

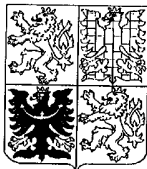
PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2000 - 4793

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **18.06.1999**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **19.06.1998**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1998/099779**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **16.05.2001**
(Věstník č. 5/2001)

(86) PCT číslo: **PCT/US99/13863**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/65460**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 9/72

A 61 K 9/12

(71) Přihlašovatel:

BAKER NORTON PHARMACEUTICALS, INC.,
Miami, FL, US;

(72) Původce:

Blondino Frank E., Plantation, FL, US;
Brucato Michael, Miami Shores, FL, US;
Buenafe Maria W., Miami Beach, FL, US;

(74) Zástupce:

Všetečka Miloš JUDr., Hálkova 2, Praha 2, 12000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Tlakové inhalátory s odměřenými dávkami a
farmaceutické aerosolové přípravky**

(57) Anotace:

Řešení poskytuje tlakový inhalátor s odměřenými dávkami, který obsahuje stálý přípravek léčiva působícího jako β -agonista ve formě roztoku nebo suspenze. Dále poskytuje aerosolový přípravek vhodný pro léčení formou inhalace, který obsahuje β -agonistu v roztoku nebo suspenzi.

CZ 2000 - 4793 A3

Tlakové inhalátory s odměřenými dávkami a farmaceutické aerosolové přípravky

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká tlakových inhalátorů s odměřenými dávkami a aerosolových přípravků vhodných pro léčení inhalováním.

Dosavadní stav techniky

Vzhledem k požadavkům ochrany životního prostředí, byly propelenty (hnací plyny) přípravků v aerosolových baleních pro lékařské použití založené na chlorovaných uhlovodících a chlorofluorovaných uhlovodících již většinou nahrazeny hydrofluoroalkany jako je např. 1,1,1,2-tetrafluorethan (HFA-134a) a nebo 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropan (HFA-227ea), o kterých bylo zjištěno, že jsou bezpečně použitelné pro tlakové inhalátory s odměřenými dávkami.

Takové aerosolové farmaceutické přípravky jsou obecně typu roztoku nebo suspenze. Každý takový přípravek je složen přinejmenším z léčiva a propelentu. Některé přípravky obsahují ještě další jedno nebo více adjuvans se zvláštním účelem, jako je např. další rozpouštědlo, tj. kosolvent, nebo surfaktant, tj. povrchově aktivní činidlo (viz EP 0 372 777). Konvenční aerosolové přípravky založené na roztoku (roztokové přípravky) obsahují v nízké koncentraci kosolvent, který je více polární než propelent. Konvenční aerosolové přípravky založené na suspenzi (suspenzní přípravky) obsahují surfaktant, spíše než kosolvent, podle teorie, že surfaktant zabrání shlukování částic a jejich adhezi na stěny tlakové nádoby, a současně

bude působit jako lubrikant (mazací činidlo) pro ventil rozprašovače (aktuátoru) (viz US 3 014 844).

Jako kosolvent byl často užit ethanol. Avšak z dosavadních poznatků (viz např. EP 0 616 525) vyplynulo, že v roztokových aerosolových přípravcích β -agonistů nebyl užit ethanol v koncentraci vyšší než 5 %. Historicky, koncentrace ethanolu vyšší než 5 % byly použity pouze pro přípravky založené na steroidech s hydrofluoroalkanovými propelenty.

Léčivo působící jako β -agonista (dále zkráceně označované jen β -agonista), formoterol (v Evropě známé jako eformoterol) a jeho deriváty, lze obtížně formulovat do klasických aerosolových přípravků. Ukázalo se, že takové přípravky mají krátkou dobu skladovatelnosti a vyžadují skladování za nízké teploty (v lednici). Avšak na druhé straně chlazení je nežádoucí, neboť mnozí pacienti musí nosit zásobní nádobku s aerosolem při sobě. Z toho vyplývá nutná potřeba aerosolových přípravků β -agonistů jako je formoterol a jeho deriváty, které jsou chemicky a fyzikálně stálé při skladování při běžné teplotě místnosti a běžné vlhkosti.

Podstata vynálezu

Předmětem předkládaného vynálezu je poskytnout tlakový inhalátor s odměřenými dávkami, který obsahuje stálý přípravek β -agonisty, který nevyžaduje skladování v lednici.

