente 1 es succionado del puerto de inhalación 18 por la trayectoria de flujo de succión 16, y al mismo tiempo el aire externo fluye al recipiente 1, que se encuentra ahora a una presión negativa, desde la trayectoria de flujo de introducción de aire 17. En este momento, la composición secada por congelamiento 2 se convierte en partículas finas mediante el impacto de aire que actúa sobre la composición secada por congelamiento 2, y las partículas finas producidas se suministran a los pulmones del usuario (paciente) desde el puerto de inhalación 18 mediante la trayectoria de flujo de succión 16.

Además, con este inhalador de polvo seco, la configuración se realiza de modo tal que la mayor parte de la composición secada por congelamiento 2 se convierte en partículas finas y se descarga del puerto de inhalación 18 por medio de una inhalación del usuario (paciente). Se considera que la índice de flujo de aire

de una inhalación del usuario (paciente) está entre 5 l/min a 300 l/min, de preferencia entre 10 l/min a 200 l/min, y con mayor preferencia entre 10 l/min a 100 l/min, pero el diseño del inhalador de polvo seco del tipo autoinhalación de la presente invención se modifica según corresponda de acuerdo con la habilidad respiratoria del usuario (paciente) usando el dispositivo. Con el inhalador de polvo seco que se muestra en la Figura 2, de acuerdo con la habilidad respiratoria del usuario (paciente) en cuestión, el volumen del recipiente se ha establecido en aproximadamente 10 ml, y los agujeros de la trayectoria de flujo de introducción de aire 17 y la trayectoria de flujo de succión 16 en aproximadamente 1,5 mm. Como resultado, las configuraciones son de modo tal que la composición secada por congelamiento 2 se convierte en partículas finas y se descarga del puerto de inhalación 18 con virtualmente nada dejado detrás mediante una inhalación del usuario (paciente).

Modalidad 3 El inhalador de polvo seco autoinhalación tipo 2

Se dará una descripción de una modalidad (segunda modalidad) del inhalador de polvo seco tipo autoinhalación usado en la presente invención usando la

Figura 3. El inhalador de polvo seco que se muestra en la Figura 3 es el mismo inhalador de polvo seco tipo de chorro que se muestra en la Figura 1 con el componente de fuelle 10 usado para el aire de alimentación de presión retirado del puerto de conexión 15. Esta trayectoria de flujo de descarga 4 del inhalador de polvo seco tipo chorro de la Figura 1 corresponde a una trayectoria de flujo de succión 16, la trayectoria de flujo de chorro de aire 3 a una trayectoria de flujo de introducción de aire 17, y la pieza de admisión de aire 7 que tiene un puerto de inhalación 6 a una pieza de admisión de aire 19 que tiene un puerto de inhalación 18.

Cuando se usa el inhalador de polvo seco tipo autoinhalación en cuestión, los puntos principales son los mismos del inhalador de polvo seco que se muestra en la Figura 2. Mediante la presión de inhalación del usuario (paciente), el aire en el recipiente 1 es succionado desde el puerto de inhalación 18 por vía de la trayectoria de flujo de succión 16, y al mismo momento el aire exterior fluye hacia dentro del recipiente 1, que ahora se encuentra a una presión negativa, por vía de la trayectoria de flujo de introducción de aire 17. La composición secada por congelamiento 2 se convierte en partículas finas mediante el impacto de aire producido

que acompaña este influjo de aire. Las partículas finas producidas luego se suministran a los pulmones del usuario (paciente) desde el puerto de inhalación 18. Tal como se ha mencionado anteriormente, la índice de flujo de aire para una inhalación del usuario (paciente) generalmente se encuentra en un rango entre 5 l/min a 300 l/min; sin embargo, con el inhalador de polvo seco que se muestra en la Figura 3, de acuerdo con la habilidad respiratoria del usuario (paciente) en cuestión, el volumen del recipiente se ha establecido en aproximadamente 5 ml, el agujero (diámetro) de la trayectoria de flujo de introducción de aire 17 en aproximadamente 1,2 mm, y el agujero (diámetro) de la trayectoria de flujo de succión 16 en aproximadamente 1,8 mm. Como resultado, las configuraciones son de modo tal que la composición secada por congelamiento 2 se convierte en partículas finas y se descarga desde el puerto de inhalación 18 por medio de una inhalación del usuario (paciente).

Si el inhalador de polvo seco tipo autoinhalación se constituye de este modo, entonces por medio de instalar de manera liberable el medio de alimentación de presión de aire 9 tal como un componente de fuelle 10 en el puerto de conexión 15, el inhalador de polvo seco tipo

autoinhalación puede cambiarse a inhalador tipo chorro. Así, un solo inhalador de polvo seco puede ser usado como un inhalador tipo autoinhalación o uno tipo chorro, según se desee.

Cada uno de los inhaladores de polvo seco anteriormente mencionados de la presente invención, sin importar si es tipo autoinhalación o tipo chorro, puede constituirse de modo tal que sea posible seleccionar y establecer el tamaño del impacto de aire de modo tal que la composición secada por congelamiento se convierta en partículas finas de diámetro de partículas medio de 10 micrones o menos, de preferencia 5 micrones o menos, y que salga completamente sin dejar nada detrás.

Modalidad 4 Inhalador de polvo seco tipo autoinhalación 3

Se dará una descripción de una modalidad (tercera modalidad) del inhalador de polvo seco tipo autoinhalación usado en la presente invención usando las Figuras 4 a 10. la Figura 4 es una vista en perspectiva que muestra el inhalador de polvo seco, y la Figura 5 es una vista seccional que muestra el inhalador de polvo seco. Asimismo, la Figura 6(a) es una vista seccional parcial que muestra una parte aguja 5 y un puerto de succión 31 del inhalador de polvo seco, y (b) es una

vista lateral de la parte aguja 5. Además, las Figuras 7 a la 10 son vistas seccionales para explicar la operación del inhalador de polvo seco.

El inhalador de polvo seco comprende una parte aguja 5 en la que se forma una trayectoria de flujo de succión 16 y una trayectoria de flujo de introducción de aire 17, una pieza sujetadora 22 para sostener un recipiente 1, una cámara de cubierta protectora para encerrar el recipiente 1 mediante la pieza sujetadora 22, una pieza de guía 23 provista en la cámara de cubierta protectora 20 para guiar la pieza sujetadora 22 en la dirección axial de la parte aguja 5, y una pieza de sujeción operativa 24 para hacer avanzar y retroceder la pieza sujetadora 22 a lo largo de la pieza de guía 23; todas estas piezas se encuentran en la cubierta protectora tubular 21. Además, se proporciona una boquilla 32 que cuenta con un puerto de succión 31 y comunica con la trayectoria de flujo de succión 16 de la parte aguja en un extremo de la cubierta protectora 21.

Tal como se muestra en la Figura 7, en detalle la cubierta protectora 21 está formada por un cuerpo principal de la cubierta protectora 26 en el cual se forma un puerto de retiro/inserción 25 en una posición en la que la pieza sujetadora 22 está retraída, y una tapa

27 que abre y cierra el puerto de retiro/inserción 25. La tapa 27 está conectada al cuerpo principal de cubierta protectora 26 por una bisagra 21A, y se proporciona a la tapa 27 una ventana 28 para verificar si el recipiente 1 ha sido cargado.

Un puerto de introducción 29 para introducir el aire externo se proporciona en una pared de la cubierta protectora 21, y una válvula cheque 30 es instalada en el puerto de introducción 29. Además, la boquilla 32 se proporciona al extremo de la cubierta protectora 21. El puerto de succión 31 de la boquilla 32 está cubierto por una tapa 32a cuando no se está usando el inhalador de polvo seco.

Una pieza de partición con forma de reborde 33 está formada en el extremo base de la parte aguja 5, y un extremo de la trayectoria de flujo de introducción de aire 17 pasa por de la pieza de partición 33 y se abre en una dirección periférica exterior de la pieza de partición 33. Además, una pieza de pared periférica 34 se extiende desde una parte del borde exterior de la pieza de partición 33 hacia el puerto de succión 31 de la boquilla 32. La parte aguja 5 se instala en la cubierta protectora 21 por medio de encajar la pieza de partición 33 en el extremo de la cubierta protectora 21. A través

de esta instalación, la dirección axial de la cubierta protectora 21 y la dirección axial de la parte de aguja 5 están alineadas una con la otra.

Un desmontador 35 para levantar el recipiente 1 de la base de la pieza sujetadora 22 y retirar el recipiente 1 está conectado a la pieza sujetadora 22, y una palanca 36 para levantar el recipiente 1 se forma en el desmontador 35.

La pieza de sujeción operativa 24 comprende una pieza del mecanismo 37 para mover la pieza sujetadora 22 hacia atrás y hacia delante a lo largo de la dirección axial de la cubierta protectora 21, y una palanca de operación para manejar la pieza de mecanismo 37. La pieza de mecanismo 37 comprende un conector 39. Un extremo del conector 39 está conectado a la pieza sujetadora 22 por una bisagra 40, y el otro extremo del conector 39 está conectado a la tapa 27 por una bisagra 41. La tapa 27 también es usada como la palanca de operación antes mencionada. Abriendo y cerrando la tapa 27, la pieza sujetadora 22 avanza y retrocede a lo largo de la pieza de guía 23.

El punto de acción de la fuerza para presionar la tapa 27 se muestra con la flecha C en la Figura 7. Es decir, la distancia desde la bisagra 21A hasta el punto

de acción se hace más larga que la distancia desde la bisagra 21A hasta la bisagra 41. Como resultado, por medio del principio de palanca, la tapa (palanca de operación) 27 puede operarse por una fuerza menor a la fuerza necesaria para perforar el tapón 1a del recipiente 1 con la parte aguja 5.

Además, tal como se muestra en la Figura 6, segundas trayectorias de introducción 42 para la introducción suplementaria de aire se forman en el inhalador de polvo seco. Cuando se succiona la composición secada por congelamiento que se ha convertido en polvo, de la boquilla 32, el aire externo pasa por estas segundas trayectorias de introducción 42 y fluye al puerto de succión 31 de la boquilla 32. Como resultado, el inhalador de polvo seco puede ser usado sin imponer una carga incluso por un usuario (paciente) que tenga una capacidad pulmonar reducida o un paciente infantil. Observe que se pueden omitir las segundas trayectorias de introducción 42.

La pieza de partición 33 de la parte aguja 5 está provista de ranuras de introducción 42a y la pieza de la pared periférica 34 está provista de ranuras de introducción 42b. Encajando la boquilla 32 en la pieza de la pared periférica 34 de la parte de aguja 5, las

segundas trayectorias de introducción 42 se forman, así, desde la boquilla 32 y las ranuras de introducción 42a y 42b.

Una ligera separación 43 se forma entre la boquilla 32 y la cubierta protectora 21, y un extremo 44 de las segundas trayectorias de introducción 42 se abre hacia fuera por la separación 43, mientras el otro extremo 45 de las segundas trayectorias de introducción 42 se abre hacia el puerto de succión 31 de la boquilla 32.

Además, tal como se muestra en la Figura 6, el puerto de succión 31 está provisto de una pared 47 que cuenta con orificios de ventilación 46. Por consiguiente, incluso en el caso de que el impacto de aire aplicado a la composición secada por congelamiento 2 sea pequeño debido a una falta de fuerza de succión o similar, una parte de la composición secada por congelamiento 2 no se ha convertido en polvo, la parte distinta de polvo puede convertirse en polvo cuando pase por de los orificios de ventilación 46 de la pared 47.

Asimismo, tal como se muestra en la Figura 6a, una abertura del extremo 17a de la trayectoria de flujo de introducción de aire 17 de la parte aguja 5 se pone más cerca a la composición secada por congelamiento 2 que una abertura de extremo 16a de la vía de succión 16. Como

resultado, la caída en la velocidad de flujo del aire que fluye hacia dentro del recipiente 1 desde la abertura de extremo 17a de la trayectoria de flujo de introducción de aire 17 puede ser suprimida tanto como sea posible, y por consiguiente un impacto de aire efectivo puede ser aplicado a la composición secada por congelamiento 2. Además, debido a que la abertura de extremo 16a de la trayectoria de flujo de succión 16 de la parte aguja 5 está más lejos de la composición secada por congelamiento 2 que la abertura de extremo 17a de la trayectoria de flujo de introducción de aire 17, haciendo que la composición secada por congelamiento 2 pueda volverse polvo fino en el recipiente 1 tanto como sea posible antes de ser succionada en la trayectoria de flujo de introducción de aire 16 de la parte aguja 5.

El inhalador de polvo seco se usa de la manera siguiente. En primer lugar, la tapa 27 se levanta para abrir el puerto de retiro/inserción 25 de la cubierta protectora 21 como en la Figura 7, por el cual la pieza sujetadora 22 se empuja hacia atrás para alcanzar el puerto de retiro/inserción 25 de la cubierta protectora 21. Luego, el recipiente 1 es instalado en la pieza sujetadora 22 con el tapón 1a mirando hacia adelante. A continuación, se empuja hacia abajo la tapa 27 para

cerrar el puerto de retiro/inserción 25 de la cubierta protectora 21 tal como se muestra en la figura 8, con lo cual la pieza sujetadora 22 se empuja hacia la parte aguja 5 por el conector 39, y el tapón 1a del recipiente 1 es perforado por el extremo de la parte aguja 5, comunicando así la trayectoria de flujo de succión 16 y la trayectoria de flujo de introducción de aire 17 de la parte aguja con el interior del recipiente 1. Posteriormente, el aire en el recipiente 1 es succionado desde el puerto de succión 31 de la boquilla 32 a través de la trayectoria de succión 16 de la parte aguja 5 por la presión de inhalación del usuario (paciente). En este momento, el interior del recipiente 1 toma una presión negativa y la válvula cheque 30 se abre, y el aire externo fluye hacia dentro del recipiente 1 por la trayectoria de flujo de introducción de aire 17 de la parte aguja 5. Como resultado, un impacto de aire es generado en el recipiente 1 y la composición secada por congelamiento 2 se rompe en partículas finas, y las partículas finas preparadas se suministran a los pulmones del usuario (paciente) desde el puerto de succión 31 por la trayectoria de succión 16. Después del uso, la tapa 27 se levanta para halar la pieza sujetadora 22 hacia el puerto de retiro/inserción 25 de la cubierta protectora

21, y luego el dispositivo de remoción 35 es levantado por la palanca 36 y el recipiente 1 es retirado de la pieza sujetadora 22.

Incluso si el aire sopla inversamente en el recipiente desde el puerto de succión 31 de la boquilla 32, la válvula cheque 30 evita la descarga hacia el exterior de la composición secada por congelamiento 2 convertida en partículas finas.

Tal como se ha mencionado anteriormente, la índice de flujo de aire de una inhalación del usuario (paciente) generalmente está en el rango de 5 l/min a 300 l/min, pero con el inhalador de polvo seco que se muestra en la Figuras del 4 a 10, de acuerdo con la habilidad respiratoria del usuario (paciente), el volumen del recipiente 1 se ha fijado en aproximadamente 5 ml, el agujero (diámetro) de la trayectoria de flujo de introducción de aire 17 en aproximadamente 2,5 mm, y el agujero (diámetro) de la trayectoria de flujo de succión 16 en aproximadamente 2,5 mm. Como resultado, las configuraciones son tales que la mayor parte de la composición secada por congelamiento 2 se convierte en partículas finas y se descarga desde el puerto de succión 31 por medio de una inhalación del usuario (paciente).

Otras modalidades del inhalador de polvo seco (tipo autoinhalación) se muestran en las Figuras 11 al 13.

Con el inhalador de polvo seco (autoinhalación tipo 4) que se muestra en la Figura 11, se proporciona una pieza de operación 48 que sea libremente giratoria en la dirección circunferencial de la cubierta protectora 21 tal como lo muestra la flecha. La pieza del mecanismo de la pieza de sujetador operativo, que no se muestra en el gráfico, comprende una ranura en espiral y un seguidor que se engancha en la misma; cuando se gira la pieza de operación 48, esta rotación se convierte en movimiento lineal de la pieza sujetadora 22 en la dirección axial de la parte aguja 5. Observe que el ángulo de rotación del operador 48 es de 180°.

Con el inhalador de polvo seco (autoinhalación tipo 5) que se muestra en las Figuras 12 y 13, una pieza de operación anular 49 es instalada para que gire libremente en la cubierta protectora 21. La pieza de mecanismo de la pieza de sujetador operativo, que no se muestra en el gráfico, comprende un tornillo de avance; cuando se gira la pieza de operación 49, esta rotación se convierte en el movimiento lineal de la pieza sujetadora 22 en la dirección axial de la parte aguja 5. La pieza sujetadora

22 puede ser extraída de la parte posterior de la cubierta protectora 21.

Ejemplos del 1 al 13, Ejemplos Comparativos del 1 al 4

Un líquido de suministro de interferón-α ((IFN-α) (potencia: $2x10^7$IU/ml) fue desalinizado usando una membrana ultrafiltro (Ultrafree 15 hecha por Millipore). 0,25 ml del líquido de suministro de IFN-α desalinizado obtenido y 2 mg de cualquiera de varios portadores tal como se muestra en la Tabla 1 se vertieron en los recipientes (diámetro principal 18 mm), preparada con agua destilada para una inyección (agua destilada para inyección) tal que el volumen fue de 0,5 ml por recipiente, y el secado por congelamiento se realizó usando un secador por congelamiento de pedestal (Lyovac GT-4, hecho por Leybold). Se calculó el índice de desintegración de la composición secada por congelamiento (similar a ponqué) distinta de polvo (ponqué secado por congelamiento) obtenida. Luego, un recipiente que contiene la composición secada por congelamiento (ponqué secado por congelamiento) distinta de polvo obtenida fue instalada en un inhalador de polvo seco tipo chorro (con un componente de fuelle 10 que hace posible la aplicación de una cantidad de aire de aproximadamente 20 ml; Figura

1) diseñado de modo tal que el agujero de la trayectoria de flujo del chorro de aire 3 era 1,2 mm y el agujero de la trayectoria de flujo de la descarga 4 era de 1,8 mm.

