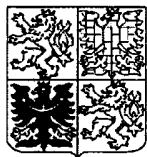


PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

288 487

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: 1997 - 1946
(22) Přihlášeno: 19.12.1995
(30) Právo přednosti:
22.12.1994 SE 1994/9404468
(40) Zveřejněno: 15.10.1997
(Věstník č. 10/1997)
(47) Uděleno: 25.04.2001
(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 13.06.2001
(Věstník č. 6/2001)
(86) PCT číslo: PCT/SE95/01541
(87) PCT číslo zveřejnění: WO 96/19207

(13) Druh dokumentu: B6

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 9/72
A 61 K 47/26
A 61 K 38/00
A 61 P 39/00

(73) Majitel patentu:

ASTRA AKTIEBOLAG, Södertälje, SE;

(72) Původce vynálezu:

Bäckström Kjell, Lund, SE;
Johansson Ann, Lund, SE;
Linden Helena, Lund, SE;

(74) Zástupce:

Hakr Tomáš Ing., Přístavní 24, Praha 7, 17000;

(54) Název vynálezu:

**Práškový prostředek pro aplikaci léčivých
polypeptidů a způsob jeho výroby**

(57) Anotace:

Je popsán práškový prostředek pro aplikaci léčivých polypeptidů, obsahující léčivý polypeptid spolu s melezitosou jako ředidlem.

CZ 288487 B6

Práškový prostředek pro aplikaci léčivých polypeptidů a způsob jeho výroby

Oblast techniky

5

Vynález se týká práškových prostředků obsahujících léčebně použitelné polypeptidy.

Dosavadní stav techniky

10

Polypeptidové prášky obsahující léčebně použitelné polypeptidy a farmaceuticky přijatelné nosiče nebo ředidla mohou být připraveny pro aplikaci inhalací nebo jinak. Inhalovatelné polypeptidové práškové prostředky byly popsány ve WO95/00 127 a WO95/00 128.

15

Ředidla jsou obvyklá ve farmaceutických prostředcích, zejména v prostředcích pro inhalaci. Používají se ke stabilizaci různých léčiv během výroby a skladování a k adjustaci množství prášku při vytváření dávkovacích jednotek - obvykle jsou práškové inhalátory schopné dodávat léčivou látku s dobrou přesností dávky pouze pro určité velikosti dávek, zatímco různá léčiva mají rozdílnou sílu a musí být proto aplikována v různých množstvích. Protože tato množství

20

jsou často příliš malá na to, aby byla zajištěna řádná přesnost dávky, přidávají se ředidla pro dosažení žádané velikosti dávek.

Dříve byla používána jako ředidla v práškových polypeptidových prostředcích redukující cukry jako laktóza a glukóza. Tyto však mají tendenci reagovat s polypeptidy a jsou proto nevyhovující.

25

Ve WO95/00 127 a WO95/00 128, týkajících se peptidových prášků pro inhalaci, je uvedeno, že neredukující cukry jako rafinóza, melezitóza, laktitol, maltitol, trehalóza, sacharóza, mannitol a škrob by mohly být výhodnými přísadami pro polypeptidové prášky.

30

Nyní bylo zjištěno, že melezitóza je výjimečně dobré ředidlo ve srovnání s jinými možnými ředidly na bázi neredukujících cukrů pro polypeptidové práškové prostředky, protože poskytuje neočekávaně vysoký podíl respirovatelného podílu prášku, když je inhalován.

35

Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu je tedy práškový prostředek pro aplikaci léčebně použitelných (léčivých) polypeptidů inhalací, obsahující léčebně použitelný polypeptid s melezitózou jako ředidlem.

40

Melezitózou může být například α -D-melezitóza, β -D-glukopyranosid, β -D-melezitóza nebo isomelezitóza. Melezitóza může být například ve formě mohohydrátu nebo dihydrátu.

45

Bylo zjištěno, že práškový prostředek podle vynálezu je velmi účinný při orální inhalaci, protože poskytuje vyšší podíl částic, které lze vdechovat, ve srovnání s práškovými prostředky s jinými ředidly zde popsanými. V důsledku toho dojde do plic vyšší podíl inhalovaného prášku a vyšší podíl polypeptidu se využije.