Dalším cílem je poskytnout stálý přípravek formulovaný z léčiva působícího jako β -agonista (β -agonisty), a sice k užití v lékové formě aerosolového přípravku v tlakové nádobce (spreje), který nevyžaduje chlazení při skladování.

Cíle výše uvedené byly překvapivě splněny v předkládaném vynálezu. Vynález poskytuje nový tlakový inhalátor obsahující

nádobku vybavenou dávkovacím rozprašovacím ventilem, která obsahuje náplň - aerosolový přípravek, formulovaný z kompozice obsahující:

- β -agonistu,
- alespoň jeden fluoroalkanový propelent a
- více než 5 % (hmot.), z celkové hmotnosti aerosolového přípravku, rozpouštědla, které je schopné solubilizovat nebo rozpustit β -agonistu.

Vynález dále poskytuje nový tlakový inhalátor s odměřenými dávkami, obsahující zásobníkovou nádobku vybavenou dávkovacím ventilem, která obsahuje stlačený aerosolový přípravek formulovaný z kompozice obsahující:

- částice β -agonisty,
- alespoň jeden fluoroalkanový propelent a
- surfaktant, který je schopný vytvořit suspenzi z částic β -agonisty.

Vynález také poskytuje nový aerosolový přípravek pro použití v tlakové aerosolové nádobce, přičemž aerosolový přípravek je formulován z kompozice obsahující

- částice β -agonisty,
- alespoň jeden fluoroalkanový propelent a
- více než 5 % (hmot.), vzhledem k celkové hmotnosti aerosolového přípravku, rozpouštědla, které je schopné solubilizovat nebo rozpustit β -agonistu.

Vynález dále také poskytuje nový aerosolový přípravek pro použití v tlakové aerosolové nádobce, přičemž aerosolový přípravek je formulován z kompozice obsahující

- částice β -agonisty,
- alespoň jeden fluoroalkanový propelent a
- surfaktant, který je schopný vytvořit suspenzi z částic β -agonisty.

Aerosolové přípravky podle vynálezu jsou překvapivě stále

v podmínkách teploty do 40 °C a relativní vlhkosti 75 % přinejmenším po dobu 4 týdnů.

Popis obrázků

Obr. 1 ilustruje chromatogram formoterolfumarátu, který byl formulován jako suspenze.

Obr. 2 ilustruje chromatogram formoterolfumarátu po skladování 28 dnů při teplotě 40 °C a relativní vzdušné vlhkosti 75 %.

Překvapivě bylo zjištěno, že stabilita roztokových aerosolových přípravků β -agonisty může být významně zlepšena použitím více než 5 % (hmot.) rozpouštědla, které je schopné solubilizovat nebo rozpustit β -agonistu. β -agonista, tj. léčivo působící jako β -agonista, je jakákoliv forma vhodná pro aplikaci do plic nebo nosní dutiny člověka, např. bazická nebo slabě kyselá forma. V popisu předkládaného vynálezu je jako příklad β -agonisty užit formoterol. Termínem "formoterol" je tedy v předkládaném popisu míněna bazická nebo slabě kyselá forma formoterolu, pokud není výslovně uvedeno jinak. Výhodnou slabě kyselou formou formoterolu je formoterolfumarát.

Množství β -agonisty použité v aerosolovém přípravku podle vynálezu závisí na druhu vybraného léčiva. Pro formoterolfumarát je koncentrace obvykle méně než 1% (hmot.), výhodně 0,01% až 0,02% (hmot.) vzhledem k celkové hmotnosti aerosolového přípravku (tj. náplně tlakovky).

Jakékoliv rozpouštědlo schopné solubilizovat nebo rozpustit vybraného β -agonistu je možné užit v předkládaném vynálezu. K příkladům vhodných rozpouštědel patří alkoholy,

ethery, uhlovodíky a perfluorované uhlovodíky. Výhodná rozpouštědla jsou polární alkoholy s krátkým řetězcem. Výhodnější jsou alifatické alkoholy mající 1 až 6 atomů uhlíku jako je např. ethanol a isopropanol. Nejvýhodnějším rozpouštědlem je ethanol. K příkladům vhodných uhlovodíků dále patří n-butan, isobutan, pentan, neopentan a isopentany. K příkladům vhodných etherů patří dimethylether a diethylether. K příkladům vhodných fluorovaných uhlovodíků patří perfluoropropan, perfluorobutan, perfluorocyklobutan a perfluoropentan.

