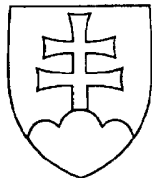


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

- (21) Číslo prihlášky: **1576-99**
(22) Dátum podania prihlášky: **18. 5. 1998**
(24) Dátum nadobudnutia účinkov patentu: **4. 5. 2004**
Vestník ÚPV SR č.: **5/2004**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **9710496.2**
9803990.2
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **21. 5. 1997**
25. 2. 1998
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **GB, GB**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **16. 5. 2000**
Vestník ÚPV SR č.: **05/2000**
(47) Dátum sprístupnenia patentu verejnosti: **3. 5. 2004**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/US98/10155**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO98/52542**

(11) Číslo dokumentu:

283 930

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁷:

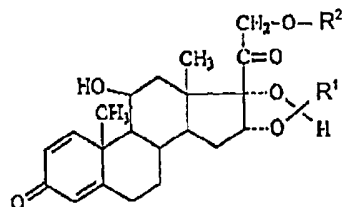
A61K 9/00

A61K 31/48

- (73) Majiteľ: **ALTANA Pharma AG, Konstanz, DE;**
(72) Pôvodca: **Oliver Martin J., Clarendon Park, Leicester, GB;**
Fatania Kanu M., Loughborough, Leicestershire, GB;
Scott John S., Loughborough, Leicestershire, GB;
Muller Helgert, Radolfzell, DE;
(74) Zástupca: **Majlingová Marta, Ing., , Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Farmaceutický aerosólový prostriedok a farmaceutický výrobok s jeho obsahom**

- (57) Anotácia:
Farmaceutický prostriedok zahŕňajúci terapeuticky účinné množstvo zlúčeniny všeobecného vzorca (I), kde R¹ znamená 1-butyl, 2-butyl, cyklohexyl alebo fenyl a R² znamená acetyl alebo izobutanoyl, a propelent vybraný zo skupiny 1,1,1,2-tetrafluóretán, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluórpropán a ich zmesi a etanol v množstve schopnom rozpustiť zlúčeninu všeobecného vzorca (I) a voliteľne povrchovo aktívnu látku.



(I)

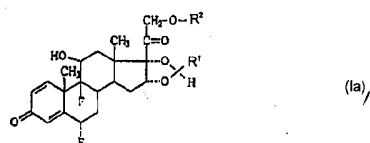
Oblasť techniky

Tento vynález sa týka liečivých aerosólových prostriedkov a najmä liečivých výrobkov obsahujúcich pregna-1,4-dién-3,20-dión-16-17-acetál-21 ester, vhodných na podávanie inhaláciou.

Doterajší stav techniky

GB-2247680 opisuje pregna-1,4-dién-3,20-dión-16,17-acetál-21 estery a ich použitie na liečenie chorôb zápalového charakteru.

Zlúčeniny majú všeobecný vzorec (Ia)



kde R¹ znamená 2-propyl, 1-butyl, 2-butyl, cyklohexyl alebo fenyl a

R² znamená acetyl alebo izobutanoyl.

Ciclesonid je 11β,16α,17,21-tetrahydroxypregna-1,4-dién-3,20-dión, cyklický 16,17-acetál s cyklohexánkarboxaldehyd-21-izobutyrate, vzorca (Ia) bez atómov fluóru, kde R¹ znamená cyklohexyl a R² znamená izobutanoyl. Táto zlúčenina má protiašmatické účinky a farmakokinetické štúdie ukazujú, že je vhodná v inhalačnej forme. Ciclesonid je len mierne absorbovaný pri podávaní orálne a má nízku systémovú aktivitu. Koncentrácia liečiva v pľúcach je vysoká a metabolizmus prostredníctvom pečenej oxidácie je veľmi vysoký, čo spôsobuje krátky polčas rozpadu liečiva v plazme. Systémová aktivita ciclesonidu je trikrát nižšia ako pri budesonide, ale protizápalová aktivita je vyššia.