Se verificó que, mediante la introducción de una cantidad de aire de aproximadamente 20 ml desde el inhalador de polvo seco hacia el recipiente (dando un impacto de aire que surge de una velocidad de aire de aproximadamente 35 m/seg y una índice de flujo de aire de aproximadamente 40 ml/seg), El ponqué secada por congelamiento en forma distinta de polvo en el recipiente se convirtió en partículas finas, y las partículas finas se expulsaron a chorro desde el recipiente por la trayectoria de flujo de descarga 4 en un instante. Las partículas finas se recolectaron usando un medidor de distribución de tamaño de partículas (Aerodimensionador: hecho por Amherst Process Instrument, Inc., USA; R.W. Niven: Pharmaceutical Technology, 72-78 (1993)) acoplado con un Aerorespirador (hecho por Amherst Process Instrument, Inc., USA, R.W. Niven: Pharmaceutical Technology, 72-78 (1993)), que es un modelo de pulmón artificial capaz de medir directamente la distribución del tamaño de las partículas expulsadas a chorro desde el recipiente (condiciones de medición: velocidad de respiración: 60 l/min, volumen de respiración: 1 L,

aceleración: 19); así se midió la distribución del tamaño de partícula de las partículas finas que se han obtenido, y el diámetro aerodinámico medio de masa (μm ± SD) se calculó a partir de la distribución del tamaño de las partículas. El índice de desintegración, y el diámetro aerodinámico medio de masa (μm ± SD) de las partículas expulsadas a chorro desde el inhalador se muestran en la Tabla 1 para cada una de las composiciones secadas por congelamiento.

<Tabla 1>

Composición secada por congelamiento	Índice de desintegración	Diámetro aerodinámico medio de masa μm ± SD, MMAD
Ejemplos		
1. IFN-α + isoleucina	0,225	1,614 ± 1,590
2. IFN-α + valina	0,173	1,091 ± 1,390
3. IFN-α + leucina	0,221	1,120 ± 1,416
4. IFN-α + fenilalanina	0,264	1,053 ± 1,405

5. IFN-α + alanina	0,168	1,456 ± 1,403
6. IFN-α + glicina	0,171	1,951 ± 1,419
7. IFN-α + β-alanina	0,109	2,420 ± 1,525
8. IFN-α + ácido aminobutírico γ	0,139	2,103 ± 1,546
9. IFN-α + taurina	0,136	2,132 ± 1,526
10. IFN-α + D-manitol	0,180	2,128 ± 1,575
11. IFN-α + lactosa	0,077	2,848 ± 1,837
12. IFN-α + ciclodextrina β	0,176	3,700 ± 1,526
13. IFN-α + PEG 4000	0,161	2,759 ±1,577
Ejemplos Comparativos		
1. α + dextran 40	0,002	No se dispersa, medición imposible
2. α + dextran 70	0,002	No se dispersa, medición imposible
3. IFN-α + sulfato condroitina	0,001	No se dispersa, medición imposible
4. IFN-α + pululan	0,001	No se dispersa, medición imposible

Para todos los ejemplos y ejemplos comparativos la composición secada por congelamiento que contiene el IFN-α y el portador que se muestra en la Tabla 1 era una masa tipo ponque en forma distinta del polvo (ponqué secado por congelamiento) en el momento del secado por congelamiento. Tal como se puede apreciar en la Tabla 1, los ponqués secados por congelamiento distintos de polvo que tienen un índice de desintegración de 0,002 o menos (ejemplos Comparativos del 1 al 4) no fueron desintegrados por el impacto de aire que surge de una velocidad de aire de aproximadamente 35 m/s y una índice de flujo de aire de aproximadamente 40 ml/s, y por lo tanto no fue posible obtener partículas finas. Por otro lado, los ponqués secados por congelamiento distintos de polvo que muestran un índice de desintegración de 0,077 o más (ejemplos del 1 al 13) fueron desintegrados por el impacto de aire que surge de una velocidad de aire de aproximadamente 35 m/s y una índice de flujo de aire de aproximadamente 40 ml/s, convirtiéndose en partículas finas de diámetro aerodinámico medio de masa menor a 5 micrones, es decir, se convirtió en una preparación en polvo de partículas finas idónea para la administración transpulmonar.

Para los ejemplos 1, 2, 3, 4, 5 y 6, las distribuciones del tamaño de las partículas de las partículas expulsadas a chorro del dispositivo se muestran en las Figuras 14, 15, 16, 17, 18 y 19 respectivamente.

Ejemplos del 14 al 26, Ejemplos Comparativos del 5 al 8

5µl de un líquido de suministro de interleucina-1α (IL-1α) (potencia: $1x10^8$U/ml) y 2 mg de cualesquiera de los varios portadores como se muestra en la Tabla 2 se vertieron en recipientes (diámetro principal 18 mm), preparados con agua destilada para una inyección tal que el volumen fue de 0.5 ml por recipiente, y el secado por congelamiento se realizó usando un secador por congelamiento de pedestal (Lyovac GT-4, hecho por Leybold). Se calculó el índice de desintegración de la composición secada por congelamiento (ponqué secado por congelamiento) distinta de polvo (en forma de ponqué). Luego, un recipiente que contenía la composición secada por congelamiento distinta de polvo (ponqué secado por congelamiento) obtenida fue instalado en un inhalador de polvo seco tipo chorro (que tiene un componente de fuelle 10 que hace posible la aplicación de una cantidad de aire de aproximadamente 20 ml; Figura 1) diseñado de modo tal

que el agujero de la trayectoria de flujo del aire a chorro 3 fue 1,2 mm y el agujero de la trayectoria de flujo de descarga 4 fue de 1,8 mm.

Como en los Ejemplos del 1 al 13, este inhalador se conectó con un Aerodimensionador (hecho por Amherst Process Instrument, Inc., USA) acoplado con un Aerorespirador , que es un modelo de pulmón artificial, y una cantidad de aire de aproximadamente 20 ml se introdujo en el recipiente desde el inhalador , aplicando así un impacto de aire que surge de una velocidad de aire de aproximadamente 35 m/s y una índice de flujo de aire de aproximadamente 40 ml/s al ponqué secado por congelamiento. Como resultado, el aire fue introducido desde la trayectoria de flujo del aire a chorro 3 del inhalador de polvo seco de chorro en el recipiente 1, y se observó que la composición secada por congelamiento distinta de polvo en el recipiente se pulverizó en partículas finas por el impacto de aire. La distribución del tamaño de las partículas se midió usando el Aerodimensionador acoplado con el Aerorespirador (condiciones de medición: velocidad de respiración: 60 l/min, volumen de respiración: 1 L, aceleración: 19). El diámetro aerodinámico de la media de masa (μm ± SD) se

calculó a partir de la distribución del tamaño de las partículas de las partículas finas expulsadas a chorro del inhalador. El índice de desintegración, y el diámetro aerodinámico de la media de masa (μm ± SD) se muestran en la Tabla 2 para cada una de las composiciones secadas por congelamiento.

<Tabla 2>

Composición secada por congelamiento	Índice de desintegración	Diámetro aerodinámico de la mediana de masa (μm ± SD, MMAD)
Ejemplos		
14. IL-1α + isoleucina	0,172	1,539 ± 1,527
15. IL-1α + valina	0,195	1,337 ± 1,440
16. IL-1α + leucina	0,220	1,115 ± 1,464
17. IL-1α + fenilalanina	0,314	1,391 ± 1,496
18. IL-1α + alanina	0,129	2,070 ± 1,647
19. IL-1α + glicina	0,110	1,978 ± 1,420
20. IL-1α + alanina-β	0,106	2,204 ± 1,509
21. IL-1α + ácido γ-aminobutírico	0,166	2,149 ± 1,534

22. IL-1α + taurina	0,147	2,026 ± 1,520
23. IL-1α + D-manitol	0,124	1,765 ± 1,460
24. IL-1α + lactosa	0,097	3,681 ± 1,851
25. IL-1α + β-ciclodextrina	0,178	3,234 ± 1,515
26. IL-1α + PEG 4000	0,116	2,494 ± 1,547
Ejemplos Comparativos		
5. IL-1α + dextran 40	0,001	No se dispersa, medición imposible
6. IL-1α + dextran 70	0,002	No se dispersa, medición imposible
7. IL-1α + sulfato de condroitina	0,001	No se dispersa, medición imposible
8. IL-1α + pululan	0,001	No se dispersa, medición imposible

Cada composición secada por congelamiento que contiene el IL-1α y el portador que se muestra en la Tabla 2 era una masa en forma de ponqué de polvo (ponqué secado por congelamiento ponqué) en el momento del secado por congelamiento. Tal como se puede apreciar en la Tabla 2, los ponqué secados por congelamiento distintos de polvo que tienen un índice de desintegración de 0,002

o menos (Ejemplos Comparativos del 5 al 8) no fueron desintegradas por el impacto de aire que surge de una velocidad de aire de aproximadamente 35 m/s y una índice de flujo de aire de aproximadamente 40 ml/s, y por lo tanto no fue posible hacer partículas finas. Por otro lado, los ponqués secados por congelamiento distintos de polvo que muestran un índice de desintegración de 0,097 o más (Ejemplos del 14 al 26) fueron desintegradas por el impacto de aire que surge de una velocidad de aire de aproximadamente 35 m/s y una índice de flujo de aire de aproximadamente 40 ml/s, convirtiéndose en partículas finas de diámetro aerodinámico de masa media menores a 5 micrones, es decir, se convirtió en una preparación de polvo de partículas finas idónea para la administración transpulmonar.

Ejemplos del 27 al 37

Un líquido de suministro de interferón-γ (potencia: $1x10^7$IU/ml) fue desalinizado usando una membrana ultrafiltro (Ultrafree 15 hecha por Millipore). 0,01 ml del líquido de suministro de IFN-γ obtenido y cualquier portador tal como se muestra en la Tabla 3 se vertieron en los recipientes (diámetro principal 18 mm), el volumen

fue preparado con agua destilada para una inyección a 0,5 ml por recipiente, y el secado por congelamiento se realizó usando un secador por congelamiento de pedestal (Lyovac GT-4, fabricado por Leybold). Se calculó el índice de desintegración de la composición secada por congelamiento (ponqué secado por congelamiento) distinta de polvo (ponqué) obtenida. Luego, un recipiente llenado con la composición secada por congelamiento (ponqué secado por congelamiento) distinto de polvo obtenido fue instalado en el inhalador de polvo seco a chorro (con un componente de fuelle 10 que hace posible la aplicación de una cantidad de aire de aproximadamente 20 ml; Figura 1) diseñado de modo tal que el agujero de la trayectoria de flujo del chorro 3 fue 1,2 mm y el agujero de la trayectoria de flujo de la descarga 4 fue de 1,8 mm.

Como en los Ejemplos del 1 al 13, este dispositivo se conectó a un Aerodimensionador (fabricado por Amherst Process Instrument, Inc., USA) equipado con un Aerorespirador, que es un modelo de pulmón artificial, y una cantidad de aire de aproximadamente 20 ml se introdujo en el recipiente desde el dispositivo de inhalación, aplicando así un impacto de aire que surje de la velocidad de aire de aproximadamente 35 m/s y una índice de flujo de aire de aproximadamente 40 ml/s al

ponqué secado por congelamiento. Como resultado, se introdujo aire desde la trayectoria de flujo del chorro de aire 3 del inhalador de polvo seco tipo chorro en el recipiente 1, y se observó que la composición de polvo secada por congelamiento distinta de polvo en el recipiente se convirtió en partículas finas por el impacto de aire. La distribución del tamaño de partícula de las partículas finas se midió usando el Aerodimensionador equipado con el Aerorespirador (condiciones de medición: velocidad de respiración: 60 l/min, volumen de respiración: 1 l, aceleración: 19). El diámetro aerodinámico de la mediana de masa (μm ± SD) se calculó a partir de la distribución del tamaño de las partículas para cada una de las composiciones secadas por congelamiento.

Además, para calcular la fracción de partículas finas de cada composición secada por congelamiento y así evaluar la eficiencia del suministro a los pulmones, un impacto de aire que surge de la velocidad de aire de 35 m/s y una índice de flujo de aire de aproximadamente 40 ml/s se aplicó al ponqué secado por congelamiento colocado en un recipiente usando el inhalador de polvo seco, y la composición secada por congelamiento de

partículas finas resultante fue descargada directamente en un percutor gemelo (fabricado por Copley, UK). Después de esto, se recolectó el solvente del nivel 1 y el nivel 2 , los IFN-γ en el solvente del nivel 1 y el nivel 2 se sometieron a ensayo usando un método de bioensayo. El valor obtenido al dividir la cantidad (peso) de IFN-γ obtenida en el nivel 2 entre el monto total (peso) de IFN-γ disparada (nivel 1 + nivel 2) se calculó luego como la fracción de partículas finas (%). El índice de desintegración, el diámetro aerodinámico de la mediana de masa (μm = SD) de las partículas que salen disparadas del dispositivo y la fracción de partículas finas (%) se muestran en la Tabla 3 para cada una de las composiciones secadas por congelamiento.

<Tabla 3>

Composición secada por congelamiento	Índice de desintegración	Diámetro aerodinámico de la mediana de masa (µm ± SD, MMAD)	Fracción de partículas finas (%)
Ejemplos			
27. IFN-γ + Leu (2,5 mg)	0,197	1,814 ± 1,538	72,0
28. IFN-γ + Val (2,5 mg)	0,207	1,553 ± 1,451	50,2
29. IFN-γ + Ile (2,5 mg)	0,185	1,652 ± 1,479	53,0
30. IFN-γ + Fe (2,5 mg)	0,215	1,322 ± 1,443	74,0
31. IFN-γ + Leu (0,5 mg) + Val (2 mg)	0,199	1,504 ± 1,461	51,4
32. IFN-γ + Leu (0,4 mg) + Val (1,92 mg) + Arg-HCl 0,2	0,159	1,500 ± 1,464	52,0
33. IFN-γ + Fe (1,2 mg) + Leu (0,3 mg) + Arg-HCl (0,2 mg)	0,191	1,264 ± 1,383	67,0
34. IFN-γ + Fe (1,2 mg) + (Val (0,3 mg) + Arg-HCl (0,2 mg)	0,190	1,350 ± 1,456	64,0
35. IFN-γ + Fe (1,2 mg) + Ile (0,3 mg) + Arg-HCl (0,2 mg)	0,181	1,230 ± 1,386	67,0
36. IFN-γ + Fe (1,0 mg) + Arg-HCl (0,2 mg)	0,269	1,280 ± 1,473	59,0

37. IFN-γ + Leu (1,5 mg) + Val (1,0 mg) + manitol D (1,0 mg)	0,191	1,545 ± 1,405	45,4

Leu: Leucina, Val: Valina, Ile: Isoleucina, Fe: Fenilalanina, Arg-HCl: Clorhidrato de arginina.

Cada una de las composiciones secadas por congelamientos que contienen el IFN-γ y el portador mostrados en la Tabla 3 era una masa en forma de ponqué distinta de polvo (ponqué secado por congelamiento) en el momento de la liofilización. Tal como se puede apreciar en la Tabla 3, los ponqués secados por congelamiento distintos de polvo que tienen un índice de desintegración de 0,159 o más (Ejemplos del 27 al 37) fueron desintegradas por el impacto de aire que surge de una velocidad de aire de aproximadamente 35 m/s y una índice de flujo de aire de aproximadamente 40 ml/s, convirtiéndose en partículas finas de diámetro aerodinámico de mediana de masa menor a 5 micrones, es decir, se convirtió en una preparación de polvo de partículas finas idónea para la administración transpulmonar. Además, se obtuvo una buena fracción de partícula fina para todas las composiciones (IFN-γ + portador).

293

Ejemplos del 38 al 48, Ejemplos Comparativos del 9 al 10

5µg de clorhidrato de procaterol (fabricado por Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.) y 1,5 mg de cualquiera de los varios portador que se muestran en la Tabla 4 se prepararon hasta llegar a 0.5 ml disolviéndolo en agua destilada para inyección, éstos se vertieron en recipientes (diámetro principal 18 mm), y el secado por congelamiento se realizó usando un secador por congelamiento de pedestal (Lyovac GT-4, fabricado por Leybold). Se calculó el índice de desintegración de la composición secada por congelamiento (ponqué secado por congelamiento) de forma distinta de polvo (ponqué) obtenida. Luego, un recipiente (diámetro principal 18 mm) llenado con el ponqué secado por congelamiento de forma distinta de polvo obtenida fue instalado en un inhalador de polvo seco tipo de autoinhalación diseñado de modo tal que el agujero de la trayectoria de flujo de introducción 17 fue 1,99 mm y el agujero de la trayectoria de flujo de succión 16 fue 1,99 mm.