Práškový prostředek podle vynálezu je též vhodný pro použití při nasální inhalaci.

50

Práškový prostředek podle vynálezu je vhodný jak pro systémovou, tak pro lokální léčbu. Je-li požadován lokální účinek na dýchací ústrojí, není v práškovém prostředku zapotřebí žádná jiná ingredience. Je-li požadován systémový účinek, měl by do prostředku obvykle být přidán promotor, tj. látka, která zvyšuje absorpci polypeptidu v dýchacím ústrojí. Takové látky jsou obsaženy ve WO95/00 127 a WO95/00 128. V určitých případech jsou malé polypeptidy

55

absorbovány v dýchacím ústrojí bez pomoci promotoru. V těchto případech nemusí být promotor

přidán do prostředků sestávajících z melezitózy a polypeptidu použitelného k léčbě. V různých provedeních je tedy předmětem vynálezu prášek obsahující léčivý polypeptid a melezitózu, prášek obsahující promotor a prášek obsahující léčivý polypeptid a melezitózu, přičemž specificky neobsahuje promotor. Prášek podle vynálezu neobsahující promotor je velmi užitečný (a) je-li požadován systémový účinek menších polypeptidů, které jsou absorbovány v dýchacím ústrojí bez pomoci promotoru. Polypeptidy, které jsou absorbovány v dýchacím ústrojí bez pomoci promotoru, mohou být identifikovány za použití obvyklého buněčného nebo výhodněji zvířecího modelu, v tomto případě srovnáním hladin polypeptidu v plazmě po aplikaci prášků s promotorem a bez promotoru, například pomocí přístroje Wright Dust Feed. Prášek specificky obsahující promotor podle vynálezu je velmi užitečný, je-li požadováno systémové působení polypeptidů, které nejsou absorbovány v dýchacím ústrojí bez pomoci promotoru.

K výhodným promotorům patří mastné kyseliny, které obsahují 8 až 16 atomů uhlíku, a jejich soli, soli žlučových kyselin, fosfolipidy a alkylsacharidy.

Z mastných kyselin obsahujících 8 až 16 atomů uhlíku a jejich soli jsou výhodné soli mastných kyselin obsahujících 8 až 16 atomů uhlíku. Jako příklady solí mastných kyselin je možno jmenovat sodné, draselné a lysinové soli kyseliny kaprylové (obsahující 8 atomů uhlíku), kyseliny kaprinové (obsahující 10 atomů uhlíku), kyseliny laurové (obsahující 12 atomů uhlíku) a kyseliny myristové (obsahující 14 atomů uhlíku). Protože povaha protiiontu nemá specifický význam, je potenciálně použitelná kterákoliv ze solí mastných kyselin. Zvláště výhodnou solí je kaprát sodný.

Vhodnými solemi žlučových kyselin mohou být například soli kyseliny cholové, kyseliny chenodeoxycholové, kyseliny glykocholové, kyseliny taurocholové, kyseliny glykochenodeoxycholové, kyseliny taurochenodeoxycholové, kyseliny deoxycholové, kyseliny glykodeoxycholové, kyseliny taurodeoxycholové, kyseliny lithocholové a kyseliny ursodeoxycholové.

Ze solí žlučových kyselin jsou výhodné soli trihydroxyžlučových kyselin. Výhodnější jsou soli kyseliny cholové, kyseliny glykocholové a kyseliny taurocholové, zejména jejich sodné a draselné soli. Nejvýhodnější solí žlučové kyseliny je taurocholát sodný.

Jako vhodné fosfolipidy je možno jmenovat například fosfolipidy s jediným řetězcem, například lysofosfatidylcholinu, lysofosfatidylglyceroly, lysofosfatidylethanolaminy, lysofosfatidyl- inositolu a lysofosfatidylseriny, nebo fosfolipidy s dvojím řetězcem, například diacyl- fosfatidylcholinu, diacylfosfatidylglyceroly, diacylfosfatidylethanolaminy, diacylfosfatidyl- inositolu a diacylfosfatidylseriny.

Z fosfolipidů se dává přednost diacylfosfatidylglycerinům a diacylfosfatidylcholinům, například dioktanoylfosfatidylglycerolu a dioktanoylfosfatidylcholinu.