GB-2247680 opisuje špecifický tlakovaný aerosólový prostriedok na dodanie ciclesonidu pomocou orálnej a nazálnej inhalácie. Tento prostriedok obsahuje ciclesonid ako mikronizovanú suspenziu čiaštičiek, sorbitantrioléatové povrchovo aktívne činidlo a zmes troch CFC propelentov: trichlófluómetán, dichlórtetrafluómetán a dichlórdifluómetán. Pretože CFC propelenty vyvolávajú zníženie stratosférického ozónu, existuje potreba poskytnúť aerosólové prostriedky pre lieky s uplatnením takzvaných „ozónu-priateľských“ propelentov.

Trieda propelentov, o ktorých sa domnievame, že majú minimálne účinky, ktoré ochudobňujú ozón v porovnaní s bežnými chlórfluóralkánmi, zahrnujúcimi fluorované uhlíkové a mnoho liečivých aerosólových prostriedkov používajúcich takéto propelentové systémy, sú uverejnené napríklad v EP 0372777, W091/04011, W091/11173, W091/11495, W091/14422, W093/11743 a EP-0553298. Tieto prihlášky sa všetky týkajú prípravy tlakovaných aerosólov na podávanie liečiv a snažia sa prekonať problémy spojené s používaním tejto novej triedy propelentov, obzvlášť problémy stability spojené s pripravenými farmaceutickými formami. Prihlášky ponúkajú, napríklad, pridanie jedného alebo viacerých adjuvantov ako sú alkoholy, alkyly, dimetyléter, povrchovo aktívne látky (zahrnujúce fluorované a nefluorované povrchovo aktívne látky, karboxylové kyseliny, polyetoxyláty atď.).

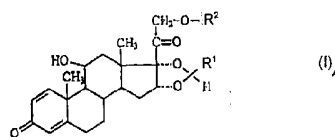
Navzdory rôznym prístupom použitým pri formulovaní liečiv na aerosólovú inhaláciu, stále ešte existuje veľa vážnych ťažkostí a neistôt, na ktoré sa často naráža pri pokusoch vyvinúť fyzikálne aj chemicky stabilný prostriedok

bez CFC, ktorý spoľahlivo dodá presnú dávku liečiva, ktorá má potrebnú veľkosť častíc. Obzvlášť existuje potreba výroby liečivého aerosólového výrobku bez CFC obsahujúceho ciclesonid (alebo podobných molekúl), ktorý je chemicky aj fyzikálne stabilný a je vhodný na dodanie do dýchacej sústavy pacienta.

Teraz bolo prekvapujúco zistené, že oproti výrobe ciclesonidu ako suspenzie podľa doterajšieho stavu techniky, ciclesonid môže byť veľmi výhodne pripravený ako fyzikálne a chemicky stabilný roztok v prostriedkoch zahrnujúcich fluorované uhlíkové propelenty.

Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu je farmaceutický prostriedok obsahujúci terapeuticky účinné množstvo zlúčeniny vzorca (I)



kde

R¹ znamená 1-butyl, 2-butyl, cyklohexyl alebo fenyl,

R² znamená acetyl alebo izobutanoyl a

fluorovaný uhlíkový propelent, výhodne propelent vybraný zo skupiny: 1,1,1,2-tetrafluóretán, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluórpropán a ich zmesi a spolu rozpúšťadlo, výhodne etanol v množstve schopnom rozpustiť zlúčeninu všeobecného vzorca (I) a voliteľne povrchovo aktívnu látku.

Zlúčeninou všeobecného vzorca (I) je výhodne ciclesonid, ktorý je všeobecne prítomný v množstve v koncentrácii od 1 do 8 mg/ml, výhodne od 1 do 5 mg/ml.

Farmaceutický prostriedok všeobecne obsahuje od 3 do 25 %, výhodne od 5 do 20 %, ešte výhodnejšie od 7 do 12 % hmotnostných etanolu.