Para evaluar el suministro a los pulmones de la composición secada por congelamiento obtenida, el inhalador de polvo seco tipo de autoinhalación antes mencionado se conectó con un percutor gemelo (fabricado

por Copley, UK) (aplicando un impacto de aire que surge de una velocidad de aire de aproximadamente 95 m/s y una índice de flujo de aire de aproximadamente 295 ml/s al ponqué secado por congelamiento), los solventes en el nivel 1 y el nivel 2 se recolectaron respectivamente, y cada clorhidrato de procaterol contenido en el solvente de nivel 1 y nivel 2 se sometió a ensayo por un método de HPLC. El valor obtenido mediante la división de la cantidad de clorhidrato de procaterol en el nivel 2 entre el monto total de clorhidrato de procaterol expulsado (nivel 1 + nivel 2) se calculó como la fracción de partícula fina (la proporción que puede esperarse que llegará a los pulmones,%).

El índice de desintegración y la fracción de partículas finas (%) se muestran en la Tabla 4 por cada una de las composiciones secadas por congelamiento.

<Tabla 4>

Composición secada por congelamiento	Índice de desintegración	Fracción de partículas finas (%)
Ejemplos		
38. Procaterol-HCL + isoleucina	0,199	61,1
39. Procaterol-HCL + valina	0,270	71,9

40. Procaterol-HCL + leucina	0,260	74,0
41. Procaterol-HCL + fenilalanina	0,245	70,8
42. Procaterol-HCL + alanina	0,048	61,6
43. Procaterol-HCL + glicina	0,139	60,6
44. Procaterol-HCL + taurina	0,110	63,3
45. Procaterol-HCL + manitolD	0,144	60,7
46.Procaterol-HCL + ciclodextrina β	0,138	69,1
47. Procaterol-HCL + PEG 4000	0,102	63,6
48. Procaterol-HCL + caprato sódico	0,222	73,4
Ejemplos Comparativos		
9. Procaterol-HCL + pululan	0,001	0,0
10. Procaterol-HCL + dextran 40	0,003	0,0

Procaterol-HCl: Clorhidrato de procaterol

Tal como se muestra en la Tabla 4, las composiciones secadas por congelamiento de forma distinta de polvo (ponqués secados por congelamiento) que tienen un índice de desintegración de 0,003 o menos (Ejemplos Comparativos 9 y 10) no fueron desintegradas por el impacto de aire que surge de una velocidad de aire de aproximadamente 95 m/s y una índice de flujo de aire de aproximadamente 295

206

ml/s, mientras que las composiciones secadas por congelamiento de forma distinta de polvo (ponqués secados por congelamiento) que tienen un índice de desintegración de 0,048 o más fueron fácilmente convertidas en partículas finas en el recipiente por el impacto de aire antes mencionado, siendo así posible producir una preparación de polvo idónea para la administración transpulmonar.

Ejemplos del 49 al 58, Ejemplos Comparativos del 11 al 14

5µg de clorhidrato de procaterol (fabricado por Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.) y cualquiera de los portadors tal como se muestran en la Tabla 5 se prepararon hasta 0,5 ml disolviéndolo en agua destilada para inyección, éstos se vertieron en recipientes (diámetro principal 18 mm), y el secado por congelamiento se realizó usando un secador por congelamiento de pedestal (Lyovac GT-4, fabricado por Leybold). Se calculó el índice de desintegración de la composición secada por congelamiento (ponqué secado por congelamiento) de forma distinta de polvo obtenida.

A continuación, tal como en los Ejemplos del 38 al 48, un recipiente (diámetro principal 18 mm) lleno con la ponqué secado por congelamiento de forma distinta de

polvo obtenida fue instalado en el inhalador de polvo seco del tipo de autoinhalación diseñado de modo tal que el agujero de la trayectoria de flujo de introducción 17 fue 1.99 mm y el agujero de la trayectoria de flujo de succión 16 era de 1.99 mm. Usando esto, la fracción de partículas finas (%) se calculó con un percutor gemelo (fabricado por Copley, UK) (aplicando un impacto de aire que surge de una velocidad de aire de aproximadamente 95 m/s y una índice de flujo de aire de aproximadamente 295 ml/s al ponqué secado por congelamiento). El índice de desintegración y la fracción de partículas finas (%) se muestran en la Tabla 5 para cada una de las composiciones secadas por congelamiento.

<Tabla 5>

Composición secada por congelamiento	Índice de desintegración	Fracción de partículas finas (%)
Ejemplos		
49. Procaterol-HCL + 4,5 mg isoleucina	0,170	57,2
50. Procaterol-HCL + 7,5 mg isoleucina	0,15,6	52,8

51. Procaterol-HCL	+	4,5	mg	0,214	74,0
leucina					
52. Procaterol-HCL	+	7,5	mg	0,191	58,0
leucina					
53. Procaterol-HCL	+	4,5	mg	0,174	,62,0
valina					
54. Procaterol-HCL	+	4,5	mg	0,237	5,6,9
fenilalanina					
55. Procaterol-HCL	+	4,5	mg	0,152	52,5
PEG400					
5,6. Procaterol-HCL	+	4,5	mg	0,1,68	51,4
caprato sódico					
57. Procaterol-HCL	+	4,5	mg	0,023	58,5
alanina					
58. Procaterol-HCL	+	4,5	mg	0,018	50,7
alanina					

Ejemplos Comparativos

11. Procaterol-HCL	+	4,5	mg	0,0003	0,0
pululan					
12. Procaterol-HCL	+	7,5	mg	0,002	0,0
pululan					
13. Procaterol-HCL	+	4,5	mg	0,0013	0,0
dextran 40					

14.	Procaterol-HCL	+	7,5 mg	0,0010	0,0
dextran 40					

Procaterol-HCl: Clorhidrato de procaterol

Tal como se muestra en la Tabla 5, las composiciones secadas por congelamiento de forma distinta de polvo (ponqués secados por congelamiento) que tienen un índice de desintegración de 0.0013 o menos (Ejemplos Comparativos del 11 al 14) no fueron desintegradas por el impacto de aire que surge de una velocidad de aire de aproximadamente 95 m/s y una índice de flujo de aire de aproximadamente 295 ml/s, mientras que las composiciones secadas por congelamiento de forma distinta de polvo (ponqués secados por congelamiento) que tienen un índice de desintegración de 0,018 o más (Ejemplos del 49 al 58) fueron fácilmente convertidas en partículas finas en el recipiente por el impacto de aire antes mencionado, siendo así posible producir una preparación de polvo idónea para la administración transpulmonar.

Ejemplos del 59 a 64

Se preparó 5µg de clorhidrato de procaterol (hecho por Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.) y una variedad de portadores como se muestran en la Tabla 6 preparada hasta

0,5 ml disolviendo en agua destilada para inyección, esto se vertió en recipientes (diámetro principal 18 mm), y se realizó el secado por congelamiento usando un secador por congelamiento de pedestal (Lyovac GT-4, hecho por Leybold). Se calculó el índice de desintegración de la composición secada por congelamiento tipo ponqué en forma distinta de polvo (ponqué secado por congelamiento) obtenida. Posteriormente, como en los Ejemplos del 38 al 48, un recipiente (diámetro principal 18 mm) llenado con la composición secada por congelamiento en forma distinta de polvo obtenida se colocó en un inhalador de polvo seco del tipo de autoinhalación diseñado de manera tal que el agujero de la trayectoria de flujo de introducción de aire 17 era de 1,99 mm y el agujero de la trayectoria de flujo de succión 16 era de 1,99 mm. Usando esto, la fracción de partículas finas (%) se calculó con un percutor gemelo (fabricado por Copley, UK.) (aplicando un impacto de aire que se origina de una velocidad de aire de aproximadamente 95 m/s y una índice de flujo de aire de aproximadamente 295 ml/s al ponqué secado por congelamiento). El índice de desintegración y la fracción de partículas finas (%) se muestran en la Tabla

6 para cada una de las composiciones secadas por congelamiento.

<Tabla 6>

Composición secada por congelamiento	Índice de desintegración	Fracción de partículas finas (%)
59. Procaterol-HCl + 0.5mg Leu-Val	0.104	74.5
60. Procaterol-HCl + 1.5mg Leu-Val	0.073	63.0
61. Procaterol-HCl + 4.5mg Leu-Val	0.039	53.1
62. Procaterol-HCl + 0.375mg Leu-Fe	0.168	81.9
63. Procaterol-HCl + 0.5mg Leu-Fe	0.222	76.1
64. Procaterol-HCl + 0.75mg Leu-Fe	0.181	79.1

Procaterol-HCl: Clorhidrato de procaterol, Leu-Val: leucil-valina, Leu-Fe: leucil-fenilalanina

Como se muestra en la Tabla 6, las composiciones secadas por congelamiento en forma distinta de polvo (ponqués secados por congelamiento), que mostraron un índice de desintegración de 0,039 o más, se desintegraron fácilmente en partículas finas en el recipiente por el impacto de aire que se origina de una velocidad de aire de alrededor de 95 m/s y una índice de flujo de aire de aproximadamente 295 ml/s, siendo posible producir una preparación en polvo idónea para la administración transpulmonar.

Ejemplo 65

Se preparó 5µg de clorhidrato de procaterol (hecho por Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.) y 1,0 mg de valina preparada hasta 0,5 ml disolviendo en agua destilada para inyección, esto se vertió en recipientes (diámetro principal 23 mm), y se realizó el secado por congelamiento usando un secador por congelamiento de pedestal (Lyovac GT-4, hecho por Leybold). Se calculó el índice de desintegración de la composición secada por congelamiento en forma distinta de polvo (ponqué secado por congelamiento) obtenida. Posteriormente, un recipiente (diámetro principal de 23 mm) lleno con la composición secada por congelamiento en forma distinta de polvo obtenida se colocó en un inhalador de polvo seco del tipo de autoinhalación diseñado de manera tal que el agujero de la trayectoria de flujo de introducción de aire 17 era de 4,01 mm y el agujero de la trayectoria de flujo de succión 16 era de 4.01 mm.

Esto se expulsó a chorro directamente a un aerodimensionador (fabricado por Amherst Process Instrument, Inc., USA) acoplado con un aerorespirador (fabricado por Amherst Process Instrument, Inc., USA; condiciones de medición: velocidad de respiración: 1

L/min, volumen de respiración: 0,1 L), el cual es un modelo de pulmón artificial capaz de medir directamente la distribución del tamaño de partículas de las partículas expulsadas a chorro (aplicando un impacto de aire que se origina de una velocidad de aire de aproximadamente 1 m/s y una índice de flujo de aire de aproximadamente de 17 ml/s a la ponqué secada por congelamiento), y se midió la distribución del tamaño de partículas de las partículas finas expulsadas a chorro. Se calculó el diámetro aerodinámico medio de masa (μm ± SD) para la composición secada por congelamiento a partir de la distribución del tamaño de partículas. El índice de desintegración, y el diámetro aerodinámico medio de masa de las partículas expulsadas a chorro del dispositivo se muestran en la Tabla 7 para la composición secada por congelamiento.

<Tabla 7>

Composición secada por congelamiento	Indice de desintegración	Diámetro aerodinámico medio de masa (μm ± SD, MMAD)
65. Procaterol - HCl + valina	0,273	1,582 ± 1,552

Procaterol-HCl: Clorhidrato de procaterol

Como se muestra en la Tabla 7, la composición secada por congelamiento en forma distinta de polvo (ponqué secada por congelamiento), que mostró un índice de desintegración de 0,273, se desintegró fácilmente en partículas finas en el recipiente por el impacto de aire antes mencionado, y asimismo el diámetro de partículas medio fue menor a 5 micrones, y por consiguiente fue posible producir una preparación adecuada para la administración transpulmonar.

Ejemplos del 66 a 70

Insulina (cristal de insulina humana recombinante, preparada por Biobras, Brasil; actividad relativa: 26,4 U/mg) (1 mg, 2mg), o insulina y cualquiera entre diversos portadores como se muestran en la Tabla 8, se preparó/prepararon hasta 0,2 ml disolviendo en agua destilada para inyección, esto se vertió en recipientes (diámetro principal 18 mm), y el secado por congelamiento se realizó usando un secador por congelamiento de pedestal (Lyovac GT-4, hecho por Leybold). Se calculó el índice de desintegración de la composición secada por congelamiento en forma distinta de polvo (ponqué secado por congelamiento) obtenida. Posteriormente, como en los Ejemplos del 38 al 48, un recipiente (diámetro principal 18 mm) lleno con la

composición secada por congelamiento en forma distinta de polvo obtenida se colocó en un inhalador de polvo seco del tipo de autoinhalación diseñado de manera tal que el agujero de la trayectoria de flujo de introducción de aire 17 era de 1,99 mm y el agujero de la trayectoria de flujo de succión 16 era de 1,99 mm. Usando esto, la fracción de partículas finas (%) se calculó con un impactor gemelo (fabricado por Copley UK.) (aplicando un impacto de aire que se origina de una velocidad de aire de aproximadamente 95 m/s y una índice de flujo de aire de aproximadamente 295 ml/s al ponqué secado por congelamiento). El índice de desintegración y la fracción de partículas finas (%) se muestran en la Tabla 8 para cada una de las composiciones secadas por congelamiento.

<Tabla 8>

Composición secada por congelamiento	Índice de desintegración	Fracción de partículas finas (%)
66. 1 mg de insulina	0,159	75,0
67. 1 mg de insulina + 1,4 mg de leucina	0,145	80,7
68. 1 mg de insulina + 1,0 mg de valina	0,110	79,4
69. 2 mg de insulina	0,177	42,4

70. 2 mg de insulina + 1,4 mg de leucina	0,137	65,1

Como podemos ver en la Tabla 8, sin considerar si el portador estaba presente o no, las composiciones secadas por congelamiento en forma distinta de polvo ponqués secadas por congelamiento, que mostraron un índice de desintegración de 0,110 o más, se desintegraron fácilmente en partículas finas en el recipiente por el impacto de aire antes mencionado, siendo posible producir una preparación en polvo adecuada para la administración transpulmonar.

Ejemplos del 71 a 75

1 mg de insulina (cristal de insulina humana recombinante, preparada por Biobras, Brasil; actividad relativa: 26,4 U/mg) (1 mg, 2mg), y diversos portadors como se muestran en la Tabla 9 (1,5 mg), se prepararon hasta 0,5 ml disolviendo en agua destilada para inyección, esto se vertió en recipientes (diámetro principal 18 mm), y el secado por congelamiento se realizó usando un secador por congelamiento de pedestal (Lyovac GT-4, hecho por Leybold). Se calculó el índice de desintegración de la composición secada por congelamiento en forma distinta de polvo (ponqué secado por congelamiento) obtenida. Posteriormente, un recipiente

(diámetro principal 18 mm) lleno con la composición secada por congelamiento en forma distinta de polvo obtenida se colocó en un inhalador de polvo seco de chorro (que tiene un componente de fuelle capaz de proporcionar una cantidad de aire de aproximadamente 20 ml) diseñado de manera tal que el agujero de la trayectoria de flujo de chorro de aire 3 era de 1,2 mm y el agujero de la trayectoria de flujo de descarga 4 era de 1,8 mm, y como en los Ejemplos del 1 al 37 esto se expulsó a chorro directamente en un aerodimensionador (fabricado por Amherst Process Instrument, Inc., USA) acoplado a un aerorespirador (fabricado por Amherst Process Instrument, Inc., USA; condiciones de medición: velocidad de respiración: 60 L/min, volumen de respiración: 1 L), (aplicando un impacto de aire que se origina de una velocidad de aire de aproximadamente 35 m/s y una índice de flujo de aire de aproximadamente de 40 ml/s al ponqué secada por congelamiento), y se midió la distribución del tamaño de partículas de las partículas finas expulsadas a chorro, y se calculó el diámetro aerodinámico medio de masa (μm ± SD).

Asimismo, como en los Ejemplos del 38 al 48, un recipiente (diámetro principal 18 mm) lleno con la

composición secada por congelamiento en forma distinta de polvo obtenida se colocó en un inhalador de polvo seco del tipo de autoinhalación diseñado de manera tal que el agujero de la trayectoria de flujo de introducción de aire 17 era de 1,99 mm y el agujero de la trayectoria de flujo de succión era de 1,99 mm. Usando esto, la fracción de partículas finas (%) se calculó con un percutor gemelo (fabricado por Copley UK.) (aplicando un impacto de aire que se origina de una velocidad de aire de aproximadamente 95 m/s y una índice de flujo de aire de aproximadamente 295 ml/s al ponqué secado por congelamiento).

El índice de desintegración, y el diámetro aerodinámico medio de masa (µm ± SD) de las partículas expulsadas a chorro del inhalador de polvo seco tipo chorro y la fracción de partículas finas (%) de las partículas finas obtenidas por el inhalador de polvo seco tipo chorro se muestran en la Tabla 9 para cada una de las composiciones secadas por congelamiento.

<Tabla 9>

Composición secada por congelamiento	Índice de desintegración	Diámetro aerodinámico de masa media (µm ± SD MMAD)	Fracción de partículas finas (%)

71. Insulina + isoleucina	0,124	1,759 ± 1,425	71,1
72. Insulina + leucina	0,250	1,954 ± 1,454	74,1
73. Insulina + valina	0,124	2,007 ± 1,438	72,1
74. Insulina + fenilalanina	0,204	1,872 ± 1,477	62,0
75. Insulina + D-manitol	0,160	2,239 ± 1,435	61,2

Como se muestra en la Tabla 9, las composiciones secadas por congelamiento en forma distinta de polvo (ponqué secado por congelamiento), que mostraron un índice de desintegración de 0,124 o más, se desintegraron fácilmente en partículas finas en el recipiente con el impacto de aire que se origina de una velocidad de aire de alrededor se 35 m/s y una índice de flujo de aire de aproximadamente 40 ml/s o el impacto de aire que se origina de una velocidad de aire de alrededor se 95 m/s y una índice de flujo de aire de aproximadamente 295 ml/s Asimismo, el diámetro de partículas medio de las partículas finas ocasionado por el impacto de aire que se origina de una velocidad de aire de aproximadamente 95 m/s y una índice de flujo de aire de 295 ml/s fue menor a 5 micrones, y por consiguiente fue posible producir una preparación en polvo idónea para la administración transpulmonar.