Rozpouštědlo je přítomno zpravidla v množství od 6 do 30 % (hmot.) vzhledem k celkové hmotnosti aerosolového přípravku (tj. náplně tlakovky). Výhodně je rozpouštědlo přítomno v množství 10 až 15 % (hmot.). Odborníkovi je na základě předkládaného vynálezu zřejmé, že nižší koncentrace léčiva obvykle vyžadují nižší koncentrace rozpouštědla a naopak, aby se vytvořil stálý roztok.

Jakýkoliv fluoroalkanový propelent vhodný pro inhalaci může být použit ve vynálezu. K příkladům vhodných fluoroalkanů patří HFA-134a, HFA-227ea, HFA-125 (pentafluoroethan), HFA-152a (1,1-difluorethan) a HFA-32 (difluormethan). Uhlovodíky a/nebo alifatické plyny mohou být přidány podle požadavků na modifikaci vlastností propelentu.

Propelent pro roztokové přípravky je obvykle přítomen v množství 70 až 94 % (hmot.) vzhledem k celkové hmotnosti aerosolového přípravku (tj. náplně tlakovky). Výhodný aerosolový přípravek obsahuje HFA-134a v množství menším než 90 % (hmot.), ethanol v množství vyšším než 10 % (hmot.) a formoterol fumarát v množství přibližně 0,01 % (hmot.). Zvláště výhodný aerosolový přípravek obsahuje HFA-134a v množství přibližně 85 % (hmot.), ethanol v množství přibližně 15 % (hmot.) a formoterol fumarát v množství přibližně 0,01 % (hmot.).

Tlakové inhalátory s odměřenými dávkami patří nyní v oboru ke známým lékovým formám.

Ve vynálezu může být použit jakýkoliv tlakový inhalátor s odměřenými dávkami, který je vhodný pro aplikaci léčiva do plic nebo do nosu. Tlakový inhalátor s odměřenými dávkami je obvykle opatřen odměřovacím ventilem, který má ústí s poloměrem přibližně 460 μm . Ale při vyšší koncentraci rozpouštědla použitého podle vynálezu je potřeba, aby se rozpouštědlo odpařilo co možná nejrychleji po inhalaci. Toho lze dosáhnout např. zmenšením průměru výstupního otvoru např. na 250 μm , současně s užitím rozpouštědla v koncentraci 10 až 15 % (hmot.). Na základě popisu předkládaného vynálezu je odborník schopen bez nepříměřeného experimentování upravit složení kompozice tak, aby byla pomocí vybraného odměřovacího ventilu podána požadovaná dávka léčiva. Tak např. je možné upravit tlak par přípravku. Aerosolový přípravek a odměřovací ventil jsou zpravidla vybrány tak, aby poskytly terapeuticky účinné množství β -agonisty ne jednu aktivaci ventilu (stlačení ventilu). Příkladem terapeuticky účinného množství formoterolfumarátu je 12 μg na jednu aktivaci.

Neočekávaně bylo zjištěno, že stálé aerosolové přípravky ze suspenzí s částicemi β -agonisty mohou být připraveny použitím β -agonisty v kombinaci se surfaktantem, který je schopen vytvořit suspenzi částic β -agonisty. Předkládaný vynález je podrobněji vysvětlen na příkladu β -agonisty, kterým je formoterol.

Vhodným propelentem je kterýkoliv propelent zde popsán s ohledem na roztokové aerosolové přípravky. Avšak propelent u suspenzního aerosolového přípravku může být užit až do koncentrace 99,9 % (hmot.) vzhledem k hmotnosti aerosolového přípravku (tj. náplně tlakovky).

Množství léčiva působícího jako β -agonista použitého

v aerosolovém přípravku závisí na druhu vybraného léčiva. Pro formoterolfumarát je použita koncentrace obvykle 1 % (hmot.) nebo nižší, výhodně 0,01 až 0,02 % (hmot.) vzhledem k celkové hmotnosti aerosolového přípravku (tj. náplně tlakovky).

Velikost částice β -agonisty musí být taková, aby bylo léčivo vhodné pro inhalaci do nosu nebo do plic. Vhodná průměrná velikost částic je 100 μm a menší, výhodně 20 μm a menší, nejvýhodněji je v rozmezí 1 až 10 μm .