Propelent výhodne zahŕňa fluóralkán, najmä Propellent 134a, Propellent 227 alebo ich zmes, všeobecne v množstve približne 50:50 hmotnostne. Najvýhodnejším propelentom je Propellent 134a.

Farmaceutický prostriedok môže obsahovať povrchovo aktívne látky, ale výhodne je bez nich. Farmaceutické prostriedky sú výhodne bez iných excipientov.

Výhodný farmaceutický prostriedok pozostáva z 1 až 5 mg/ml ciclesonidu, 8 % hmotnostných etanolu a Propellentu 134a.

Farmaceutické prostriedky môžu byť pripravené pridaním požadovaného množstva liečiva do aerosólovej nádoby, uzavretím viečka na nádobke a zavedením predzmiešanej zmesi propellentu a etanolu cez viečko. Nádobka sa umiestni do ultrasonického kúpeľa, aby sa zabezpečilo rozpustenie liečiva.

Farmaceutický prostriedok môže byť eventuálne pripravený pripravením liečiva koncentrovaného s etanolom a pridaním tohto koncentráту do predchladeného propellentu v dávkovej nádobe. Výsledný farmaceutický prostriedok je plnený do nádobiek.

Farmaceutický prostriedok môže byť plnený do plastových, kovových alebo sklenených nádobiek. Vhodné plastové materiály pozostávajú z polyetylentereftalátu; výhodným kovom je hliník.

Nádoby sú opatrené dávkovacím ventilom, napríklad dávkovaním 50 μl pri každom stlačení.

Podľa výhodného uskutočnenia vynálezu dávkovací ventil pozostáva z:

ochranného krúžku, ktorý má obrubu a obrubové tesnenie na spojenie s aerosólovou nádobkou a otvor;

dávkovacieho zásobníka, ktorý má steny vymedzujúce exteriér, vnútornú dávkovaciu dutinu, vstupný otvor, vstupný koniec a výstupný koniec;

podlhovastej stopky ventilu, ktorá má čerpací kanál, čerpací koniec, vyprázdňovací koniec a vyprázdňovací otvor;

pričom výstupný koniec dávkovacieho zásobníka je v tesniacom spojení s ochranným krúžkom, vyprázdňovací koniec stopky ventilu prechádza otvorom v ochrannom krúžku a výstupným koncom dávkovacieho zásobníka a je v kĺzavom tesniacom spojení s ochranným krúžkom;

pričom čerpací koniec stopky ventilu prechádza cez vstupný otvor dávkovacieho zásobníka a je s ním v kĺzavom spojení, a fľašový vyprázdňovač obkolesuje dávkovací zásobník a čerpací koniec podlhovastej stopky ventilu, a definuje prechod medzi dávkovacím zásobníkom a fľašovým vyprázdňovačom, čím umožňuje styk medzi vstupným otvorom dávkovacieho zásobníka a aerosólovou nádobkou;

pričom ventilová stopka je pohyblivá medzi natihnutou zavretou polohou, pričom čerpací kanál ventilovej stopky umožňuje otvorený styk cez vstupný otvor, medzi interiérom a exteriérom dávkovacej dutiny, a pričom výstupný koniec dávkovacieho zásobníka je zavretý, a stlačenou otvorenou polohou, pričom vstupný otvor dávkovacieho zásobníka je v tesniacom spojení s čerpacím koncom ventilovej stopky a vyprázdňovací otvor umožňuje otvorený styk medzi interiérom a exteriérom dávkovacej dutiny.

Výhodný ventil je k dispozícii pod obchodných názvom SPRAYMISER.

Vynález bude teraz opísaný vzhľadom na obrázky.

Prehľad obrázkov na výkresoch

Obrázok 1 znázorňuje prierez dávkovacím ventilom vhodným na použitie vo vynáleze.

Obrázok 2 znázorňuje pozdĺžny rez adaptérom na prispôsobenie sa aerosólovej nádobke vybavenej dávkovacím ventilom podľa vynálezu.