Ejemplo 76

220 .299

500,000 IU de interferon-γ (IFN-γ) (hecho por Hayashibara Biochemical Laboratories, Inc., Japan, actividad relativa: 10,000,000 IU/mg) y el portador mostrado en la Tabla 10 se preparó hasta 0.5 ml disolviendo en agua destilada para inyección, esto se vertió a recipientes (diámetro principal 18 mm), y el secado por congelamiento se realizó usando un secador por congelamiento de pedestal (Lyovac GT-4, hecho por Leybold). Se calculó el índice de desintegración de la composición secada por congelamiento en forma distinta de polvo (ponqué secado por congelamiento) obtenida.

Posteriormente, como en los Ejemplos del 1 al 37, un recipiente (diámetro principal 18 mm) llenado con la composición secada por congelamiento en forma distinta de polvo obtenida se colocó en un inhalador de polvo seco de chorro (que tiene un componente de fuelle capaz de proporcionar una cantidad de aire de aproximadamente 20 ml) diseñado de manera tal que el agujero de la trayectoria de flujo de chorro de aire 3 era de 1,2 mm y el agujero de la trayectoria de flujo de descarga 4 era de 1,8 mm, la expulsión a chorro se realizó directamente en un aerodimensionador (fabricado por Amherst Process Instrument, Inc., USA) acoplado con un aerorespirador

(fabricado por Amherst Process Instrument, Inc., USA; condiciones de medición: velocidad de respiración: 60 L/min, volumen de respiración: 1 L), (aplicando un impacto de aire que se origina de una velocidad de aire de aproximadamente 35 m/s y una índice de flujo de aire de aproximadamente de 40 ml/s al ponqué secado por congelamiento), y se midió la distribución del tamaño de partículas de las partículas finas expulsadas a chorro, y se calculó el diámetro aerodinámico medio de masa (µm ± SD). El índice de desintegración, y el diámetro aerodinámico medio de masa (µm ± SD) de las partículas expulsadas a chorro del inhalador se muestran en la Tabla 10 para la composición secada por congelamiento.

<Tabla 10>

Composición aerodinámico secada por congelamiento	Indice de desintegración	Diámetro de masa media (µm ± SD, MMAD)
76. IFN-γ + 1 mg Fe + 0,3 mg Leu + 0,2 mg Arg-HCl	0,336	1,212 ± 1,384

Fe: Fenilalanina, Leu: leucina, Arg-HCl: clorhidrato de arginina

Como podemos ver en la Tabla 10, la composición secada por congelamiento en forma distinta de polvo (ponqué secada por congelamiento), que mostró un índice de desintegración de 0,336, se desintegró fácilmente en partículas finas en el recipiente con el impacto de aire que se origina de una velocidad de aire de alrededor se 35 m/s y una índice de flujo de aire de aproximadamente 40 ml/s, y asimismo, el diámetro de partículas medio fue menor a 5 micrones, y por consiguiente fue posible producir una preparación en polvo adecuada para la administración transpulmonar.

Ejemplos del 77 y 78

10,000,000 IU ó 2,500,000 IU de interferon-γ (IFN-γ) (hecho por Hayashibara Biochemical Laboratories, Inc., Japan, actividad relativa: 10,000,000 IU/mg) se preparó hasta 0,5 ml disolviendo en agua destilada para inyección, esto se vertió en recipientes (diámetro principal 18 mm), y el secado por congelamiento se realizó usando un secador por congelamiento de pedestal (Lyovac GT-4, hecho por Leybold). Se calculó el índice de

desintegración de la composición secada por congelamiento en forma distinta de polvo (ponqué secado por congelamiento) obtenida. Posteriormente, como en los Ejemplos del 1 al 37, un recipiente (diámetro principal 18 mm) lleno con la composición secada por congelamiento en forma distinta de polvo obtenida se colocó en un inhalador de polvo seco de chorro (que tiene un componente de fuelle capaz de proporcionar una cantidad de aire de aproximadamente 20 ml) diseñado de manera tal que el agujero de la trayectoria de flujo de chorro de aire 3 era de 1,2 mm y el agujero de la trayectoria de flujo de descarga 4 era de 1,8 mm, y la expulsión a chorro se realizó directamente en un aerodimensionador (fabricado por Amherst Process Instrument, Inc., USA) acoplado a un aerorespirador (fabricado por Amherst Process Instrument, Inc., USA; condiciones de medición: velocidad de respiración: 60 L/min, volumen de respiración: 1 L), (aplicando un impacto de aire que se origina de una velocidad de aire de aproximadamente 35 m/s y una índice de flujo de aire de aproximadamente de 40 ml/s a la ponqué secado por congelamiento), se midió la distribución del tamaño de partículas de las partículas finas expulsadas a chorro, y se calculó el

diámetro aerodinámico medio de masa (μm ± SD). El índice de desintegración, y el diámetro aerodinámico medio de masa (μm ± SD) de las partículas expulsadas a chorro del dispositivo se muestran en la Tabla 11 para cada una de las composiciones secadas por congelamiento.

<Tabla 11>

Composición aerodinámico secada por congelamiento	Indice de desintegración	Diámetro de masa media (μm ± SD, MMAD)
77. 10,000,000 IU de IFN-γ	0,206	2,355 ± 1,439
78. 2,500,000 IU de IFN-γ	0,160	2,244 ± 1,514

Como se mostró en la Tabla 11, a pesar de no contener ningún portador, las composiciones secadas por congelamiento en forma distinta de polvo (ponqués secados por congelamiento), que mostraron un índice de desintegración de 0,160 o más, se desintegraron fácilmente en partículas finas en el recipiente con el impacto de aire antes mencionado, y asimismo, el diámetro de partículas medio fue menor a 5 micrones, y por

consiguiente fue posible producir una preparación adecuada para la administración transpulmonar.

Ejemplos del 79 al 83

28µg de pUC19 ADN (2686bp, hecho por Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd., en adelante 'pUC19 ADN'), que es un ADN plásmido, y 2,0 mg de alguno de los diversos portadores como se muestran en la Tabla 12 se prepararon hasta 0,5 ml disolviendo en agua destilada para inyección, esto se vertió en recipientes (diámetro principal 18 mm), y se realizó el secado por congelamiento usando un secador por congelamiento de pedestal (Lyovac GT-4, hecho por Leybold). Se calculó el índice de desintegración de la composición secada por congelamiento en forma distinta de polvo (ponqué secado por congelamiento) obtenida. Posteriormente, como en los Ejemplos del 71 al 78, un recipiente (diámetro principal 18 mm) lleno con la composición secada por congelamiento en forma distinta de polvo obtenida se colocó en un inhalador de polvo seco de chorro (que tiene un componente de fuelle capaz de proporcionar una cantidad de aire de aproximadamente 50 ml) diseñado de manera tal que el agujero de la trayectoria de flujo de chorro de aire 3 era de 1,2 mm y el agujero de la trayectoria de

flujo de descarga 4 era de 1,8 mm, y la expulsión a chorro se realizó directamente en un aerodimensionador (fabricado por Amherst Process Instrument, Inc., USA) acoplado con un aerorespirador (fabricado por Amherst Process Instrument, Inc., USA; condiciones de medición: velocidad de respiración: 60 L/min, volumen de respiración: 1 L), (aplicando un impacto de aire que se origina de una velocidad de aire de aproximadamente 89 m/s y una índice de flujo de aire de aproximadamente de 100 ml/s al ponqué secado por congelamiento), se midió la distribución del tamaño de partículas de las partículas finas expulsadas a chorro, y se calculó el diámetro aerodinámico medio de masa (μm ± SD). El índice de desintegración, y el diámetro aerodinámico medio de masa (μm ± SD) de las partículas expulsadas a chorro del inhalador se muestran en la Tabla 12 para cada una de las composiciones secadas por congelamiento.

<Tabla 12>

Composición secada por congelamiento	Índice de desintegración	Diámetro aerodinámico de masa media (μm ± SD MMAD)

79. pUC19 ADN + isoleucina	0,103	2,168 ± 1,586
80. pUC19 ADN + leucina	0,096	1,603 ± 1,580
81. pUC19 ADN + valina	0,110	1,789 ± 1,486
82. pUC19 ADN + fenilalanina	0,149	1,375 ± 1,545
83. pUC19 ADN + D-manitol	0,126	1,969 ± 1,503

Como se mostró en la Tabla 12, las composiciones secadas por congelamiento en forma distinta de polvo (ponqué secado por congelamiento), que mostraron un índice de desintegración de 0,096 o más, se desintegraron fácilmente en partículas finas en el recipiente con el impacto de aire que se origina de una velocidad de aire de aproximadamente 89 m/s y una índice de flujo de aire de aproximadamente 100 ml/s, y asimismo, el diámetro de partículas medio fue menor a 5 micrones, y por consiguiente fue posible producir una preparación en polvo adecuada para la administración transpulmonar.

Ejemplos del 84 al 87

100µg de un anticuerpo anti-interleucina-1β (anticuerpo anti-IL-1β) (hecho por Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd., Japan), y 2,0 mg de alguno de los diversos portadors como se muestran en la Tabla 13 se prepararon hasta 0,5 ml disolviendo en agua destilada para

inyección, esto se vertió en recipientes (diámetro principal 18 mm), y se realizó el secado por congelamiento usando un secador por congelamiento de pedestal (Lyovac GT-4, hecho por Leybold). Se calculó el índice de desintegración de la composición secada por congelamiento tipo ponqué en forma distinta de polvo (ponqué secado por congelamiento) obtenida. Posteriormente, un recipiente (diámetro principal 18 mm) lleno con la composición secada por congelamiento en forma distinta de polvo obtenida se colocó en un inhalador de polvo seco de chorro (que tiene un componente de fuelle capaz de proporcionar una cantidad de aire de aproximadamente 20 ml) diseñado de manera tal que el agujero de la trayectoria de flujo de chorro de aire 3 era de 1,2 mm y el agujero de la trayectoria de flujo de descarga 4 era de 1,8 mm, y la expulsión a chorro se realizó directamente en un aerodimensionador (fabricado por Amherst Process Instrument, Inc., USA) acoplado a un aerorespirador (fabricado por Amherst Process Instrument, Inc., USA; condiciones de medición: velocidad de respiración: 60 L/min, volumen de respiración: 1L), (aplicando un impacto de aire que se origina de una velocidad de aire de aproximadamente 35 m/s y una índice de flujo de aire de aproximadamente de

40 ml/s al ponqué secado por congelamiento), y se midió la distribución del tamaño de partículas de las partículas finas expulsadas a chorro, y se calculó el diámetro aerodinámico medio de masa (μm ± SD). El índice de desintegración, y el diámetro aerodinámico medio de masa (μm ± SD) de las partículas expulsadas a chorro del inhalador se muestran en la Tabla 13 para cada una de las composiciones secadas por congelamiento.

<Tabla 13>

Composición secada por congelamiento	Índice de desintegración	Diámetro aerodinámico de masa media (μm ± SD MMAD)
84. Anticuerpo1β anti IL + Ile	0,272	1,668 ± 1,434
85. Anticuerpo1β anti IL + Leu	0,195	1,681 ± 1,404
86, Anticuerpo1β anti IL + Val	0,277	1,890 ± 1,392
87. Anticuerpo1β anti IL + Fe	0,358	1,462 ± 1,396

Ile: isoleucina, Leu: leucina, Val: valina, Fe: fenilalanina

Cada una de las composiciones secadas por congelamiento obtenidas era una masa tipo ponqué en

forma distinta de polvo (ponqué secado por congelamiento) al momento del secado por congelamiento. Como podemos ver en la Tabla 13, los ponqués secados por congelamiento en forma distinta de polvo, que mostraron un índice de desintegración de 0,195 o más, fueron desintegradas con el impacto de aire que se origina de una velocidad de aire de aproximadamente 35 m/s y una índice de flujo de aire de aproximadamente 40 ml/s, convirtiéndose en partículas finas de diámetro aerodinámico medio de masa menor a 5 micrones, es decir, convirtiéndose en una preparación en polvo adecuada para la administración transpulmonar.

Ejemplos del 88 al 91

100µg de un anticuerpo anti-interleucina-1α (anticuerpo anti-IL-1α) (hecho por Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd., Japan), y 2,0 mg de alguno de los diversos portadores como se muestran en la Tabla 14 se prepararon hasta 0,5 ml disolviendo en agua destilada para inyección, esto se vertió en recipientes (diámetro principal 18 mm), y se realizó el secado por congelamiento usando un secador por congelamiento de pedestal (Lyovac GT-4, hecho por Leybold). Se calculó el índice de desintegración de la composición secada por

congelamiento tipo ponqué en forma distinta de polvo (ponqué secado por congelamiento) obtenida. Posteriormente, un recipiente (diámetro principal 18 mm) lleno con la composición secada por congelamiento en forma distinta de polvo obtenida se colocó en un inhalador de polvo seco de chorro (que tiene un componente de fuelle capaz de proporcionar una cantidad de aire de aproximadamente 20 ml) diseñado de manera tal que el agujero de la trayectoria de flujo de chorro de aire era de 1,2 mm y el agujero de la trayectoria de flujo de descarga era de 1,8 mm, y como en los Ejemplos del 84 al 87, se aplicó un impacto de aire que se origina de una velocidad de aire de aproximadamente 35 m/s y una índice de flujo de aire de aproximadamente de 40 ml/s al ponqué secado por congelamiento en el recipiente, se midió la distribución del tamaño de partículas de las partículas finas producidas, y se calculó el diámetro aerodinámico medio de masa (μm ± SD). El índice de desintegración, y el diámetro aerodinámico medio de masa de las partículas expulsadas a chorro del inhalador se muestran en la Tabla 14 para cada una de las composiciones secadas por congelamiento.

<Tabla 14>

Composición secada por congelamiento	Índice de desintegración	Diámetro aerodinámico de masa media (μm ± SD, MMAD)
88. Anticuerpo anti IL-1α + Ile	0,253	1,515 ± 1,433
89. Anticuerpo anti IL-1α + Leu	0,204	1,787 ± 1,435
90. Anticuerpo anti IL-1α + Val	0,257	1,957 ± 1,393
91. Anticuerpoα anti IL-1α + Fe	0,258	1,707 ± 1,426

Ile: isoleucina, Leu: leucina, Val: valina, Fe: fenilalanina

Cada una de las composiciones secadas por congelamiento obtenidas era una masa tipo ponqué en forma distinta de polvo (ponqué secado por congelamiento) al momento del secado por congelamiento. Como podemos ver en la Tabla 14, los ponqués secados por congelamiento en forma distinta de polvo, que mostraron un índice de desintegración de 0,204 o más, fueron desintegradas con el impacto de aire que se origina de una velocidad de aire de aproximadamente 35 m/s y una índice de flujo de

aire de aproximadamente 40 ml/s, convirtiéndose en particulas finas de diámetro aerodinámico medio de masa menor a 5 micrones, es decir, convirtiéndose en una preparación en polvo adecuada para la administración transpulmonar.

Ejemplos del 92 al 95

10µg de calcitonina (hecho por Sigma, USA) y 2,0 mg de alguno de los diversos portadors como se muestran en la Tabla 15 se prepararon a 0,5 ml disolviendo en agua destilada para inyección, esto se vertió en recipientes (diámetro principal 18 mm), y se realizó el secado por congelamiento usando un secador por congelamiento de pedestal (Lyovac GT-4, hecho por Leybold). Se calculó el índice de desintegración de la composición secada por congelamiento tipo ponqué en forma distinta de polvo (ponqué secado por congelamiento) obtenida. Posteriormente, un recipiente (diámetro principal 18 mm) lleno con la composición secada por congelamiento en forma distinta de polvo obtenida se colocó en un inhalador de polvo seco de chorro (que tiene un componente de fuelle capaz de proporcionar una cantidad de aire de aproximadamente 20 ml) diseñado de manera tal que el agujero de la trayectoria de flujo de chorro de

aire era de 1,2 mm y el agujero de la trayectoria de flujo de descarga era de 1,8 mm, y como en los Ejemplos del 84 al 87, se aplicó un impacto de aire que se origina de una velocidad de aire de aproximadamente 35 m/s y una índice de flujo de aire de aproximadamente de 40 ml/s al ponqué secado por congelamiento en el recipiente, se midió la distribución del tamaño de partículas de las partículas finas producidas, y se calculó el diámetro aerodinámico medio de masa (µm ± SD). El índice de desintegración, y el diámetro aerodinámico medio de masa de las partículas expulsadas a chorro del inhalador se muestran en la Tabla 15 para cada una de las composiciones secadas por congelamiento.

<Tabla 15>

Composición secada por congelamiento	Indice de desintegración	Diámetro aerodinámico de masa media (µm ± SD, MMAD)
92. Calcitonina + isoleucina	0,209	1,531 ± 1,457
93. Calcitonina + leucina	0,273	1,699 ± 1,434
94. Calcitonina + valina	0,248	1,421 ± 1,466
95. Calcitonina + fenilalanina	0,150	1,653 ± 1,408

Cada una de las composiciones secadas por congelamiento obtenidas era una masa tipo ponqué en forma distinta de polvo (ponqué secado por congelamiento) al momento del secado por congelamiento. Como podemos ver en la Tabla 15, los ponqués secados por congelamiento en forma distinta de polvo, que mostraron un índice de desintegración de 0,150 o más, fueron desintegrados con el impacto de aire que se origina de una velocidad de aire de aproximadamente 35 m/s y una índice de flujo de aire de aproximadamente 40 ml/s, convirtiéndose en partículas finas de diámetro aerodinámico medio de masa menor a 5 micrones, es decir, convirtiéndose en una preparación en polvo adecuada para la administración transpulmonar.