Vhodnými alkylsacharidy mohou být například alkylglukosidy nebo alkylmaltosidy, jako je například decylglukosid a dodecylmaltosid.

Nejvýhodnějšími promotory jsou soli žlučových kyselin.

Polypeptid může být libovolný léčebně nebo diagnosticky užitečný peptid nebo protein o malé nebo střední velikosti, tj. asi do molekulové hmotnosti 40 000. Očekává se, že při způsobu podle vynálezu budou nejužitečnější polypeptidy o molekulové hmotnosti do 30 000, jako například polypeptidy o molekulové hmotnosti do 25 000 nebo do 20 000 a zejména do 15 000, do 10 000 nebo do 5000.

Polypeptidem je s výhodou peptidový hormon jako například inzulin, glukagon, C-peptid inzulinu, vasopresin, desmopresin, kortikotropin (ACTH), hormon uvolňující kortikotropin (CRH), hormon uvolňující gonadotropin (GnRH), agonisté a antagonisté hormonu uvolňujícího

gonadotropin, gonadotropin (luteinizační hormon neboli LHRH), kalcitonin, parathyroidní hormon (PTH), bioaktivní fragmenty PTH jako PTH(34) a PTH(38), růstový hormon (GH) (například lidský růstový hormon (hGH)), hormon uvolňující růstový hormon (GHRH), somatostatin, oxytocin, atriální natriuretický faktor (ANF), hormon uvolňující thyrotropin (TRH),
 5 deoxyribonukleasa (DNase), prolaktin a hormon stimulující folikul (FSH) a analogy kteréhokoliv ze shora uvedených polypeptidů.

Jiné polypeptidy přicházející v úvahu zahrnují růstové faktory, interleukiny, polypeptidové
 10 vakcíny, enzymy, endorfiny, glykoproteiny, lipoproteiny a polypeptidy obsažené v krevní koagulační kaskádě.

Výhodným polypeptidem je inzulin.

V práškových prostředcích podle vynálezu může být melezitóza přítomna v množství až 99,9 %
 15 hmotnostních celkové hmotnosti prostředku. Melezitóza může být například přítomna v množství od 20 % do 99,9 %, například od 30 % do 99,9 % nebo od 40 % do 99,9 % nebo od 50 % do 99,9 %, například od 60 % do 99,9 % nebo od 65 % do 99,9 %, jako např. od 65 % do 99 % nebo od 70 % do 99 %, jako například od 80 % do 98 % hmotnostních celkové hmotnosti práškového prostředku.

20 Jako ve všech farmaceutických prostředcích mohou být v prostředcích podle vynálezu obsažené též určité přísady, např. pro regulaci pH, jako organické nebo anorganické soli, pro dodání chuti nebo ke zvýšení stability, jako konzervační přísady, sacharidy, aminokyseliny, peptidy a proteiny.

25 Pokud je práškový prostředek podle vynálezu určen k orální inhalaci, měl by peptid sestávat ze (a) primárních částic o průměru menším než 10 mikrometrů, například mezi 0,01 a 10 mikrometry, s výhodou mezi 0,1 a 6 mikrometry, například mezi 0,01 a 5 mikrometry, nebo (b) aglomerátů těchto částic. S výhodou nejméně 50 % hmotnostních polypeptidu sestává z částic
 30 v požadovaném rozmezí velikosti. Například nejméně 6,0 % hmotnostních, s výhodou nejméně 70 % hmotnostních, výhodněji nejméně 80 % hmotnostních a nejvýhodněji nejméně 90 % hmotnostních polypeptidu sestává z částic ve výše uvedeném požadovaném rozmezí velikosti, je-li požadována orální inhalace.