Obrázok 3 znázorňuje pohľad spredu na adaptér znázornený na obrázku 2 a obrázok 4 znázorňuje detailný rez plochou X znázornenou na obrázku 2.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Ventil znázornený na obrázku 1 zahŕňa ochranný krúžok 2 a pridružené obrubové tesnenie 4 na spojenie s aerosólovou nádobkou. Obrubové tesnenie 4 môže obyčajne pozostávať z etylénbutylénového kopolyméru napríklad kopolyméru obchodne k dispozícii od Union Carbide pod obchodným názvom FLEXOMER GERS 1085NT.

Dávkovací zásobník 6 má steny, ktoré definujú dávkovaciu dutinu 8, ktorá má vstupný koniec spojený s nádobkovým tesnením 10 a výstupný koniec spojený s diafragmou 12. Podlhovastá stopka ventilu 14, ktorá má čerpací kanál 16, vyprázdňovací koniec 18 a vyprázdňovací otvor 20 prechádza cez ochranný krúžok a dávkovaciu dutinu za vytvorenia spojenia s diafragmou a nádobkovým tesnením.

Nádobkové tesnenie a diafragma môžu obyčajne pozostávať z butadiénakrylonitrilového kopolyméru, napríklad Typu DB-218 obchodne k dispozícii od American Gasket & Rubber Company.

Fľašový vyprázdňovač 22 obkolesuje dávkovací zásobník 6 a stopku ventilu a kapilárny kanál 24 je definova-

ný medzi dávkovacím zásobníkom a fľašovým vyprázdňovačom, aby umožnil prechod aerosólového farmaceutického prostriedku z aerosólovej nádoby do vstupného konca dávkovacej dutiny.

Ventilová stopka 14 je pohyblivá medzi natihnutou zavretou polohou, pričom čerpací kanál 16 ventilovej stopky umožňuje otvorený styk cez vstupný koniec, medzi interiérom a exteriérom dávkovacej dutiny, a výstupný koniec dávkovacieho zásobníka je uzavretý, a stlačenou otvorenou polohou, pričom vstupný koniec dávkovacieho zásobníka je v tesniacom spojení s čerpacím koncom ventilovej stopky a vyprázdňovací otvor ventilovej stopky umožňuje otvorený styk s interiérom a exteriérom dávkovacej dutiny. Ventilová stopka 14 je predpätá do natihnutej zavretej polohy pomocou pružiny 15.

Obrázky 2 až 4 znázorňujú adaptér na vdýchnutie pri stlačení (press-and-breathe) na aerosólovú nádobku vybavený dávkovacím ventilom vhodným na použitie podľa vynálezu. Adaptér zahŕňa časť tela 30 a nátrubok 32. Vnútri časti tela 30 je umiestnených veľa rebier 34 s cieľom lokalizovať a držať aerosólovú nádobu (neznázornená) v správnej polohe. Dávkovací koniec podlhovastej stopky dávkovacieho ventilu je umiestnený vnútri nadstavca 36. Adaptér je vyrobený z polypropylénu alebo polyetylénu s vysokou hustotou. Na zaistenie dobrého tesnenia medzi ventilovou stopkou 14 a centrálnym otvorom 38 je výhodné použiť polyetylén s vysokou hustotou.

Ako je znázornené na obrázku 4, nadstavec 36 zahŕňa centrálny otvor 38, ktorý má lievikovito rozšírený otvor 40, aby sa prispôbil ventilovej stopke. Ventilová stopka sa vloží, až kým neprilieha k výbežku 42. Pri použití si pacient vloží nátrubok do úst a stlačí dno aerosólovej nádoby počas inhalovania. Relatívny posun medzi podlhovastou stopkou ventilu a dávkovacím zásobníkom spôsobuje, že vyprázdňovací otvor vstupuje do dávkovacieho zásobníka a jeho obsah je dávkovaný pod tlakom cez vyprázdňovací koniec ventilovej stopky, aby vstúpil do dutiny 44 v nadstavci 36 a vystúpil cez otvor 46. Kužel kvapôčok veľkosti vhodnej na vdýchnutie je smerovaný z otvoru 46 do nátrubku 32 na inhaláciu pacienta.