Ejemplos del 96 al 100

12µg de eritropoyetina (hecho por Wako Pure Chemical Industries, Ltd., Japan) y 2,0 mg de alguno de los diversos portadores como se muestran en la Tabla 16 se prepararon hasta 0,5 ml disolviendo en agua destilada para inyección, esto se vertió en recipientes (diámetro principal 18 mm), y se realizó el secado por congelamiento usando un secador por congelamiento de

pedestal (Lyovac GT-4, hecho por Leybold). Se calculó el índice de desintegración de la composición secada por congelamiento tipo ponqué en forma distinta de polvo (ponqué secado por congelamiento) obtenida. Posteriormente, un recipiente (diámetro principal 18 mm) lleno con la composición secada por congelamiento en forma distinta de polvo obtenida se colocó en un inhalador de polvo seco de chorro (que tiene un componente de fuelle capaz de proporcionar una cantidad de aire de aproximadamente 20 ml) diseñado de manera tal que el agujero de la trayectoria de flujo de chorro de aire era de 1,2 mm y el agujero de la trayectoria de flujo de descarga era de 1.8 mm, y como en los Ejemplos del 84 al 87, se aplicó un impacto de aire que se origina de una velocidad de aire de aproximadamente 35 m/s y una índice de flujo de aire de aproximadamente de 40 ml/s al ponqué secado por congelamiento en el recipiente, se midió la distribución del tamaño de partículas de las partículas finas producidas, y se calculó el diámetro aerodinámico medio de masa (μm ± SD). El índice de desintegración, y el diámetro aerodinámico medio de masa de las partículas expulsadas a chorro del inhalador se

muestran en la Tabla 16 para cada una de las composiciones secadas por congelamiento.

<Tabla 16>

Composición aerodinámico secada por congelamiento	Índice de desintegración	Diámetro de masa media (μm ± SD, MMAD)
96. Eritropoyetina + isoleucina	0,287	1,214 ± 1,396
97. Eritropoyetina + leucina	0,213	1,833 ± 1,429
98. Eritropoyetina + valina	0,254	1,670 ± 1,444
99. Eritropoyetina + fenilalanina	0,309	1,923 ± 1,447
10. Eritropoietin + D-manitol	0,155	1,795 ± 1,412

Cada una de las composiciones secadas por congelamiento obtenidas era una masa tipo ponqué en forma distinta de polvo (ponqué secado por congelamiento) al momento del secado por congelamiento. Como podemos ver en la Tabla 16, los ponqués secados por congelamiento en forma distinta de polvo, que mostraron un índice de desintegración de 0,155 o más, fueron desintegradas con el impacto de aire que se origina de una velocidad de aire de aproximadamente 35 m/s y una índice de flujo de

aire de aproximadamente 40 ml/s, convirtiéndose en partículas finas de diámetro aerodinámico medio de masa menor a 5 micrones, es decir, convirtiéndose en una preparación en polvo adecuada para la administración transpulmonar.

Ejemplo 101

20µg del factor estimulante de la colonia de granulocitos (G-CSF) (hecho por Evermore Bio., China) y 2.5 mg de D-manitol se prepararon hasta 0,5 ml disolviendo en agua destilada para inyección, esto se vertió en recipientes (diámetro principal 18 mm), y se realizó el secado por congelamiento usando un secador por congelamiento de pedestal (Lyovac GT-4, hecho por Leybold). Se calculó el índice de desintegración de la composición secada por congelamiento tipo ponqué en forma distinta de polvo (ponqué secado por congelamiento) obtenida. Posteriormente, un recipiente (diámetro principal 18 mm) lleno con la composición secada por congelamiento en forma distinta de polvo obtenida se colocó en un inhalador de polvo seco de chorro (que tiene un componente de fuelle capaz de proporcionar una cantidad de aire de aproximadamente 20 ml) diseñado de manera tal que el agujero de la trayectoria de flujo de

chorro de aire era de 1,2 mm y el agujero de la trayectoria de flujo de descarga era de 1.8 mm, y como en los Ejemplos del 84 al 87, se aplicó un impacto de aire que se origina de una velocidad de aire de aproximadamente 35 m/s y una índice de flujo de aire de aproximadamente de 40 ml/s al ponqué secado por congelamiento en el recipiente, se midió la distribución del tamaño de partículas de las partículas finas producidas, y se calculó el diámetro aerodinámico medio de masa (µm ± SD). El índice de desintegración, y el diámetro aerodinámico medio de masa (µm ± SD) de las partículas expulsadas a chorro del inhalador se muestran en la Tabla 17 para cada una de las composiciones secadas por congelamiento.

<Tabla 17>

Composición secada por congelamiento	Índice de desintegración	Diámetro aerodinámico de masa media (µm ± SD MMAD)
101. G-CSF + D-manitol	0,049	1,795 ± 1,412

La composición secada por congelamiento obtenida era una masa tipo ponqué en forma distinta de polvo (ponqué secado por congelamiento) al momento del secado por congelamiento. Como se puede ver en la Tabla 17, el ponqué secado por congelamiento en forma distinta de polvo, que mostró un índice de desintegración de 0,049 o más, fue desintegrado con el impacto de aire que se origina de una velocidad de aire de aproximadamente 35 m/s y una índice de flujo de aire de aproximadamente 40 ml/s, convirtiéndose en partículas finas de diámetro aerodinámico medio de masa menor a 5 micrones, es decir, convirtiéndose en una preparación en polvo adecuada para la administración transpulmonar.

Ejemplos del 102 al 104

100µg de la hormona de crecimiento (preparada por Wako Pure Chemical Industries, Ltd. Japan) y cualquiera de los diversos portadores como se muestran en la Tabla 18 se prepararon hasta 0.5 ml disolviendo en agua destilada para inyección, esto se vertió en recipientes (diámetro principal 18 mm), y se realizó el secado por congelamiento usando un secador por congelamiento de pedestal (Lyovac GT-4, hecho por Leybold). Se calculó el

índice de desintegración de la composición secada por congelamiento tipo ponqué en forma distinta de polvo (ponqué secado por congelamiento) obtenida. Posteriormente, un recipiente (diámetro principal 18 mm) llenado con la composición secada por congelamiento en forma distinta de polvo obtenida se colocó en un inhalador de polvo seco de chorro (que tiene un componente de fuelle capaz de proporcionar una cantidad de aire de aproximadamente 20 ml) diseñado de manera tal que el agujero de la trayectoria de flujo de chorro de aire era de 1,2 mm y el agujero de la trayectoria de flujo de descarga era de 1,8 mm, y como en los Ejemplos del 84 al 87, se aplicó un impacto de aire que se origina de una velocidad de aire de aproximadamente 35 m/s y una índice de flujo de aire de aproximadamente de 40 ml/s al ponqué secado por congelamiento en el recipiente, se midió la distribución del tamaño de partículas de las partículas finas producidas, y se calculó el diámetro aerodinámico medio de masa (μm ± SD). El índice de desintegración, y el diámetro aerodinámico medio de masa (μm ± SD) de las partículas expulsadas a chorro del inhalador se muestran en la Tabla 18 para cada una de las composiciones secadas por congelamiento .

<Tabla 18>

Composición secada por congelamiento	Indice de desintegración	Diámetro aerodinámico de masa media (μm ± SD MMAD)
102. GH + 1,5 mg Ile + 0,1 mg de manitol + 0,02mg Gli	0,250	1,626 ± 1,473
103. GH + 1,5 mg Val + 0,1 mg de manitol + 0,02mg de Gli	0,270	1,675 ± 1,461
104. GH + 1,5mg Fe + 0,1 mg de manitol + 0,02mg de Gli	0,362	1,286 ± 1,375

GH: hormona de crecimiento, Ile: isoleucina, val: valina, gly: glicina, manitol: D-manitol, Fe: fenilalanina

Cada una de las composiciones secadas por congelamiento obtenidas era una masa tipo ponqué en forma distinta de polvo (ponqué secado por congelamiento) al momento del secado por congelamiento. Como podemos ver en la Tabla 18, los ponqués secados por congelamiento en forma distinta de polvo, que mostró un índice de desintegración de 0,250 o más, fueron desintegradas con el impacto de aire que se origina de una velocidad de aire de aproximadamente 35 m/s y una índice de flujo de

aire de aproximadamente 40 ml/s, convirtiéndose en partículas finas de diámetro aerodinámico medio de masa menor a 5 micrones, es decir, convirtiéndose en una preparación en polvo adecuada para la administración transpulmonar.

Ejemplos del 105 al 107

1 mg de deoxiribonucleasa (Dnasa) (preparada por Sigma, USA) y 2mg de cualquiera de los diversos portadores como se muestran en la Tabla 19 se prepararon hasta 0,5 ml disolviendo en agua destilada para inyección, esto se vertió en recipientes (diámetro principal 18 mm), y se realizó el secado por congelamiento usando un secador por congelamiento de pedestal (Lyovac GT-4, hecho por Leybold). Se calculó el índice de desintegración de la composición secada por congelamiento tipo ponqué en forma distinta de polvo (ponqué secado por congelamiento) obtenida. Posteriormente, un recipiente (diámetro principal 18 mm) lleno con la composición secada por congelamiento en forma distinta de polvo obtenida se colocó en un inhalador de polvo seco de chorro (que tiene un componente de fuelle capaz de proporcionar una cantidad de aire de aproximadamente 20 ml) diseñado de manera tal que el agujero de la trayectoria de flujo de chorro de

aire era de 1,2 mm y el agujero de la trayectoria de flujo de descarga era de 1,8 mm, y como en los Ejemplos del 84 al 87, se aplicó un impacto de aire que se origina de una velocidad de aire de aproximadamente 35 m/s y una índice de flujo de aire de aproximadamente de 40 ml/s a la ponqué secado por congelamiento en el recipiente, se midió la distribución del tamaño de partículas de las partículas finas producidas, y se calculó el diámetro aerodinámico medio de masa (μm ± SD). El índice de desintegración, y el diámetro aerodinámico medio de masa (μm ± SD) de las partículas expulsadas a chorro del inhalador se muestran en la Tabla 19 para cada una de las composiciones secadas por congelamiento.

<Tabla 19>

Composición secada por congelamiento	Índice de desintegración	Diámetro aerodinámico de masa media (μm ± SD MMAD)
105. Dnasa + isoleucina	0,142	1,737 ± 1,452
106. Dnasa + valina	0,209	2,014 ± 1,449
107. Dnasa + fenilalanina	0,078	2,425 ± 1,462.

Cada una de las composiciones secadas por congelamiento obtenidas era una masa tipo ponqué en forma distinta de polvo (ponqué secado por congelamiento) al momento del secado por congelamiento. Como podemos ver en la Tabla 19, los ponqués secados por congelamiento en forma distinta de polvo, que mostraron un índice de desintegración de 0,078 o más, fueron desintegradas con el impacto de aire que se origina de una velocidad de aire de aproximadamente 35 m/s y una índice de flujo de aire de aproximadamente 40 ml/s, convirtiéndose en partículas finas de diámetro aerodinámico medio de masa menor a 5 micrones, es decir, convirtiéndose en una preparación en polvo adecuada para la administración transpulmonar.

Ejemplo 108 y 109

10µg de hormona paratiroide (PTH) (preparada por Sigma, USA) y 2mg de cualquiera de los diversos portadors como se muestran en la Tabla 20 se prepararon hasta 0,5 ml disolviendo en agua destilada para inyección, esto se vertió en recipientes (diámetro principal 18 mm), y se realizó el secado por congelamiento usando un secador por congelamiento de pedestal (Lyovac GT-4, hecho por Leybold). Se calculó el índice de desintegración de la

composición secada por congelamiento tipo ponqué en forma distinta de polvo (ponqué secado por congelamiento) obtenida. Posteriormente, un recipiente (diámetro principal 18 mm) lleno con la composición secada por congelamiento en forma distinta de polvo obtenida se colocó en un inhalador de polvo seco de chorro (que tiene un componente de fuelle capaz de proporcionar una cantidad de aire de aproximadamente 20 ml) diseñado de manera tal que el agujero de la trayectoria de flujo de chorro de aire era de 1,2 mm y el agujero de la trayectoria de flujo de descarga era de 1,8 mm, y como en los Ejemplos del 84 al 87, se aplicó un impacto de aire que se origina de una velocidad de aire de aproximadamente 35 m/s y una índice de flujo de aire de aproximadamente de 40 ml/s a la ponqué secado por congelamiento en el recipiente, se midió la distribución del tamaño de partículas de las partículas finas producidas, y se calculó el diámetro aerodinámico medio de masa (μm ± SD). El índice de desintegración, y el diámetro aerodinámico medio de masa (μm ± SD) de las partículas expulsadas a chorro del inhalador se muestran en la Tabla 20 para cada una de las composiciones secadas por congelamiento.

<Tabla 20>

Composición secada por congelamiento	Índice de desintegración	Diámetro aerodinámico de masa media (μm ± SD MMAD)
108. PTH + fenilalanina	0,273	1,090 ± 1,346
109. PTH + D-manitol	0,234	1,603 ± 1,504

Cada una de las composiciones secadas por congelamiento obtenidas era una masa tipo ponqué en forma distinta de polvo (ponqué secado por congelamiento) al momento del secado por congelamiento. Como podemos ver en la Tabla 20, los ponqués secados por congelamiento en forma distinta de polvo, que mostraron un índice de desintegración de 0.234 o más, fueron desintegrados con el impacto de aire que se origina de una velocidad de aire de aproximadamente 35 m/s y una índice de flujo de aire de aproximadamente 40 ml/s, convirtiéndose en partículas finas de diámetro aerodinámico medio de masa menor a 5 micrones, es decir, convirtiéndose en una preparación en polvo adecuada para la administración transpulmonar.

Ejemplo 110

100µg de leuprolida (preparada por Sigma, USA) y 2mg de fenilalanina se prepararon hasta 0,5 ml disolviendo en agua destilada para inyección, esto se vertió en recipientes (diámetro principal 18 mm), y se realizó el secado por congelamiento usando un secador por congelamiento de pedestal (Lyovac GT-4, hecho por Leybold). Se calculó el índice de desintegración de la composición secada por congelamiento tipo ponqué en forma distinta de polvo (ponqué secado por congelamiento) obtenida. Posteriormente, un recipiente (diámetro principal 18 mm) llenado con la composición secada por congelamiento en forma distinta de polvo obtenida se colocó en un inhalador de polvo seco de chorro (que tiene un componente de fuelle capaz de proporcionar una cantidad de aire de aproximadamente 20 ml) diseñado de manera tal que el agujero de la trayectoria de flujo de chorro de aire era de 1,2 mm y el agujero de la trayectoria de flujo de descarga era de 1,8 mm, y como en los Ejemplos del 84 al 87, se aplicó un impacto de aire que se origina de una velocidad de aire de aproximadamente 35 m/s y una índice de flujo de aire de aproximadamente de 40 ml/s al ponqué secado por congelamiento en el recipiente, se midió la distribución

del tamaño de partículas de las partículas finas producidas, y se calculó el diámetro aerodinámico medio de masa (µm ± SD). El índice de desintegración, y el diámetro aerodinámico medio de masa (µm ± SD) de las partículas expulsadas a chorro del inhalador se muestran en la Tabla 21 para cada una de las composiciones secadas por congelamiento.

<Tabla 21>

Composición secada por congelamiento	Índice de desintegración	Diámetro aerodinámico de masa media (µm ± SD MMAD)
110. Leuprolida + Phe	0,358	1,115 ± 1,350

Phe: fenilalanina

La composición secada por congelamiento obtenida era una masa tipo ponqué en forma distinta de polvo (ponqué secado por congelamiento) al momento del secado por congelamiento. Como podemos ver en la Tabla 21, el ponqué secado por congelamiento en forma distinta de polvo, que mostró un índice de desintegración de 0,358 o más, fue desintegrado con el impacto de aire que se origina de una velocidad de aire de aproximadamente 35

m/s y una índice de flujo de aire de aproximadamente 40 ml/s, convirtiéndose en partículas finas de diámetro aerodinámico medio de masa menor a 5 micrones, es decir, convirtiéndose en una preparación en polvo adecuada para la administración transpulmonar.

APLICACIÓN INDUSTRIAL

De acuerdo con el sistema de inhalación de polvo seco para la administración transpulmonar de la presente invención, una composición secada por congelamiento se puede convertir en partículas finas a un tamaño necesario para el suministro a los pulmones, y asimismo es posible la administración de partículas finas a los pulmones por medio de la inhalación. Es decir, de acuerdo con el sistema de inhalación de polvo seco para la administración transpulmonar de la presente invención, una composición secada por congelamiento que ha sido preparada en una forma distinta de polvo se puede convertir en partículas finas al momento de su uso (el momento de administración), y administrar por medio de la inhalación en el mismo momento, y por consiguiente resulta innecesario una operación manejo especial para convertir la preparación en partículas finas. Por lo tanto, de acuerdo con el sistema de inhalación de polvo seco para la administración transpulmonar (sistema de

251

preparación) de la presente invención, no existe riesgo de pérdida durante el proceso de fabricación (desactivación del fármaco o pérdida de recolección por medio de una operación de llenado) o pérdida durante el almacenamiento (por ejemplo, desactivación del fármaco debido a que está almacenada en una forma de partículas finas), o contaminación con impurezas durante el proceso de fabricación; una cantidad fija deseada se puede administrar de manera estable. Esto resulta útil en particular con las preparaciones que tienen como un ingrediente activo una sustancia activa farmacológicamente por lo general costosa tal como una proteína o un péptido.