35 Melezitóza může v prostředku pro orální inhalaci sestávat z částic, které mají průměr menší než asi 10 mikrometrů, takže výsledný prášek jako celek sestává z částic popřípadě aglomerovaných, které mají průměr menší než asi 10 mikrometrů. Nebo může melezitóza z větší části sestávat z mnohem větších částic („hrubých částic“), takže mezi aktivními sloučeninami a melezitózou může být vytvořena „uspořádaná“ směs. V uspořádané směsi, jinak známé jako interaktivní nebo
 40 adhezivní směs, budou částice polypeptidu rozloženy docela stejnoměrně na povrchu hrubé melezitózy. V takovém případě nejsou před vytvořením uspořádané směsi s výhodou aktivní složky ve formě aglomerátů. Hrubé částice mohou mít průměr přes 20 mikrometrů, například přes 60 mikrometrů. Nad těmito hranicemi nemá průměr hrubých částic kritickou důležitost, takže je možno použít podle potřeby různé velikosti částic podle praktických požadavků
 45 příslušného prostředku. Není zapotřebí, aby hrubé částice v uspořádané směsi měly stejnou velikost, ale je výhodné, když hrubé částice mají v uspořádané směsi podobnou velikost. Hrubé částice mají s výhodou průměr 60 až 800 mikrometrů.

50 Velikost částic je méně důležitá při nasální inhalaci, i když malé částice jsou žádoucí. Při nasální inhalaci by se normálně nepoužila uspořádaná směs.

Užitečným mechanismem pro aplikaci prášku do dýchacích cest pacienta je přenosné inhalační
 55 zařízení vhodné pro inhalaci suchého prášku. Na trhu je mnoho takových zařízení, speciálně sestrojených pro aplikaci antiastmatických nebo protizánětlivých prostředků do dýchacích cest.

Popsaný práškový prostředek může být vyroben různými cestami za použití obvyklých technik. Částice v požadovaném rozmezí velikosti je možno získat libovolnou známou metodou, například lyofilizací nebo kontrolovanými krystalizačními metodami, například krystalizací za použití superkritických tekutin nebo mikronizačními metodami. Je možno například smíchat za sucha práškový polypeptid a práškovou melezitózu (a popřípadě promotor) a pak tyto látky podrobit dohromady mikromletí. Nebo je možno mikromlít tyto látky odděleně a pak je smísit. Pokud mají sloučeniny, které se mají smíchat, rozdílné fyzikální vlastnosti, jako tvrdost a křehkost, mohou mít různou odolnost vůči mikromletí a mohou vyžadovat různé tlaky na to, aby byly rozdrceny na vhodné velikosti částic. Jsou-li mikromlety společně, může být proto získaná velikost částic jedné z komponent nevyhovující. V takovém případě by bylo výhodné mikromlít různé komponenty odděleně a pak je smíchat.

Není-li požadována uspořádaná směs, je možno též nejdříve rozpustit komponenty ve vhodném rozpouštědle, například ve vodě, aby se dosáhlo mísení na molekulární úrovni. Tento postup také umožňuje upravit hodnotu pH na žádoucí stupeň. Aby se získal prášek, musí se odstranit rozpouštědlo postupem, který zachová biologickou aktivitu peptidu. Vhodnými metodami sušení jsou sušení na vzduchu, sušení rozprašováním a lyofilizace. Teploty nad 40 °C by neměly obecně být použity po dobu více než několika minut, protože může nastat určitá degradace polypeptidu. Po vysušení může být pevný materiál popřípadě rozemlet na hrubý prášek a pak popřípadě mikromlet.

Prášek může být popřípadě zpracován ke zlepšení sypkosti, například granulací za sucha, aby se vytvořily sférické aglomeráty s lepšími vlastnostmi pro zacházení s nimi, dříve než je inkorporován do žádaného inhalačního zařízení. V takovém případě by zařízení mělo být zkonstruováno tak, aby byly aglomeráty v podstatě deaglomerovány před opuštěním zařízení tak, že částice vstupující do dýchacího ústrojí pacienta jsou z větší části v požadovaném rozmezí velikosti.

Když je požadována uspořádaná směs, může aktivní sloučenina být zpracována například mikromletím, aby se získaly, je-li to žádoucí, částice v příslušném rozmezí velikosti. Melezitóza může být také zpracována například, aby se získala požadovaná velikost a požadované povrchové vlastnosti, jako například určitý poměr povrchu ke hmotnosti nebo určitá drsnost a aby se zajistily optimální adhezní síly v uspořádané směsi. Takové fyzikální požadavky na uspořádanou směs jsou dobře známy stejně jako různé prostředky k dosažení uspořádané směsi, která splňuje uvedené požadavky, a mohou být stanoveny snadno odborníkem podle daných podmínek.