Bolo zistené, že veľkosť otvoru 46 môže mať veľký vplyv na vdýchnuteľné čiastočky farmaceutického prostriedku dávkovaného z nátrubku adaptéra. Obe, dĺžka dýzy „l“ a priemer „d“ otvoru 46 ovplyvňujú dodanie farmaceutického prostriedku do pľúc. Toto je často stanovené „*in vitro*“ testom s použitím Andersenovho kaskádového impektora, ako je opísané v US Pharmacopoeia. Andersenova vdýchnuteľná dávka je definovaná ako hmotnosť liečiva dodaného na platne 3 až 7 a filter impektora z jedného stlačenia inhalátora. Optimálne rozmery sú tiež závislé od dávkovaného farmaceutického prostriedku. Vo všeobecnosti, dávka liečiva sa zvyšuje so zvyšovaním priemeru otvoru „d“ a so zvyšovaním dĺžky dýzy „l“. Andersenova vdýchnuteľná dávka sa zvyšuje so znižovaním priemeru otvoru „d“.

Výber vhodných rozmerov otvoru nadstavca umožňuje dosiahnutie Andersenovej vdýchnuteľnej dávky, ktorá je väčšia ako 120 mikrogramov pri podaní 200 mikrogramov ciclesonidu s použitím jedného stlačenia ventilu, bez významného zníženia dávkovaného liečiva. Pacient teda pociťuje výhody z vyššieho ako bežného podielu dávkovaného liečiva, ktoré sa dostane do pľúc bez nadmerného usadzovania sa liečiva v akčnom člene alebo bez toho, aby produkt nebol schopný splňať regulačné podmienky.

Pre farmaceutické prostriedky obsahujúce od 5 do 10 % hmotnostných etanolu, výhodne 8 % hmotnostných etanolu bolo zistené, že dobré vdýchnuteľné dávky sú dosiahnuteľné

priemerom otvoru „d“ v rozmedzí od 0,20 do 0,30 mm, výhodne okolo 0,28 mm a dĺžkou dýzy „l“ v rozmedzí od 0,30 do 0,60 mm, výhodne 0,50 mm.

Vynález bude ďalej opísaný nasledujúcimi príkladmi.

V každom príklade je podiel v percentách etanolu v etanol/propelentovej zmesi označený v zátvorkách.

Príklad 1

	mg/ml
ciclesonid	1,000
etanol (5 %)	67,800
P227	1287,200
	1356,000

Príklad 2

	mg/ml
ciclesonid	5,000
etanol (5 %)	67,800
P227	1283,200
	1356,000

Príklad 3

	mg/ml
ciclesonid	1,000
etanol (20 %)	244,800
P227	978,200
	1224,000

Príklad 4

	mg/ml
ciclesonid	5,000
etanol (20 %)	244,800
P227	974,200
	1224,000

Príklad 5

	mg/ml
ciclesonid	1,000
etanol (7 %)	82,740
P134a	1098,260
	1182,000

Príklad 6

	mg/ml
ciclesonid	5,000
etanol (7 %)	82,740
P134a	1094,260
	1182,000

Príklad 7

	mg/ml
ciclesonid	1,000
etanol (20 %)	220,800
P134a	882,200
	1104,000

Príklad 8

	mg/ml
ciclesonid	5,000
etanol (8 %)	220,800
P134a	878,200
	1104,000

Príklad 9

	mg/ml
ciclesonid	1,000
etanol (8 %)	102,160
P227	586,920
P134a	586,920
	1127,000

Príklad 10

	mg/ml
ciclesonid	5,000
etanol (8 %)	102,160
P227	584,920
P134a	584,920
	1127,920

Príklad 11

	mg/ml
ciclesonid	1,000
etanol (12 %)	126,500
P227	568,750
P134a	568,750
	1265,000