La proporción de partículas efectivas (fracción de partículas finas) obtenida por el sistema de inhalación de polvo seco para la administración transpulmonar de la invención es por lo menos 10%, y se puede incrementar a por lo menos 20%, por lo menos 25%, por lo menos 30% o por lo menos 35%. La Patente de los Estados Unidos No.6153224 indica que, con muchos inhaladores de polvo seco de la técnica anterior, la proporción del ingrediente activo (partículas) que se adhieren a las porciones inferiores de los pulmones es sólo aproximadamente de 10% de la cantidad del ingrediente

activo inhalado. Además, la Publicación de la Patente No Examinada Japonesa No.2001-151673 establece que la cantidad de una preparación de polvo de inhalación que llega a los pulmones (proporción que llega a los pulmones) es generalmente de aproximadamente 10% del fármaco descargado de la preparación. Por lo tanto, el sistema de inhalación de polvo seco de la invención es valioso en el sentido de que es capaz de alcanzar una proporción de partículas efectivas (fracción de partículas finas) mayor a las preparaciones de inhalación de polvo de la técnica anterior.

De acuerdo con la composición secada por congelamiento y el inhalador de polvo seco de chorro de la presente invención, la composición secada por congelamiento se puede convertir en partículas finas simplemente expulsando a chorro aire dentro del recipiente proveniente de la trayectoria de flujo de chorro de aire usando el medio de alimentación de presión de aire y aplicando así un suave impacto de aire a la composición secada por congelamiento. La conversión en partículas finas se puede realizar en el momento de su uso con un inhalador de polvo seco que tenga una estructura simple y además con una manipulación simple. Asimismo, debido a que el inhalador de polvo seco tiene

una estructura simple, se puede producir con un costo de fabricación bajo, y por consiguiente es posible su distribución masiva.

Además, de acuerdo con el inhalador de polvo seco de chorro, ajustando la velocidad de la compresión del mecanismo de alimentación a presión de aire tal como un componente de fuelle, la cantidad succionada del aerosol (preparación en polvo) se puede ajustar de acuerdo con la capacidad respiratoria del usuario. Además, usando una parte aguja única integrada, la operación de perforar el tapón del recipiente con la parte de la aguja resulta simple.

Además, de acuerdo con el inhalador de polvo seco de auto-inhalación, la composición secada por congelamiento se puede preparar en aerosol (preparada en partículas finas) por medio de un impacto de aire que se genera con la presión de la inhalación del usuario, y por consiguiente la preparación de partículas finas y la administración a los pulmones de la composición secada por congelamiento se puede realizar al mismo tiempo que el usuario inhala, y así se puede esperar que el fármaco se administre en una cantidad estable sin pérdidas. Más aún, es innecesario realizar una operación especial separada para la preparación del aerosol (preparación en

partículas finas), y por consiguiente, la manipulación es fácil. Además, como con el inhalador de chorro, usando una parte única de aguja integrada, la operación de perforar el tapón del puerto elástico del recipiente con la parte de la aguja resulta simple.

De acuerdo con el inhalador de polvo seco de la presente invención, mediante la perforación del tapón del recipiente con la punta de la parte aguja que cuenta con la trayectoria de flujo de succión y la trayectoria de flujo de introducción de aire, luego se succionará aire en el recipiente desde el puerto de succión mediante la presión de inhalación del usuario (paciente), el aire se puede hacer fluir hacia el recipiente desde la trayectoria de flujo de introducción de aire de la parte de aguja, aplicando así un impacto de aire a la composición secada por congelamiento, y la composición secada por congelamiento que se ha vuelto polvo se puede succionar desde el recipiente.

Asimismo, en el caso del inhalador de polvo seco de la presente invención divulgado como Modalidad 4 en particular, se presentan los siguientes efectos.

Cuando se trata de aplicar un impacto de aire efectivo a la composición secada por congelamiento y se succiona la composición secada por congelamiento en forma

de polvo que se ha convertido en particulas finas desde el recipiente, las áreas de sección transversal de la trayectoria de flujo de succión y la trayectoria de flujo de introducción de aire deben ser grandes, y por consiguiente el diámetro de la parte aguja debe ser grande.

Sin embargo, en el caso de perforar con una parte aguja que tiene un diámetro grande el tapón, resulta innecesario sostener el recipiente de manera segura, y en ese estado mover el recipiente hacia la punta de la aguja sin desviarse del eje de la parte de aguja, y empujar el tapón contra la punta de la aguja con mucha fuerza.

Como se describe líneas arriba, el inhalador de polvo seco de la presente invención tiene una pieza sujetadora que sostiene el recipiente, una pieza guía de la pieza sujetadora, y una parte de sujetador oerativo que tiene una parte de mecanismo y una pieza operativa que opera la parte de mecanismo. Por lo tanto, por medio de sujetar el recipiente con la pieza sujetadora, mover el recipiente a lo largo del eje de la parte aguja siguiendo la pieza de guía hacia la punta de la aguja, y operar la pieza operativa, es posible perforar con la parte aguja el tapón del recipiente usando una fuerza relativamente baja.

En este sentido, de acuerdo con el inhalador de polvo seco de la presente invención, el tapón del recipiente se puede perforar con la parte aguja fácilmente y con seguridad.

Aún más, si se adopta una constitución en la cual se forma la cubierta protectora en forma tubular, el puerto de succión se forma en la parte de la punta de la cubierta protectora, se forma una cámara de la cubierta protectora para el recipiente en dicha cubierta, la parte aguja se coloca en la cubierta protectora de manera tal que la punta de la aguja apunte hacia la cámara de la cubierta protectora, un puerto de introducción para introducir el aire externo que comunica con la trayectoria de flujo de introducción de aire de la parte aguja se proporciona en una pared de la cámara de la cubierta protectora y la pieza sujetadora se avanza y se retrocede en la dirección axial de la cubierta protectora en la cámara de dicha cubierta usando la parte de sujetador operativa, luego se puede formar un inhalador de polvo seco en forma de lápiz, el cual es fácil de usar y convencionalmente portátil.

Asimismo, si la constitución se hace para que la cubierta protectora se forme a partir de un cuerpo principal de cubierta que tiene un puerto de

remoción/inserción para el recipiente en una posición en la cual la pieza sujetadora retrocede, y una tapa para el puerto de remoción/inserción que está conectada al cuerpo principal de la cubierta protectora por una bisagra, la parte de sujetador operativa tiene una pieza de mecanismo que mueve la pieza sujetadora hacia adelante cuando se empuja la tapa hacia abajo y el puerto de remoción/inserción se cierra, y mueve la pieza sujetadora hacia atrás cuando la tapa se levanta y el puerto de remoción/inserción se abre, y la tapa se usa como la pieza operativa de la pieza de mecanismo, entonces la pieza de mecanismo de la parte de sujetador operativa se puede simplificar y por lo tanto reducir el costo de fabricación. Más aún, el puerto de remoción/inserción del recipiente se puede cerrar al mismo tiempo que se perfora el tapón del recipiente con la parte de aguja, y por consiguiente el uso resulta más fácil.

REIVINDICACIONES

1. Un sistema de inhalación de polvo seco para la administración transpulmonar, caracterizado por usar una combinación de:

(1) un recipiente que contiene una composición secada por congelamiento que contiene una sola dosis de un ingrediente activo, y tiene:

(i) una forma tipo ponqué en forma distinta de polvo

(ii) un índice de desintegración de 0,015 o más, y

(iii) una propiedad de convertirse en partículas finas que tienen un diámetro de partícula medio de 10 micrones o menos o una fracción de partículas finas de 10% o más luego de recibir un impacto de aire que tiene una velocidad de aire de al menos 1 m/s y una índice de flujo de aire de al menos 17 ml/s; y

(2) un dispositivo que comprende medios capaces de aplicar dicho impacto de aire a la composición secada por congelamiento en dicho recipiente, y medios para descargar la composición secada por congelamiento en forma de polvo que ha sido convertida en partículas finas.

2. El sistema de inhalación de polvo seco para la administración transpulmonar, de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque el recipiente y el dispositivo se usan en combinación al momento de la inhalación.

3. El sistema de inhalación de polvo seco para la administración transpulmonar, de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque el índice de desintegración de la composición secada por congelamiento es 0,02 o más.

4. El sistema de inhalación de polvo seco para la administración transpulmonar, de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque el impacto de aire de (iii) se genera con aire que tiene una velocidad de aire de al menos 2 m/s y una índice de flujo de aire de al menos 17 ml/s.

5. El sistema de inhalación de polvo seco para la administración transpulmonar, de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque el impacto de aire de (iii) se genera con aire que tiene una velocidad de aire de al menos 1 m/s y una índice de flujo de aire de al menos 20 ml/s.

6. El sistema de inhalación de polvo para la administración transpulmonar, de acuerdo con la

reivindicación 1, caracterizado porque la composición secada por congelamiento tiene una propiedad de convertirse en partículas finas que tienen un diámetro de partícula medio de 5 micrones o menos o una fracción de partículas finas de 20% o más luego de recibir un impacto de aire.

7. El sistema de inhalación de polvo seco para la administración transpulmonar, de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque la composición secada por congelamiento contiene un fármaco sintético con bajo peso molecular como ingrediente activo.

8. El sistema de inhalación de polvo seco para la administración transpulmonar, de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque la composición secada por congelamiento contiene un fármaco sintético con alto peso molecular como ingrediente activo.

9. El sistema de inhalación de polvo seco para la administración transpulmonar de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque el dispositivo es:

i) un inhalador de polvo seco para la administración transpulmonar que se usa para convertir una composición secada por congelamiento que se encontraba en forma distinta de polvo dentro de un recipiente en partículas

finas, y administrar a un usuario las partículas finas obtenidas,

que comprende una parte aguja que tiene una trayectoria de flujo de chorro de aire, una parte aguja que tiene una trayectoria de flujo de descarga, medios de alimentación de presión de aire para alimentar aire dentro de la trayectoria de flujo de chorro de aire de dicha parte aguja, y un puerto de inhalación que se comunica con la trayectoria de flujo de descarga de dicha parte aguja,

y que está constituido de manera tal que un tapón que sella dicho recipiente es perforado por dicha parte aguja, comunicando así la trayectoria de flujo de chorro de aire y la trayectoria de flujo de descarga con el interior del recipiente, e introducir aire a chorro dentro del recipiente por dicha trayectoria de flujo de chorro de aire usando dichos medios de alimentación de presión de aire, pulverizando así la composición secada por congelamiento en partículas finas mediante el impacto del aire a chorro, y descargar las partículas finas obtenidas desde el puerto de inhalación por vía de dicha trayectoria de flujo de descarga, o

ii) un inhalador de polvo seco para la administración transpulmonar, que se usa para converitr

861
262

una composición secada por congelamiento almacenada en forma distinta de polvo dentro de un recipiente en partículas finas, y administrar a un usuario las partículas finas resultantes por medio de inhalación,

que comprende una parte aguja que tiene una trayectoria de flujo de succión, una parte aguja que tiene una trayectoria de flujo de introducción de aire, y un puerto de inhalación que se comunica con la trayectoria de flujo de succión,

y que está constituido de manera tal que, en un estado en el cual un tapón que sella dicho recipiente es perforado por dichas partes de aguja, por medio de la presión de inhalación del usuario, el aire en dicho recipiente es inhalado desde el puerto de inhalación, y al mismo tiempo aire externo fluye dentro del recipiente, a una presión negativa, por dicha trayectoria de flujo de introducción de aire, y como resultado dicha composición secada por congelamiento es pulverizada en partículas finas mediante el impacto del aire que fluye dentro, y las partículas finas obtenidas se descargan desde el puerto de inhalación por dicha trayectoria de flujo de succión.

10. El sistema de inhalación de polvo seco para la administración transpulmonar, de acuerdo con la

reivindicación 1, caracterizado por usar una combinación de:

(1) un recipiente que almacena una composición secada por congelamiento que contiene una sola dosis de un ingrediente activo, y que tiene:

(i) una forma tipo ponqué en forma distinta de polvo

(ii) un índice de desintegración en un rango de 0,015 a 1,5, y

(iii) una propiedad de convertirse en partículas finas que tienen un diámetro de partícula medio de 10 micrones o menos o una fracción de partículas finas de 10% o más luego de recibir un impacto de aire que tiene una velocidad de aire en un rango de 1 m/s a 300 m/s y una índice de flujo de aire en un rango de 17 ml/s a 15L/s; y

(2) un dispositivo que comprende medios capaces de aplicar dicho impacto de aire a la composición secada por congelamiento en dicho recipiente, y medios para descargar la composición secada por congelamiento en forma de polvo que ha sido convertida en partículas finas.

11. Una composición secada por congelamiento para la administración transpulmonar, caracterizada porque tiene las siguientes propiedades (i) a (iii):

(i) tiene una forma tipo ponqué distinta de polvo

(ii) tiene un índice de desintegración de 0,015 o más, y

(iii) se convierte en partículas finas que tienen un diámetro de partícula medio de 10 micrones o menos o una fracción de partículas finas de 10% o más, luego de recibir un impacto de aire que tiene una velocidad de aire de al menos 1 m/s y una índice de flujo de aire de al menos 17 ml/s.

12. La composición secada por congelamiento de acuerdo con la reivindicación 11, caracterizada porque el índice de desintegración es 0,02 o más.

13. La composición secada por congelamiento de acuerdo con la reivindicación 11, caracterizada porque el índice de desintegración es 0,015 a 1,5.

14. La composición secada por congelamiento de acuerdo con la reivindicación 11, caracterizada porque se vuelve partículas finas que tienen un diámetro de partícula medio de 10 micrones o menos o una fracción de partículas finas de 10% o más luego de recibir un impacto de aire

que tiene una velocidad de aire de al menos 2 m/s y una índice de flujo de aire de al menos 17 ml/s.

15. La composición secada por congelamiento de acuerdo con la reivindicación 11, caracterizada porque se vuelve partículas finas que tienen un diámetro de partículas medio de 10 micrones o menos o una fracción de partículas finas de 10% o más luego de recibir un impacto de aire que tiene una velocidad de aire de al menos 1m/s y una índice de flujo de aire de al menos 20ml/s.

16. La composición secada por congelamiento de acuerdo con la reivindicación 11, caracterizada porque se vuelve partículas finas que tienen un diámetro de partícula medio de 5 micrones o menos o una fracción de partículas finas de 20% o más luego de recibir un impacto de aire.

17. La composición secada por congelamiento, de acuerdo con la reivindicación 11, caracterizada porque contiene un fármaco sintético con bajo peso molecular como ingrediente activo.

18. La composición secada por congelamiento, de acuerdo con la reivindicación 11, caracterizada porque contiene un fármaco con alto peso molecular como ingrediente activo.

19. La composición secada por congelamiento, de acuerdo con la reivindicación 18, caracterizada porque contiene

un fármaco con alto peso molecular como ingrediente activo, y al menos un portador seleccionado del grupo que consiste de aminoácidos, dipéptidos, tripéptidos y sacáridas .

20. La composición secada por congelamiento, de acuerdo con la reivindicación 11, caracterizada porque es una composición secada por congelamiento para la administración transpulmonar que tiene las siguientes propiedades (i) a (iii):

(i) tiene una forma tipo ponqué en forma distinta de polvo

(ii) tiene un índice de desintegración en un rango de 0,015 a 1,5, y

(iii) se convierte en partículas finas que tienen un diámetro de partícula medio de 10 micrones o menos o una fracción de partículas finas de 10% o más luego de recibir un impacto de aire que tiene una velocidad de aire en un rango de 1 m/s a 300 m/s y una índice de flujo de aire en un rango de 17 ml/s a 15L/s.

21. Un inhalador de polvo seco para la administración transpulmonar, caracterizado porque se usa para convertir una composición secada por congelamiento que se encontraba en forma distinta de polvo dentro de un recipiente en partículas finas mediante un impacto de

aire, y administrar a un usuario las partículas finas resultantes por medio de inhalación.

22. El inhalador de polvo seco para la administración transpulmonar, de acuerdo con la reivindicación 21, caracterizado porque es un dispositivo usado para convertir una composición secada por congelamiento que se encontraba en forma distinta de polvo dentro de un recipiente en partículas finas mediante un impacto de aire, y administrar a un usuario las partículas finas resultantes por medio de inhalación,

que comprende una parte aguja que tiene una trayectoria de flujo de chorro de aire, una parte aguja que tiene una trayectoria de flujo de descarga, medios de alimentación de presión de aire para alimentar aire dentro de la trayectoria de flujo de chorro de aire de dicha parte de aguja, y un puerto de inhalación que se comunica con la trayectoria de flujo de descarga de dicha parte de aguja,

y que está constituido de manera tal que un tapón que sella dicho recipiente es perforado por las partes de aguja, comunicando así la trayectoria de flujo de chorro de aire y la trayectoria de flujo de descarga con el interior del recipiente, y se introduce aire a chorro dentro de dicho recipiente por la trayectoria de flujo

de chorro de aire usando dichos medios de alimentación de aire a presión, convirtiendo así la composición secada por congelamiento en partículas finas mediante el impacto del aire a chorro, y descargar las partículas finas desde el puerto de inhalación por vía de dicha trayectoria de flujo de descarga.