Prášky podle vynálezu jsou užitečné pro lokální nebo systémovou léčbu nemocí a mohou být aplikovány například cestou horních a dolních cest dýchacích včetně nasální cesty. Předmětem vynálezu je také uvedený prášek pro použití v lékařství a použití tohoto prášku pro výrobu léčiva k léčbě cestou dýchacího ústrojí.

Nemoci, které mohou být léčeny práškem podle vynálezu, jsou kterékoliv z těch, které mohou být léčeny příslušným polypeptidem v každém případě, například prášky obsahující inzulín podle vynálezu mohou být použity například k léčbě diabetu, prostředky obsahující kortikotropin mohou být například použity k léčbě zánětlivých nemocí, prostředky obsahující GnRH mohou být užitečné například pro léčbu mužské neplodnosti. Indikace pro všechny uvedené polypeptidy jsou dobře známy. Prášky podle vynálezu mohou být též použity v profylaxi.

Ačkoliv prášky podle vynálezu jsou zejména určeny pro polypeptidové prášky na inhalaci z inhalačních zařízení pro suchý prášek, mohou být polypeptidové prášky obsaženy také v prostředcích pro jiné formy aplikace, například v injekčních roztocích a aerosolových prostředcích.

Podíl, který může být respirován po orální inhalaci prášků podle vynálezu, může být stanoven metodou popsanou v následujících příkladech.

Určitá provedení vynálezu jsou ilustrována v následujících příkladech, kterými se rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje. Pokud není uvedeno jinak, jsou udávanými procenty procenta hmotnostní.

5

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

10

Inzulin (0,6 g) byl rozpuštěn v destilované vodě (50 ml). Přidalo se ředidlo (14,4 g), rozpustilo se a pH se upravilo na hodnotu 7,4. Získaný pevný koláč se rozdrtil a mikroumlel se v tryskovém mlýnu. Mikroumleté prášky se aglomerovaly a naplnily do inhalátoru pro suchý prášek Turbuhaler^R a vypustila se dávka při rychlosti proudu vzduchu 60 l/minuta za různých podmínek.

15

Vypuštěná dávka se odebrala za použití víceetapového přístroje na sbírání vzorků částic a stanovil se obsah inzulinu v každém stupni tohoto přístroje použitím kapalinové chromatografie s detekcí 235 nm. Výsledky byly následující.

podíl částic o velikosti menší než 6,8 μm , %	30% rel. vlhkost, 60 l/minuta	75% rel. vlhkost, 60 l/minuta	30% rel. vlhkost, 60 l/minuta, vystavení vlivu vlhkosti vzduchu ++
Ředidlo			
myo-inositol	52	18	3
maltitol	66	10	8
mannitol	65	17	9
trehalóza	58	22	17
rafinóza	40	17	
palatinit	30	18	15
stachyóza	52	5	
melezitóza	73	39	32

20

++ prostředek byl vystaven vlivu vlhkosti po dobu tří dnů v otevřených miskách.

25

Je jasně vidět, že melezitóza poskytla ve všech případech nejvyšší podíl částic, které lze respirovat. Kromě toho není respirovatelný podíl závislý na vnějších podmínkách, pokud je melezitóza ředidlem.

Příklad 2

30

Inzulin (12 dílů) byl rozpuštěn v destilované vodě. Přidal se taurocholát sodný (promotor, 4 díly). Byla přidána různá ředidla (84 dílů), rozpuštěna a pH se upravilo na hodnotu 7,4. Roztok se zkoncentroval odpařením vody. Získaný pevný koláč se rozdrtil a mikroumlel v tryskovém mlýnu. Mikroumletý prášek se aglomeroval a naplnil do inhalátoru pro suchý prášek Turbuhaler^R a vypustila se za různých podmínek dávka při rychlosti proudu vzduchu 60 l/minuta.

35

Vypuštěná dávka se odebrala za použití víceetapového přístroje na sbírání vzorků částic, stanovil se obsah inzulinu v každém stupni tohoto přístroje použitím kapalinové chromatografie s detekcí 235 nm. Výsledky byly následující.

podíl částic o velikosti menší než 6,8 μm , %	30% relativní vlhkost, 60 l/minuta	90% relativní vlhkost, 60 l/minuta
melezitóza	65,0	21,7
trehalóza	60,5	6,3
myo-inositol	71,6	10,9
mannitol	79,4	4,4
maltitol	44,7	0,1

Tyto výsledky ukazují, že prostředek s melezitózou je mnohem méně ovlivněn vysokou vlhkostí vzduchu.