Príklad 12

	mg/ml
ciclesonid	5,000
etanol (120i)	126,500
P227	566,750
P134a	566,750
	1151,000

Príklad 13

	mg/ml
ciclesonid	1,000
etanol	94,800
P134a	1090,200
	1186,000

Príklad 14

	mg/ml
ciclesonid	2,000
etanol	94,7200
P134a	1089,280
	1186,000

Príklad 15

	mg/ml
ciclesonid	4,000
etanol	94,5600
P134a	1087,440
	1186,000

Príklad 16

	mg/ml
ciclesonid	4,000
kyselina olejová	0,237
etanol	94,541
P134a	1087,222
	1186,000

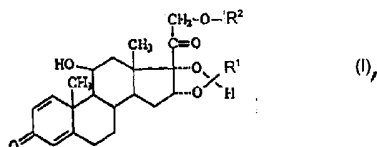
Všetky farmaceutické prostriedky z príkladov 1 až 15 boli číre, bezfarebné roztoky, v ktorých bol ciclesonid úplne rozpustený.

Príklady 13 až 15 boli predmetom skúšok stability počas niekoľkých mesiacov a bolo dokázané, že sú fyzikálne a chemicky stabilné.

Napriek tomu, že vynález bol opísaný vo výhodných uskutočneniach farmaceutických prostriedkov a prísad, rozumie sa, že tieto nie sú obmedzujúce. Naopak, odborník v danej oblasti techniky ľahko určí voliteľné prísady, ako sú napríklad aromatické látky, konzervačné prísady, prídavné účinné prísady a podobne, pokiaľ patria do rozsahu vynálezu.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Farmaceutický aerosólový prostriedok, **v y z n a - č u j ú c i s a t ý m**, že zahrnuje terapeuticky účinné množstvo zlúčeniny všeobecného vzorca (I)



kde:

R¹ znamená 1-butyl, 2-butyl, cyklohexyl alebo fenyl,
R² znamená acetyl alebo izobutanoyl a
propelent vybraný zo skupiny 1,1,1,2-tetrafluóretán, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluóropán a ich zmesi a etanol v množstve schopnom rozpustiť zlúčeninu všeobecného vzorca (I).
2. Farmaceutický aerosólový prostriedok podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že obsahuje povrchovo aktívne látky.

3. Farmaceutický aerosólový prostriedok podľa nároku 1 alebo 2, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že zlúčeninou všeobecného vzorca (I) je ciclesonid.

4. Farmaceutický aerosólový prostriedok podľa nároku 1 alebo 2, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že obsahuje od 3 do 25 % hmotnostných etanolu.

5. Farmaceutický aerosólový prostriedok podľa nároku 4, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že obsahuje od 5 do 25 % hmotnostných etanolu.

6. Farmaceutický aerosólový prostriedok podľa nároku 5, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že obsahuje 7 až 12 % hmotnostných etanolu.

7. Farmaceutický aerosólový prostriedok podľa nároku 6, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že obsahuje 8 % hmotnostných etanolu.

8. Farmaceutický aerosólový prostriedok podľa nároku 3, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že obsahuje od 1 do 8 mg/ml ciclesonidu.

9. Farmaceutický aerosólový prostriedok podľa nároku 1 alebo 2, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že propelentom je 1,1,1,2-tetrafluóretán.

10. Farmaceutický aerosólový prostriedok podľa nároku 1 alebo 2, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že propelentom je 1,1,1,2,3,3,3-heptafluóropán.

11. Farmaceutický aerosólový prostriedok podľa nároku 9, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že pozostáva z ciclesonidu v koncentrácii 1 až 5 mg/ml v zmesi etanolu a 1,1,1,2-tetrafluóretánu v hmotnostnom pomere 8 : 92.

12. Farmaceutický výrobok, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že pozostáva z aerosólovej nádoby vybave-

nej ventilom a farmaceutického prostriedku podľa nároku 1 alebo 2.