23. El inhalador de polvo seco para la administración transpulmonar, de acuerdo con la reivindicación 21, caracterizado por ser usado para pulverizar una composición secada por congelamiento que se encontraba en forma distinta de polvo dentro de un recipiente en partículas finas, y administrar a un usuario las partículas finas resultantes por inhalación,

que comprende una parte aguja que tiene una trayectoria de flujo de succión, una parte aguja que tiene una trayectoria de flujo de introducción de aire, y un puerto de inhalación que se comunica con dicha trayectoria de flujo de succión,

y caracterizado por estar constituido de manera tal que, en un estado en que un tapón que sella dicho recipiente es perforado por las partes de aguja, por medio de la presión de inhalación del usuario, el aire en dicho recipiente es inhalado desde el puerto de inhalación, y al mismo momento el aire externo fluye

dentro del recipiente, lo cual ahora resulta en una presión negativa, a través de dicha trayectoria de flujo de introducción de aire, y como resultado dicha composición secada por congelamiento es pulverizada en partículas finas mediante el impacto del aire que fluye dentro, y las partículas finas obtenidas se descargan desde el puerto de inhalación por dicha trayectoria de flujo de succión.

24. El inhalador de polvo para la administración transpulmonar, de acuerdo con la reivindicación 23, caracterizado porque dicha trayectoria de flujo de chorro de aire y dicha trayectoria de flujo de descarga se forman en una única parte de aguja.

25. El inhalador de polvo para la administración transpulmonar, de acuerdo con la reivindicación 24, comprende:

una parte de sujetador para sujetar un recipiente que está sellado con un tapón y contiene una composición secada por congelamiento en una forma tipo ponqué distinta de polvo que se volverá partículas finas luego de recibir un impacto de aire,

medios para aplicar un impacto de aire a dicha composición secada por congelamiento en dicho recipiente, y succionar dicha composición secada por

congelamiento en una forma en polvo que ha sido pulverixada en partículas finas mediante el impacto de aire del recipiente,

una parte aguja que tiene una trayectoria de flujo de succión para succionar dicha composición secada por congelamiento de dicho recipiente, y una trayectoria de flujo de introducción de aire para introducir el aire externo al recipiente,

un puerto de succión que se comunica con dicha trayectoria de flujo de succión de dicha parte aguja,

una parte guía para guiar la parte de soporte en la dirección axial de dicha parte aguja,

una parte de sujetador oerativo que tiene una parte de mecanismo para, cuando dicho recipiente esté sostenido por dicha parte de sujetador, hacer avanzar el recipiente hacia la punta de la aguja de dicha parte aguja para perforar el tapón del recipiente con la punta de la aguja, y hacer retroceder el recipiente de la punta de la aguja para separar el tapón del recipiente de la punta de dicha aguja, y un operador para operar la parte del mecanismo, y está constituido de modo tal que dicha parte operativa puede ser operada con una fuerza menor a la fuerza necesaria para la parte del mecanismo para perforar el tapón del recipiente con la parte aguja,

y una cubierta protectora que soporta dicha parte aguja y proporciona el puerto de succión, dicha parte de guía y la parte de sujetador operativa,

y constituido de manera tal que, en un estado en el cual dicho tapón ha sido perforado por la parte aguja para comunicar la trayectoria de flujo de succión y la trayectoria de flujo de introducción de aire de dicha parte aguja con el interior de dicho recipiente y colocar la punta de la trayectoria de flujo de introducción de aire en dicha composición secada por congelamiento , mediante la presión de inhalación de un usuario, el aire en dicho recipiente se inhala desde dicho puerto de succión, y se hace fluir aire dentro del recipiente por la trayectoria de flujo de introducción de aire, aplicando así un impacto de aire a la composición secada por congelamiento en dicho recipiente.

26. Un método para fabricar una preparación de polvo seco para la administración transpulmonar, caracterizado porque comprende:

introducir aire dentro de un recipiente para aplicar a una composición secada por congelamiento un impacto de aire que tiene una velocidad de aire de al menos 1 m/s y una índice de flujo de aire de al menos 17 ml/s usando un dispositivo capaz de aplicar dicho impacto de aire a

la composición secada por congelamiento en el recipiente,

por consiguiente, convertir dicha composición secada por congelamiento en partículas finas que tienen un diámetro de partícula medio de 10 micrones o menos o una fracción de partícula fina de 10% o más;

la composición secada por congelamiento que contiene una única dosis de un ingrediente activo y tiene las siguientes propiedades:

(i) tiene una forma tipo ponqué distinta de polvo

(ii) tiene un índice de desintegración de 0,015 o más, y

(iii) se convierte en partículas finas que tienen un diámetro de partícula medio de 10 micrones o menos o una fracción de partículas finas de 10% o más luego de recibir un impacto de aire.

27. El método para fabricar una preparación de polvo seco para la administración transpulmonar, de acuerdo con la reivindicación 26, caracterizado porque las partículas finas preparadas tienen un diámetro de partícula medio de 5 micrones o menos o una fracción de partícula fina de 20% o más.

28. El método para fabricar una preparación de polvo seco para la administración transpulmonar de acuerdo con

la reivindicación 26, caracterizado porque el índice de desintegración de la composición secada por congelamiento es 0.02 o más.

29. El método para fabricar una preparación de polvo seco para la administración transpulmonar de acuerdo con la reivindicación 26, caracterizado porque la composición secada por congelamiento contiene un fármaco sintético con bajo peso molecular como un ingrediente activo.

30. El método para fabricar una preparación de polvo seco para la administración transpulmonar, de acuerdo con la reivindicación 26, caracterizado porque la composición secada por congelamiento contiene un fármaco con alto peso molecular como un ingrediente activo.

31. El método para fabricar una preparación de polvo seco para la administración transpulmonar, de acuerdo con la reivindicación 26, caracterizado porque se realiza usando un dispositivo que tiene medios capaces de aplicar un impacto de aire que tiene una velocidad de aire de al menos 2 m/s y una índice de flujo de aire de al menos 17 ml/s a la composición secada por congelamiento en el recipiente, e introducir aire que tiene el impacto de aire dentro del recipiente que contiene la composición secada por congelamiento.

32. El método para fabricar una preparación de polvo seco para la administración transpulmonar, de acuerdo con la reivindicación 26, caracterizado porque se realiza usando un dispositivo que tiene medios capaces de aplicar un impacto de aire que tiene una velocidad de aire de al menos 1 m/s y una índice de flujo de aire de al menos 20 ml/s a la composición secada por congelamiento en el recipiente, e introducir aire que tiene el impacto de aire dentro del recipiente que contiene la composición secada por congelamiento.

33. El método para fabricar una preparación de polvo seco para la administración transpulmonar, de acuerdo con la reivindicación 26, caracterizado porque divide la composición secada por congelamiento en partículas finas usando el inhalador de polvo seco de la reivindicación 22 ó 23 como el dispositivo.

34. El método para fabricar una preparación de polvo seco para la administración transpulmonar de acuerdo con la reivindicación 26, caracterizado porque comprende:

introducir aire al recipiente para aplicar a la composición secada por congelamiento un impacto de aire que tiene una velocidad de aire en un rango de 1 m/s a 300 m/s y una índice de flujo de aire en un rango de 17 ml/s a 15L/s usando un dispositivo capaz de aplicar dicho

impacto de aire a la composición secada por congelamiento en el recipiente,

convirtiendo así la composición secada por congelamiento en partículas finas que tienen un diámetro de partícula medio de 10 micrones o menos o una fracción de partícula fina de 10% o más;

la composición secada por congelamiento contiene una única dosis de un ingrediente activo y tiene las siguientes propiedades:

(i) tiene una forma tipo ponqué en forma distinta de polvo,

(ii) tiene un índice de desintegración en un rango de 0,015 a 1,5, y

(iii) se convierte en partículas finas que tienen un diámetro de partícula medio de 10 micrones o menos o una fracción de partículas finas de 10% o más luego de recibir un impacto de aire.

35. Un método de administración transpulmonar caracterizado porque comprende:

dividir la composición secada por congelamiento en partículas finas que tienen un diámetro de partícula medio de 10 micrones o menos o una fracción de partícula fina de 10% o por medio de aplicar un impacto de aire que tiene una velocidad de aire de al menos 1 m/s y una

índice de flujo de aire de al menos 17 ml/s a la composición secada por congelamiento al momento de su uso, y

administrar el polvo resultante que ha sido dividido en partículas finas a un usuario mediante inhalación;

la composición secada por congelamiento contiene una única dosis de un ingrediente activo y tiene las siguientes propiedades:

(i) tiene una forma tipo ponqué en forma distinta de polvo,

(ii) tiene un índice de desintegración de 0,015 o más, y

(iii) se convierte en partículas finas que tienen un diámetro de partícula medio de 10 micrones o menos o una fracción de partículas finas de 10% o más luego de recibir el impacto de aire.

36. El método de administración transpulmonar, de acuerdo con la reivindicación 35, caracterizado porque la composición secada por congelamiento se encuentra en un recipiente, y el polvo de partícula fina se hace usando un dispositivo que comprende medios capaces de aplicar el impacto de aire a la composición secada por congelamiento en el recipiente y medios para descargar la composición

resultante secada por congelamiento en polvo de partículas finas fuera del recipiente.

37. El método de administración transpulmonar, de acuerdo con la reivindicación 36, caracterizado porque el índice de desintegración de la composición secada por congelamiento es de 0,02 o más.

38. El método de administración transpulmonar, de acuerdo con la reivindicación 36, caracterizado porque el impacto de aire de (iii) es generado por aire que tiene una velocidad de aire de al menos 2 m/s y una índice de flujo de aire de al menos 17 ml/s.

39. El método de administración transpulmonar, de acuerdo con la reivindicación 36, caracterizado porque el impacto de aire de (iii) es generado por aire que tiene una velocidad de aire de al menos 1 m/s y una índice de flujo de aire de al menos 20 ml/s.

40. El método de administración transpulmonar, de acuerdo con la reivindicación 36, caracterizado porque la composición secada por congelamiento contiene un fármaco sintético de bajo peso molecular como el ingrediente activo.

41. El método de administración transpulmonar, de acuerdo con la reivindicación 36, caracterizado porque la

composición secada por congelamiento contiene un fármaco de alto peso molecular como el ingrediente activo.

42. El método de administración transpulmonar, de acuerdo con la reivindicación 36, caracterizado porque usa el inhalador de polvo seco de la reivindicación 22 ó 23 como el dispositivo.

43. El método de administración transpulmonar de acuerdo con la reivindicación 36, caracterizado porque la composición secada por congelamiento tiene las siguientes propiedades:

(i) tiene una forma tipo ponqué en forma distinta de polvo,

(ii) tiene un índice de desintegración en un rango de 0,015 a 1,5, y

(iii) se convierte en partículas finas que tienen un diámetro de partícula medio de 10 micrones o menos o una fracción de partículas finas de 10% o más luego de recibir un impacto de aire que tiene una velocidad de aire en un rango de 1 m/s a 300 m/s y una índice de flujo de aire en un rango de 17 ml/s a 15L/s, y el polvo de partícula fina se obtiene usando un dispositivo que comprende medios capaces de aplicar el impacto de aire a la composición secada por congelamiento en el recipiente y medios para descargar la composición resultante secada

por congelamiento en polvo de partículas finas fuera del recipiente.

44. El uso de una composición secada por congelamiento para la administración transpulmonar mediante inhalación, caracterizado porque,

la composición secada por congelamiento contiene una única dosis de un ingrediente activo y tiene las siguientes propiedades:

(i) tiene una forma tipo ponqué en forma distinta de polvo,

(ii) tiene un índice de desintegración de 0,015 o más, y

(iii) se convierte en partículas finas que tienen un diámetro de partícula medio de 10 micrones o menos o una fracción de partículas finas de 10% o más luego de recibir un impacto de aire que tiene una velocidad de aire de al menos 1 m/s y una índice de flujo de aire de al menos 17 ml/s,

y se usa para formar la división en partículas finas que tienen un diámetro de partícula medio o una fracción de partículas finas.

45. El uso de una composición secada por congelamiento para la administración transpulmonar, de acuerdo con la reivindicación 44, caracterizado porque la composición

secada por congelamiento se encuentra en un recipiente, y el polvo de partículas finas se obtiene usando un dispositivo que comprende medios capaces de aplicar el impacto de aire a la composición secada por congelamiento en el recipiente y medios para descargar la composición resultante secada por congelamiento en polvo de partículas finas fuera del recipiente.

46. El uso de una composición secada por congelamiento para la administración transpulmonar, de acuerdo con la reivindicación 45, caracterizado porque el índice de desintegración de la composición secada por congelamiento es de 0,02 o más.

47. El uso de una composición secada por congelamiento para la administración transpulmonar, de acuerdo con la reivindicación 45, caracterizado porque la composición secada por congelamiento se convierte en partículas finas que tienen un diámetro de partícula medio de 10 micrones o menos o una fracción de partícula fina de 10% o más luego de recibir un impacto de aire que tiene una velocidad de aire de al menos 2 m/s y una índice de flujo de aire de al menos 17 ml/s.

48. El uso de una composición secada por congelamiento para la administración transpulmonar de acuerdo con la reivindicación 45, caracterizado porque la composición

secada por congelamiento se convierte en partículas finas que tienen un diámetro de partícula medio de 10 micrones o menos o una fracción de partícula fina de 10% o más luego de recibir un impacto de aire que tiene una velocidad de aire de al menos 1 m/s y una índice de flujo de aire de al menos 20 ml/s.

49. El uso de una composición secada por congelamiento para la administración transpulmonar, de acuerdo con la reivindicación 45, caracterizado porque la composición secada por congelamiento se convierte en partículas finas que tienen un diámetro de partícula medio de 5 micrones o menos o una fracción de partícula fina de 20% o más luego de recibir un impacto de aire.

50. El uso de una composición secada por congelamiento para la administración transpulmonar, de acuerdo con la reivindicación 45, caracterizado porque la composición secada por congelamiento contiene un fármaco sintético de bajo peso molecular como el ingrediente activo.

51. El uso de una composición secada por congelamiento para la administración transpulmonar, de acuerdo con la reivindicación 45, caracterizado porque la composición secada por congelamiento contiene un fármaco de alto peso molecular como el ingrediente activo.

52. El uso de una composición secada por congelamiento para la administración transpulmonar de acuerdo con la reivindicación 45, caracterizado por usar el inhalador de polvo seco de la reivindicación 22 ó 23 como el dispositivo.

53. El uso de una composición secada por congelamiento para la administración transpulmonar, de acuerdo con la reivindicación 45, caracterizado porque la composición tiene las siguientes propiedades:

(i) tiene una forma tipo ponqué en forma distinta de polvo,

(ii) tiene un índice de desintegración en un rango de 0,015 a 1,5, y

(iii) se convierte en partículas finas que tienen un diámetro de partícula medio de 10 micrones o menos o una fracción de partículas finas de 10% o más luego de recibir un impacto de aire que tiene una velocidad de aire en un rango de 1 m/s a 300 m/s y una índice de flujo de aire en un rango de 17 ml/s a 15L/s,

y el polvo de partícula fina se obtiene usando un dispositivo que comprende medios capaces de aplicar el impacto de aire a la composición secada por congelamiento en el recipiente y medios para descargar la composición

resultante secada por congelamiento en polvo de partículas finas fuera del recipiente.

54. El uso de una composición secada por congelamiento para la fabricación de una preparación de polvo seco para la administración transpulmonar mediante inhalación, caracterizado porque:

la composición secada por congelamiento tiene las siguientes propiedades:

(i) tiene una forma tipo ponqué en forma distinta de polvo,

(ii) tiene un índice de desintegración de 0,015 o más, y

(iii) se convierte en partículas finas que tienen un diámetro de partícula medio de 10 micrones o menos o una fracción de partículas finas de 10% o más luego de recibir un impacto de aire que tiene una velocidad de aire de al menos 1 m/s y una índice de flujo de aire de al menos 17 ml/s,

y se usa para dividirse en partículas finas que tienen un diámetro de partícula medio o una fracción de partícula fina al momento de su uso.

55. El uso de una composición secada por congelamiento para la fabricación de una preparación de polvo seco para la administración transpulmonar, de acuerdo con la

reivindicación 54, caracterizado porque el índice de desintegración de la composición secada por congelamiento es de 0,02 o más.

56. El uso de una composición secada por congelamiento para la fabricación de una preparación de polvo seco para la administración transpulmonar, de acuerdo con la reivindicación 54, caracterizado porque la composición secada por congelamiento se convierte en partículas finas que tienen un diámetro de partícula medio de 10 micrones o menos o una fracción de partícula fina de 10% o más luego de recibir un impacto de aire que tiene una velocidad de aire de al menos 2 m/s y una índice de flujo de aire de al menos 17 ml/s.

57. El uso de una composición secada por congelamiento para la fabricación de una preparación de polvo seco para la administración transpulmonar, de acuerdo con la reivindicación 54, caracterizado porque la composición secada por congelamiento se convierte en partículas finas que tienen un diámetro de partícula medio de 10 micrones o menos o una fracción de partícula fina de 10% o más luego de recibir un impacto de aire que tiene una velocidad de aire de al menos 1 m/s y una índice de flujo de aire de al menos 20 ml/s.

58. El uso de una composición secada por congelamiento para la fabricación de una preparación de polvo seco para la administración transpulmonar de acuerdo con la reivindicación 54, caracterizado porque la composición secada por congelamiento se convierte en partículas finas que tienen un diámetro de partícula medio de 5 micrones o menos o una fracción de partícula fina de 20% o más luego de recibir un impacto de aire.