5

Příklad 3

10 Mikromleté prostředky, obsahující DNase, povrchově aktivní činidlo (taurocholát sodný nebo dioktanoylfosfatidylglycerol) a melezitózu (poměr DNasa : povrchově aktivní činidlo : melezitóza = 1 : 0,33 : 98,67, celková hmotnost 50 mg), se přidaly k hnacímu plynu 134a nebo k hnacímu plynu 227 (přibližně 10 ml) v lahvi opatřené povlakem z plastické hmoty. Prostředky se míchaly přibližně 10 minut s použitím míchadla ultraturrax.

15 Byly připraveny stejné prostředky, ke kterým bylo přidáno 5 % ethanolu před mícháním po dobu přibližně 10 minut za použití míchadla ultraturrax.

20 Kvalita vytvořených suspenzí byla vyhodnocena ihned a po 20 hodinách. Ve všech případech byly pozorovány dobré suspenze.

25 To ukazuje na to, že prostředky obsahující melezitózu podle vynálezu jsou vhodné k použití v jiných prostředcích nežli v těch, které jsou určeny pro inhalaci suchého prášku, v tomto případě v aerosolových prostředcích.

PATENTOVÉ NÁROKY

30 1. Práškový prostředek pro aplikaci léčivých polypeptidů inhalací, **vyznačující se tím**, že obsahuje léčivý polypeptid s melezitózou jako ředidlem.

2. Práškový prostředek podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že melezitóza je α -D-melezitóza, β -D-glukopyranosid, β -D-melezitóza nebo isomelezitóza.

35 3. Práškový prostředek podle nároku 1 nebo podle nároku 2, **vyznačující se tím**, že melezitóza je ve formě monohydrátu nebo dihydrátu.

40 4. Práškový prostředek podle nároků 1 až 3, **vyznačující se tím**, že obsahuje alespoň jeden promotor, který zvyšuje absorpci léčivého polypeptidu v dolních dýchacích cestách.

45 5. Práškový prostředek podle nároku 4, **vyznačující se tím**, že uvedený promotor či promotory jsou zvoleny z mastných kyselin obsahujících 8 až 16 atomů uhlíku a jejich solí, ze žlučových kyselin, fosfolipidů a alkylsacharidů.

6. Práškový prostředek podle nároku 4, **vyznačující se tím**, že uvedený promotor či promotory jsou zvoleny ze sodných, draselných a lysinových solí kyseliny kaprylové obsahující

8 atomů uhlíku, kyseliny kaprinové obsahující 10 atomů uhlíku, kyseliny laurové obsahující 12 atomů uhlíku a kyseliny myristové obsahující 14 atomů uhlíku.