13. Farmaceutický výrobok podľa nároku 12, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že ventilom je dávkovací ventil.

14. Farmaceutický výrobok podľa nároku 13, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že dávkovací ventil pozostáva z:

ochranného krúžku, ktorý má obrubu a obrubové tesnenie na spojenie s aerosólovou nádobkou a otvor;

dávkovacieho zásobníka, ktorý má steny vymedzujúce exteriér, vnútornú dávkovaciu dutinu, vstupný otvor, vstupný koniec a výstupný koniec;

podlhovastej stopky ventilu, ktorá má čerpací kanál, čerpací koniec, vyprázdňovací koniec a vyprázdňovací otvor;

pričom výstupný koniec dávkovacieho zásobníka je v tesniacom spojení s ochranným krúžkom, vyprázdňovací koniec stopky ventilu prechádza otvorom v ochrannom krúžku a výstupným koncom dávkovacieho zásobníka a je v klzavom tesniacom spojení s ochranným krúžkom;

pričom čerpací koniec stopky ventilu prechádza cez vstupný otvor dávkovacieho zásobníka a je s ním v klzavom spojení, a fľašový vyprázdňovač obkolesuje dávkovací zásobník a čerpací koniec podlhovastej stopky ventilu, a definuje prechod medzi dávkovacím zásobníkom a fľašovým vyprázdňovačom, čím umožňuje styk medzi vstupným otvorom dávkovacieho zásobníka a aerosólovou nádobkou;

pričom ventilová stopka je pohyblivá medzi natiahnutou zavretou polohou, pričom čerpací kanál ventilovej stopky umožňuje otvorený styk cez vstupný otvor, medzi interiérom a exteriérom dávkovacej dutiny, a pričom výstupný koniec dávkovacieho zásobníka je zavretý, a stlačnou otvorenou polohou, pričom vstupný otvor dávkovacieho zásobníka je v tesniacom spojení s čerpacím koncom ventilovej stopky a vyprázdňovací otvor umožňuje otvorený styk medzi interiérom a exteriérom dávkovacej dutiny.

15. Farmaceutický výrobok podľa nároku 14, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že zahŕňa adaptér, ktorý má telo na pripojenie k aerosólovej nádobke, nadstavec na prispôsobenie sa vyprázdňovaciemu koncu stopky ventilu a nátrubok.

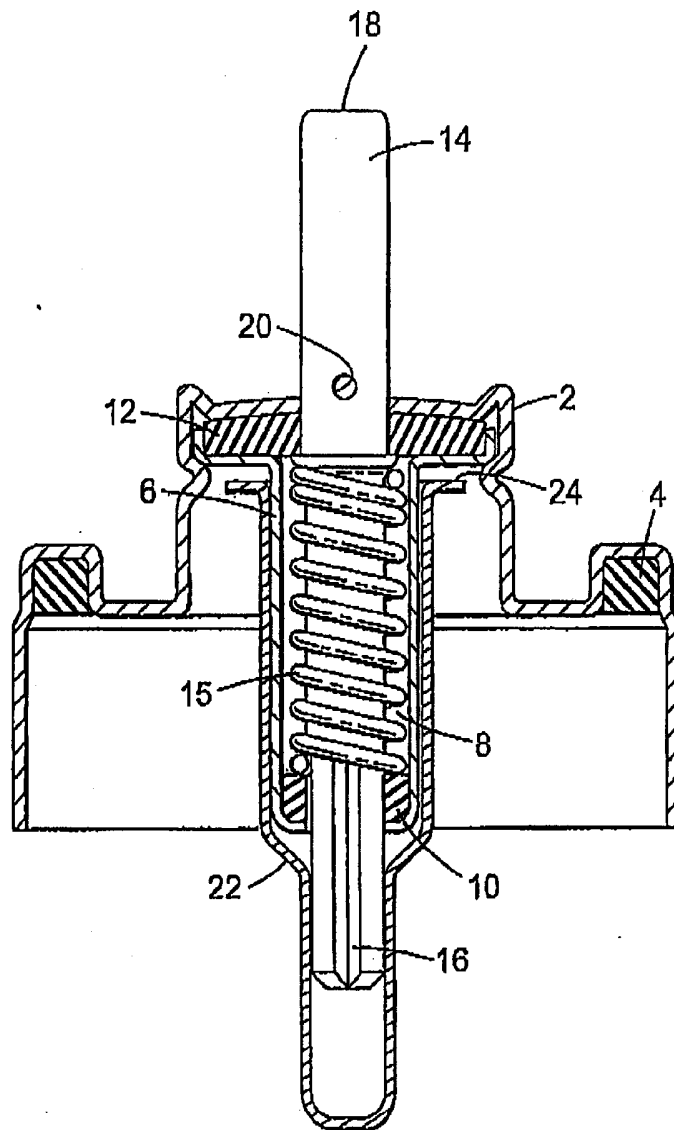
16. Farmaceutický výrobok podľa nároku 15, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že nadstavec má výstupný otvor namierený oproti nátrubku a výstupný otvor má priemer v rozpätí od 0,20 do 0,33 mm.