59. El uso de una composición secada por congelamiento para la fabricación de una preparación de polvo seco para la administración transpulmonar de acuerdo con la reivindicación 54, caracterizado porque la composición secada por congelamiento contiene un fármaco sintético con bajo peso molecular como un ingrediente activo.

60. El uso de una composición secada por congelamiento para la fabricación de una preparación de polvo seco para la administración transpulmonar de acuerdo con la reivindicación 54, caracterizado porque la composición secada por congelamiento contiene un fármaco con alto peso molecular como un ingrediente activo.

61. El uso de una composición secada por congelamiento para la fabricación de una preparación de polvo seco para la administración transpulmonar de acuerdo con la reivindicación 54, caracterizado porque la composición

secada por congelamiento se encuentra en un recipiente, y se divide en partículas finas usando un dispositivo que comprende medios capaces de aplicar un impacto de aire a la composición secada por congelamiento contenida en el recipiente, y medios para descargar la composición en polvo secada por congelamiento que ha sido dividida en partículas finas fuera del recipiente.

62. El uso de una composición secada por congelamiento para la fabricación de una preparación de polvo seco para la administración transpulmonar de acuerdo con la reivindicación 61, caracterizado por usar el inhalador de polvo seco de la reivindicación 22 ó 23 como el dispositivo.

63. El uso de una composición secada por congelamiento para la fabricación de una preparación de polvo seco para la administración transpulmonar, de acuerdo con la reivindicación 54, usando la composición secada por congelamiento que tiene las siguientes propiedades:

(i) tiene una forma tipo ponqué en forma distinta de polvo,

(ii) tiene un índice de desintegración en un rango de 0,015 a 1,5 y

(iii) se convierte en partículas finas que tienen un diámetro de partícula medio de 10 micrones o menos o una

fracción de partículas finas de 10% o más luego de recibir un impacto de aire que tiene una velocidad de aire en un rango de 1 m/s a 300 m/s y una índice de flujo de aire en un rango de 17 ml/s a 15L/s.

RESUMEN

La presente invención proporciona un nuevo sistema de inhalación de polvo seco adecuado para la administración transpulmonar. El sistema de inhalación de polvo seco de la invención está caracterizado porque usa una combinación de:

(1) un recipiente que contiene una composición secada por congelamiento que contiene una única dosis de un ingrediente activo, y tiene:

(i) una forma tipo ponqué en forma distinta de polvo,

(ii) un índice de desintegración de 0,015 o más, y

(iii) una propiedad para convertirse en partículas finas que tienen un diámetro de partícula medio de 10 micrones o menos o una fracción de partículas finas de 10% o más luego de recibir un impacto de aire que tiene una velocidad de aire de al menos 1 m/s y una índice de flujo de aire de al menos 17 ml/s; y

(2) un dispositivo que comprende medios capaces de aplicar dicho impacto de aire a la composición secada por congelamiento en dicho recipiente, y medios para descargar la composición secada por congelamiento en polvo que ha sido dividida en partículas finas.

MP-RO-LD-RM/BM1244A2/240,7 pp

288
290

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference P02-44	FOR FURTHER ACTION	See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)
International application No. PCT/JP02/05955	International filing date (*day/month/year*) 14 June 2002 (14.06.02)	Priority date (*day/month/year*) 15 June 2001 (15.06.01)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61M 15/00, A61K 9/12, 9/72		
Applicant OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand	Date of completion of this report
11 October 2002 (11.10.02)	02 July 2003 (02.07.2003)
Name and mailing address of the IPEA/JP Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

289
291

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/JP02/05955

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:*

☒ the international application as originally filed

☐ the description:

pages _____, as originally filed

pages _____, filed with the demand

pages _____, filed with the letter of _____

☐ the claims:

pages _____, as originally filed

pages _____, as amended (together with any statement under Article 19

pages _____, filed with the demand

pages _____, filed with the letter of _____

☐ the drawings:

pages _____, as originally filed

pages _____, filed with the demand

pages _____, filed with the letter of _____

☐ the sequence listing part of the description:

pages _____, as originally filed

pages _____, filed with the demand

pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.
These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____, which is:

☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).

☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).

☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

☐ contained in the international application in written form.

☐ filed together with the international application in computer readable form.

☐ furnished subsequently to this Authority in written form.

☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.

☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.

☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

☐ the description, pages _____

☐ the claims, Nos. _____

☐ the drawings, sheets/fig _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* *Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).*

** *Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.*

290
292

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/JP02/05955

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application.

☒ claims Nos. 35-53

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 35-43 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination *(specify)*:

See supplemental sheet

☒ the description, claims or drawings *(indicate particular elements below)* or said claims Nos. 44-53 are so unclear that no meaningful opinion could be formed *(specify)*:

See supplemental sheet

☐ the claims, or said claims Nos. _____ are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

☒ no international search report has been established for said claims Nos. 35-53.

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.

☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/JP 02/05955

Supplemental Box
(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: III. 1.

Claims 35-43 pertain to transpulmonary administration methods wherein a powder is administered to a user through inhalation and, therefore, pertain to methods for treatment of the human body by therapy. Thus, these claims relate to subject matter which this International Preliminary Examining Authority is not required to examine under the provisions of PCT Article 34(4)(a)(i) and PCT Rule 67.1(iv).

Although Claims 44-53 contain the wording "use of freeze-dried composition in transpulmonary administration via inhalation", it is unclear whether the category of the claims is the freeze-dried composition *per se* or methods of administration of the freeze-dried compositions. Hence, this International Preliminary Examining Authority is not required to examine these claims under the provisions of PCT Article 34(4)(a)(ii).

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/JP 02/05955

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-34, 54-63	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-20, 22-34, 54-63	YES
	Claims	21	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-34, 54-63	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

Document 1: WO 00/15262 (Inhale Therapeutics Systems, Inc.), 23 March 2000

Document 2: US 5654007 A (Inhale Therapeutics Systems), 5 August 1997

Claims 21

Document 1 (page 18, lines 13-29; page 22, line 14-page 24, line 6) discloses a dry powder inhalation device for transpulmonary administration wherein a freeze-dried composition that is held within a container in a non-powdered state is made into fine particles and the particles obtained are inhaled by the user.

Moreover, Document 2 discloses a dry powder transpulmonary inhalation system wherein a dry composition that is held in a non-powdered state is made into fine particles by means of impact with air. Therefore, it would be easy for a person skilled in the art to apply the feature disclosed in Document 2 to the dry powder inhalation device disclosed in Document 1.

Claims 1-20, 22-34, and 54-63

The inventions set forth in these claims are not disclosed in any of the documents cited in the international search report, nor are they obvious to a

person skilled in the art.

TRADUCCIÓN OFICIAL 001/2004 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN IDIOMA INGLES REALIZADA POR EDUARDO CALADO NOGUERA, TRADUCTOR OFICIAL APROBADO POR RESOLUCIÓN 541 DEL 27 DE FEBRERO DE 1976 POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEBIDAMENTE REGISTRADO ANTE EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE LA REPÚBLICA DE COLOMBIA.

TRATADO DE COOPERACIÓN SOBRE PATENTES

PCT

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(PCT, Artículo 36 y Regla 70)

Referencia del archivo del agente o solicitante: P02-44

Para acción ulterior: Ver notificación de transmisión del Informe de examen preliminar internacional (Forma PCT/IPEA/416)

Solicitud internacional PCT/JP02/05955. Fecha de radicación internacional: 14 de junio de 2002 (14.06.02). Fecha de prioridad: 15 de junio de 2001 (15.06.01)

Clasificación internacional de patente o clasificación nacional y PCT : A61M 15/00, A61K 9/12, 9/72

Solicitante: **OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.**

1. Este informe de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta autoridad examinadora preliminar internacional y es transmitido al solicitante de acuerdo con el Artículo 36.
2. Este informe está formado por 6 hojas, incluyendo esta portada

☐ Este informe está también acompañado por anexos, o sea hojas de la descripción, reivindicaciones y o dibujos que han sido reformados y que constituyen la base de este informe y o las hojas que contienen rectificaciones hechas ante esta autoridad (Ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones administrativas bajo el PCT)

Estos anexos están formados por _____ hojas.

3. Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes puntos:

I☒ Bases del informe

II ☐ Prioridad

III ☒ No establecimiento de informe con respecto a novedad, actividad inventiva, y aplicabilidad industrial

IV ☐ Carencia de unidad de la invención

V ☒ Declaración motivada, de acuerdo con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, actividad inventiva o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones de apoyo a dicha declaración

VI ☐ Ciertos documentos citados

VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional

VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

Fecha de presentación de la demanda: 11 de octubre de 2002

Fecha de culminación de este informe: 02 de julio de 2003

Nombre y dirección postal de la Autoridad examinadora preliminar internacional:

Funcionario autorizado: (dato en blanco)

Teléfono:

Solicitud internacional Número PCT/JP02/05955

I. Fundamento del informe

1. Con respecto a los elementos de la solicitud internacional (*Hojas sustitutivas que se han suministrado a la oficina receptora en respuesta a una invitación de acuerdo con el Artículo 14 se nombran en este informe como "presentadas originalmente" y no se adjuntan a este informe ya que no contienen reformas (Reglas 70.16 y 70.17):*

☒ La solicitud internacional tal como fue presentada originalmente

2. Con respecto al idioma, todos los elementos arriba marcados estaban disponibles o fueron suministrados a esta autoridad en el idioma en que la solicitud internacional fue presentada, a menos que se indique algo diferente en este rubro. Estos elementos estuvieron disponibles o suministrados a esta autoridad en el siguiente idioma, el cual es:

☐ el idioma de una traducción suministrada para propósitos de búsqueda internacional (bajo la Regla 23.1(b)).

☐ el idioma de publicación de la solicitud internacional (bajo Regla 48.3(b))

☐ el idioma de la traducción suministrada para propósitos de examen preliminar internacional (bajo las Reglas 55.2 y/o 55.3)

3. Con respecto a cualquier secuencia de aminoácidos o neuclótidos revelada en la solicitud internacional, el examen preliminar internacional se realizó con base en lista de secuencias:

☐ contenida en la solicitud internacional en formato impreso

☐ presentada junto con la solicitud internacional en forma legible por el computador

☐ suministrada posteriormente a esta autoridad en formato escrito

☐ suministrada posteriormente a esta autoridad en forma legible por el computador

☐ Se ha presentado la declaración en el sentido de que la lista de secuencia escrita presentada posteriormente no va más allá de la revelación contenida en la solicitud internacional.

☐ Se ha presentado la declaración en el sentido de que la información registrada en forma legible por el computador es idéntica a la lista de secuencia escrita.

4. Las reformas han llevado a la cancelación de:

☐ la descripción, páginas (dato en blanco)

☐ las reivindicaciones, números (dato en blanco)

☐ los dibujos, hojas/figuras (dato en blanco)

5. ☐ Este informe se ha presentado como si (algunas de) las reformas no se hubieran hecho, pues se han considerado que rebasan las revelaciones presentadas, (Regla 70.2(c)).

(Cualquier hoja sustitutiva que contenga dichas reformas debe informarse bajo el item 1 y anexarse a este informe)

III. El no establecimiento de concepto con respecto a novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial

1. Las preguntas sobre si la invención reivindicada parece ser novedora, implicar actividad inventiva (que no sea obvia) o

5. ☐ Este informe se ha presentado como si (algunas de) las reformas no se hubieran hecho, pues se han considerado que rebasan las revelaciones presentadas, (Regla 70.2(c)).

(Cualquier hoja sustitutiva que contenga dichas reformas debe informarse bajo el item 1 y anexarse a este informe)

III. El no establecimiento de concepto con respecto a novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial

1. Las preguntas sobre si la invención reivindicada parece ser novedora, implicar actividad inventiva (que no sea obvia) o que sea industrialmente aplicable no se han examinado con respecto a:

☐ Toda la solicitud internacional

☒ Reivindicaciones 35-53

porque:

☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones 35-43 se relacionan con el siguiente tema que no requiere examen preliminar internacional (especificar):

VER HOJA SUPLEMENTARIA

☒ La descripción, reivindicaciones, o dibujos (indicar elementos particulares más abajo) o dichas reivindicaciones 44-53 son tan poco claras que no se pudo formar un concepto significativo (especificar)

VER HOJA SUPLEMENTARIA

☐ las reivindicaciones o dichas reivindicaciones números _____ están tan

inadecuadamente apoyadas por la descripción que no se pudo formar ningún concepto significativo.

☒ ningún informe de búsqueda internacional se ha establecido para dichas reivindicaciones 35-53.

2. Un examen preliminar internacional significativo no puede realizarse debido a que la lista de secuencia de neuclótidos y o de aminoácidos no cumple con la norma estipulada en el Anexo C de las Instrucciones administrativas:

☐ no se ha entregado el formato escrito o el no cumple con la norma.

☐ no se ha suministrado la forma legible por computador o ella no cumple con la norma.

CASILLA SUPLEMENTARIA

(a usarse cuando no es suficiente el espacio en alguna de las casillas precedentes)

Continuación de III. 1.

Las reivindicaciones 35-43 se refieren a métodos de administración trans-pulmonar en los cuales se administra un polvo a un usuario mediante inhalación y por lo tanto se refieren a métodos para el tratamiento del cuerpo humano mediante terapia. Así, estas reivindicaciones se relacionan con un tema que esta autoridad examinadora preliminar internacional no requiere analizar de acuerdo con las estipulaciones del PCT, Artículo 34(4) (a) (i) y la Regla PCT 67.1 (iv).

Aunque las reivindicaciones 44-53 contienen la frase "uso de composición secada por congelación en administración trans-

pulmonar vía inhalación", no es claro si la categoría de las reivindicaciones es la composición secada por congelación en sí o los métodos de administración de las composiciones secadas por congelación. Por lo tanto no se requiere que esta autoridad examinadora preliminar internacional examine estas reivindicaciones bajo las estipulaciones del PCT, Artículo 34(4) (a) (ii).

V. Declaración razonada de acuerdo con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, actividad inventiva o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que apoyan dicha declaración

1. DECLARACION

NOVEDAD	REIVINDICACIONES	1-34, 54-63	SÍ
ACTIVIDAD			
INVENTIVA	REIVIN.	1-20, 22-34, 54-63	SÍ
		21	NO
APLICABILIDAD			
INDUSTRIAL		1-34, 54-63	SÍ

2. CITAS Y EXPLICACIONES

DOCUMENTO 1: WO 00/15262 (Inhale Therapeutics Systems, Inc.) 23 de marzo de 2000

DOCUMENTO 2: US 5654007 A (Inhale Therapeutics Systems) 5 de agosto de 1997

Reivindicación 21

Documento 1 (página 18, líneas 13-29; página 22, líneas 14-página 24, línea 6) revela un dispositivo para inhalación de polvo para administración transpulmonar en la cual una

composición secada por congelación que está almacenada dentro de un recipiente en estado no pulverizado se convierte en partículas finas, siendo entonces las partículas obtenidas inhaladas por el usuario.

Adicionalmente, el Documento 2 revela un dispositivo de inhalación transpulmonar de polvo seco en el cual una composición que se encuentra en forma no pulverizada, se convierte en partículas finas a través de impacto con el aire. Por lo tanto, sería fácil para una persona diestra en el arte aplicar la técnica revelada en el documento 2 al dispositivo de inhalación de polvo seco revelado en el documento 1.

Reivindicaciones 1-20, 22-34, y 54-63

Los inventos estipulados en estas reivindicaciones no se revelan en ninguno de los documentos citados en el informe de investigación internacional, ni son obvios para una persona diestra en el oficio.

COLO-14055-841-001-9

WPCL002G ID 5206

Bogotá, 5 de enero de 2004

Eduardo Calad...

Eduardo ... Noguera
"TRADUCTOR OFICIAL"
INGLES - ESPAÑOL
Res. 541 Febrero de 199...

F RMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS

Royal Technologies S.A.

Item	Expediente No	04002384	No de Folio
		No de unidades	305
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA		
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA	1	
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones: Arcos finales.

contiene 1 figura

NIT : 900176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 692
FECHA : ENERO 6 DE 2004

Radicacion : 04002304 00000000 Folios: 004
Fecha (AMD): 2004-01-15 17:34:42
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 PAGE MARC 411 PRESENTAC
Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	10497411	06/01/2004	67,154,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
		TOTAL : $	422,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

Ofc. 14055-841-001-9

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04002384 00000000 Folios: 04
Fecha (AMD): 2004-01-13 17:34:42
Tramite : 011 PCI-PATENTE 379 PAGINAS 411 PRESENTE
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCIÓN ✓ MODELO DE UTILIDAD	( )	( )
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	( )	( )
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	( )	( )
- Descripción de la invención.	( )	( )
- Dibujos de ser estos pertinentes.	( )	( )
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.		
COMPLETA ( )	INCOMPLETA ( )	( )
DISEÑO INDUSTRIAL ( )		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	( )	( )
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta	( )	( )
- la solicitud.		
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	( )	( )
Comprobante de pago de las tasas establecidas	( )	( )
COMPLETA ( )	INCOMPLETA ( )	( )
ESQUEMA DE TRAZADO ( )		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	( )	( )
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.	( )	( )
Representación gráfica del esquema de trazado	( )	( )
Comprobante de pago de las tasas establecidas.	( )	( )
COMPLETA ( )	INCOMPLETA ( )	( )

Firma Responsable:

Fecha:

308

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Folio 305

2020
Bogotá DC

Doctor(a)
EMILIO FERRERO
Apoderado(a)
OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.

REFERENCIA:	Radicación No.	04-2384
	Solicitud Internacional	PCT/JP2002/05955
	Fecha inicio fase nacional	15/01/2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	448
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC, 25 MAR. 2004

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

202053