- 5 7. Práškový prostředek podle nároku 4, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že uvedený promotor či promotory jsou zvoleny ze solí žlučových kyselin zvolených ze solí kyseliny cholové, kyseliny chenodeoxycholové, kyseliny glykocholové, kyseliny taurocholové, kyseliny glykochodeoxycholové, kyseliny taurochenodeoxycholové, kyseliny deoxycholové, kyseliny glykodeoxycholové, kyseliny taurodeoxycholové, kyseliny lithocholové a kyseliny ursodeoxycholové.
- 10 8. Práškový prostředek podle nároku 4, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že uvedený promotor či promotory jsou zvoleny ze solí trihydroxyžlučových kyselin.
- 15 9. Práškový prostředek podle nároku 4, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že uvedený promotor či promotory jsou zvoleny ze solí kyseliny cholové, kyseliny glykocholové a kyseliny taurocholové.
10. Práškový prostředek podle nároku 4, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že uvedený promotor či promotory jsou zvoleny ze sodných a draselných solí kyseliny cholové, kyseliny glykocholové a kyseliny taurocholové.
- 20 11. Práškový prostředek podle nároku 4, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že promotorem je taurocholát sodný.
12. Práškový prostředek podle nároku 4, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že uvedený promotor či promotory jsou zvoleny z fosfolipidů s jediným řetězcem.
- 25 13. Práškový prostředek podle nároku 4, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že uvedený promotor či promotory jsou zvoleny z lysofosfatidylcholinů, lysofosfatidylglycerolů, lysofosfatidylethanolaminů, lysofosfatidylinositolů a lysofosfatidylserinů.
- 30 14. Práškový prostředek podle nároku 4, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že uvedený promotor či promotory jsou zvoleny z fosfolipidů s dvojitým řetězcem.
15. Práškový prostředek podle nároku 4, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že uvedený promotor či promotory jsou zvoleny z diacylfosfatidylcholinů, diacylfosfatidylglycerolů, diacylfosfatidylethanolaminů, diacylfosfatidylinositolů a diacylfosfatidylserinů.
- 35 16. Práškový prostředek podle nároku 4, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že uvedený promotor či promotory jsou zvoleny z dioktanoylfosfatidylglycerolu a dioktanoylfosfatidylcholinu.
- 40 17. Práškový prostředek podle nároku 4, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že uvedený promotor či promotory jsou zvoleny z alkylglukosidů nebo alkylmaltosidů, jako je decylglukosid a dodecylmaltosid.
- 45 18. Práškový prostředek podle nároků 1 až 17, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že polypeptid je zvolen ze skupiny zahrnující inzulin, glukagon, C-peptid inzulínu, vasopresin, desmopresin, kortikotropin, tedy ACTH, hormon uvolňující kortikotropin, tedy CRH, hormon uvolňující gonadotropin, tedy GnRH, agonisty a antagonisty hormonu uvolňujícího gonadotropin, gonadotropin, kalcitonin, parathyroidní hormon, tedy PTH, bioaktivní fragmenty PTH, růstový hormon, tedy GH, hormon uvolňující růstový hormon, tedy GHRH, somatostatin, oxytocin, atriální natriuretický faktor, tedy ANF, hormon uvolňující thyrotropin, tedy TRH, deoxyribonukleasu, tedy DNasu, prolaktin a hormon stimulující folikul, tedy FSH, a jejich analogy.
- 50 19. Práškový prostředek podle nároků 1 až 18, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že polypeptid má molekulovou hmotnost do 40 000.
- 55

20. Práškový prostředek podle nároku 19, **vyznačující se tím**, že polypeptid má molekulovou hmotnost do 30 000.
- 5 21. Práškový prostředek podle nároku 19, **vyznačující se tím**, že polypeptid má molekulovou hmotnost do 25 000.
22. Práškový prostředek podle nároku 19, **vyznačující se tím**, že polypeptid má molekulovou hmotnost do 20 000.
- 10 23. Práškový prostředek podle nároku 19, **vyznačující se tím**, že polypeptid má molekulovou hmotnost do 15 000.
24. Práškový prostředek podle nároku 19, **vyznačující se tím**, že polypeptid má molekulovou hmotnost do 10 000.
- 15 25. Práškový prostředek podle nároku 19, **vyznačující se tím**, že polypeptid má molekulovou hmotnost do 5000.
- 20 26. Práškový prostředek podle nároku 19, **vyznačující se tím**, že polypeptid je inzulin.
27. Práškový prostředek podle nároků 1 až 26, **vyznačující se tím**, že melezitóza je přítomna v množství od 20 % do 99,9 % hmotnostních práškového prostředku.
- 25 28. Práškový prostředek podle nároku 27, **vyznačující se tím**, že melezitóza je přítomna v množství od 30 % do 99,9 % hmotnostních práškového prostředku.
29. Práškový prostředek podle nároku 28, **vyznačující se tím**, že melezitóza je přítomna v množství od 40 % do 99,9 % hmotnostních práškového prostředku.
- 30 30. Práškový prostředek podle nároku 29, **vyznačující se tím**, že melezitóza je přítomna v množství od 50 % do 99,9 % hmotnostních práškového prostředku.
- 35 31. Práškový prostředek podle nároku 30, **vyznačující se tím**, že melezitóza je přítomna v množství od 60 % do 99,9 % hmotnostních práškového prostředku.
32. Práškový prostředek podle nároku 31, **vyznačující se tím**, že melezitóza je přítomna v množství od 65 % do 99,9 % hmotnostních práškového prostředku.
- 40 33. Práškový prostředek podle nároku 32, **vyznačující se tím**, že melezitóza je přítomna v množství od 65 % do 99 % hmotnostních práškového prostředku.
34. Práškový prostředek podle nároku 33, **vyznačující se tím**, že melezitóza je přítomna v množství od 70 % do 99 % hmotnostních práškového prostředku.
- 45 35. Práškový prostředek podle nároku 34, **vyznačující se tím**, že melezitóza je přítomna v množství od 80 % do 98 % hmotnostních práškového prostředku.
- 50 36. Práškový prostředek podle nároků 1 až 35, **vyznačující se tím**, že polypeptid obsahuje (a) primární částice o průměru mezi 0,01 a 10 mikrometry nebo (b) aglomeráty těchto částic.
- 55 37. Práškový prostředek podle nároků 1 až 36, **vyznačující se tím**, že polypeptid obsahuje (a) primární částice o průměru mezi 1 až 6 mikrometry nebo (b) aglomeráty těchto částic.