17. Farmaceutický výrobok podľa nároku 16, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že výstupný otvor má priemer približne 0,28 mm.

18. Farmaceutický výrobok podľa nároku 17, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že výstupný otvor má dĺžku dýzy v rozpätí od 0,30 do 0,60 mm.

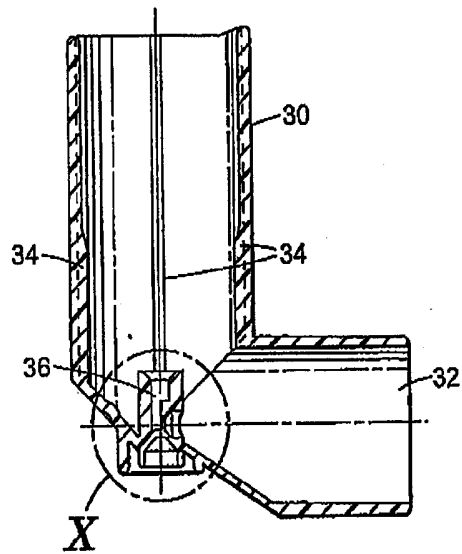
19. Farmaceutický výrobok podľa nároku 18, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že výstupný otvor má dĺžku dýzy 0,50 mm.

1/2

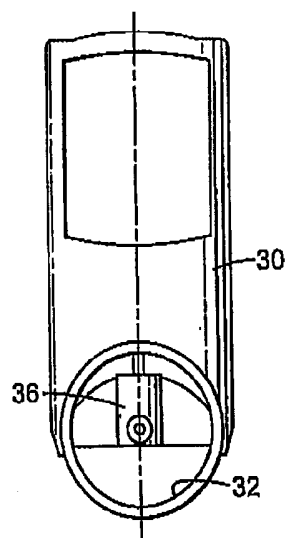


Obr. 1

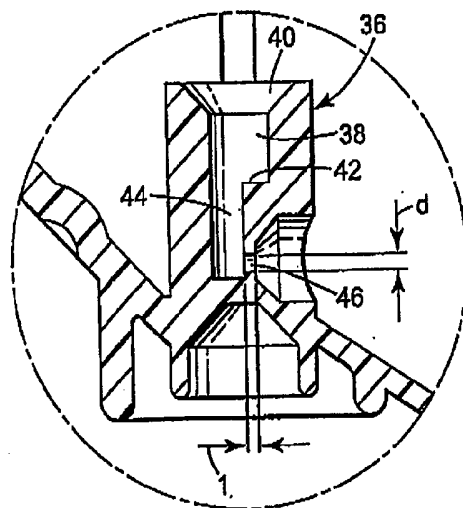
2/2



Obr. 2



Obr. 3



Obr. 4

Koniec dokumentu