38. Práškový prostředek podle nároku 36 nebo 37, **vyznačující se tím**, že nejméně 50 % hmotnostních polypeptidu je tvořeno částicemi o průměru definovaném v nároku 36 nebo 37 nebo aglomeráty těchto částic.
- 5 39. Práškový prostředek podle nároku 38, **vyznačující se tím**, že nejméně 60 % hmotnostních polypeptidu je tvořeno částicemi o průměru definovaném v nároku 36 nebo 37 nebo aglomeráty těchto částic.
- 10 40. Práškový prostředek podle nároku 39, **vyznačující se tím**, že nejméně 70 % hmotnostních polypeptidu je tvořeno částicemi o průměru definovaném v nároku 36 nebo 37 nebo aglomeráty těchto částic.
- 15 41. Práškový prostředek podle nároku 40, **vyznačující se tím**, že nejméně 80 % hmotnostních polypeptidu je tvořeno částicemi o průměru definovaném v nároku 36 nebo 37 nebo aglomeráty těchto částic.
- 20 42. Práškový prostředek podle nároku 41, **vyznačující se tím**, že nejméně 90 % hmotnostních polypeptidu je tvořeno částicemi o průměru definovaném v nároku 36 nebo 37 nebo aglomeráty těchto částic.
43. Práškový prostředek podle nároků 1 až 42, **vyznačující se tím**, že melezitóza je tvořena částicemi o průměru menším nežli 10 mikrometrů.
- 25 44. Práškový prostředek podle nároků 1 až 42, **vyznačující se tím**, že melezitóza je tvořena hrubými částicemi o průměru větším nežli 20 mikrometrů.
45. Práškový prostředek podle nároku 44, **vyznačující se tím**, že melezitóza je tvořena hrubými částicemi o průměru 60 až 800 mikrometrů.
- 30 46. Práškový prostředek podle libovolného z nároků 1 až 3, **vyznačující se tím**, že prostředek neobsahuje promotor.
47. Způsob výroby práškového prostředku podle nároků 1 až 43 a 46, **vyznačující se tím**, že se za sucha míchá polypeptid a melezitóza a popřípadě práškové promotory a poté se substance dohromady mikromelou.
- 35 48. Způsob výroby práškového prostředku podle nároků 1 až 43 a 46, **vyznačující se tím**, že se odděleně mikromele polypeptid a melezitóza a popřípadě práškové promotory a mikromleté prášky se smíchají.
- 40 49. Způsob výroby práškového prostředku podle nároků 1 až 43 a 46, **vyznačující se tím**, že se komponenty rozpustí v rozpouštědle, popřípadě se upraví hodnota pH na žádoucí stupeň, rozpouštědlo se odstraní, směs se suší a získaná pevná látka se popřípadě mikromele.
- 45 50. Způsob výroby práškového prostředku podle nároku 44 nebo 45, **vyznačující se tím**, že se za sucha mísí prášková melezitóza a práškový mikromletý polypeptid.
- 50 51. Práškový prostředek podle libovolného z nároků 1 až 46 k léčbě nemocí cestou dýchacího ústrojí.

Konec dokumentu