Ve vynálezu může být užit jakýkoliv surfaktant vhodný pro podání do plic pacienta, který je schopný vytvořit suspenzi částice β -agonisty, který je v přípravku použit. K vhodným surfaktantům patří polyalkoholy, jako je např. polyethylenglykol (PEG 300), diethylenglykolmonoethylether (Transcutol), polyoxyethylen(20)sorbitanmonolaurát (Tween 20) nebo monooleát (Tween 80), propoxylovaný polyethylenglykol (Antarox 31R1), polyoxyethylen-4-laurylether (Brij 30) nebo jiné surfaktanty s podobným HLB. Výhodným surfaktantem je polyoxyethylen-4-laurylether (Brij 30). Surfaktant je obvykle přítomen v množství 1 % (hmot.) nebo nižším.

Výhodná suspenzní formulace obsahuje HFA-134a v množství vyšším než 99 % (hmot.), surfaktant Brij 30 v množství přibližně 0,002 % (hmot.) nebo vyšším, a formoterolfumarát v množství 1 % (hmot.) nebo nižším. Výhodná suspenzní formulace obsahuje 99 % (hmot.) HFA-134a, Brij 30 v množství přibližně 0,02 % (hmot.) nebo vyšším, a formoterolfumarát v množství 0,2 % (hmot.). Zvláště výhodná suspenzní formulace obsahuje v 19ml tlakové nádobce 12,6 g HFA-134a, 0,002 g Brij 30 a 0,002 g formoterolfumarátu (vše myšleno v g na jednu nádobku).

Následující příklady jsou uvedeny pouze pro ilustraci výhodných provedení a nijak neomezují předmět předkládaného vynálezu. vynález je definován nároky, které jsou podloženy

celým popisem.

Příklady provedení vynálezu

Příklady 1 až 3

Tři suspenzní aerosoly podle předkládaného vynálezu byly formulovány smícháním složek uvedených v tabulce 1 takto:

1. odvážení ředidla nebo surfaktantu do skleněné lahvičky potažené umělou hmotou nebo do hliníkové nádoby.

2. přidání odváženého léčiva.

3. vsazení ventilu do lahvičky nebo nádoby.

4. přidání známého množství propelentu přes ventil do lahvičky nebo nádoby.

5. sonikace přípravku přibližně 5 minut.

Byla použita 19 ml hliníková nádoba inhalátoru s odměřenými dávkami "Presspart", s ventilem odměřujícím 63 μ l "Bespak BK357", pakliže není uvedeno jinak.

Vlastnosti přípravků v aerosolovém balení (sprejů) z příkladu byly testovány s použitím jednoho nebo více z následujících parametrů:

- vzhled (nemají se vyskytovat žádné zevní znaky netěsnosti nebo deformace),

- netěsnost podle standardů uvedených v Lékopise USA č. 23 a Národním lékopise č. 18,

- obsah nádoby má být v rozmezí 10 % průměru,

- léčivo v nádobce má být v rozmezí 25 % průměru,

- chemický test má být v rozmezí 90,0 až 110 % údajů uvedených na štítku,

- hmotnost v odměřené dávce,

- obsah sprejové dávky a rovnoměrnost obsahu podle standardů uvedených v Pharmacopeial Forum, díl 22, č. 6, a

- aerodynamická distribuce velikosti a obsah vody.

Výsledky testu jsou ukázány v tabulce 1. Porovnáním procenta deponátu ve stadiu 2 bylo zjištěno, že přípravky obsahující Brij 30 a Tween 20 byly lepší než přípravky obsahující PEG 300. Kromě toho data ukazují, že přípravek s Tween 20 deponoval větší množství léčiva na rozprašovači. Tudíž, aby se deponát na tomto typu rozprašovače minimalizoval, byl Brij 30 v těchto přípravcích užitečnější surfaktant než Tween 20.

Příklady 4 až 7

Čtyři roztokové aerosolové přípravky (náplně tlakových balení) podle předkládaného vynálezu byly formulovány smícháním složek uvedených v tabulce 2 s použitím způsobu popsaném v příkladu 1. Aby se zjistila stabilita přípravků s roztokovými aerosoly, byly příklady 6 a 7 udržovány 1 měsíc (28 dnů) ve 40 °C a 75% relativní vlhkosti, což je zde považováno za ztížené podmínky. Přípravky s roztokovými aerosoly byly ekvilibrovány při teplotě místnosti přes noc před testováním. Vlastnosti přípravků s roztokovými aerosoly byly měřeny jako v příkladu 1 a výsledky jsou ukázány v tabulce 2.

Data ukazují, že podávaná dávka (pomocí stanovení sprejové dávky) po uskladnění ve ztížených podmínkách byla nižší než dávka získaná s výchozími vzorky, a to díky adsorpci léčiva na materiál těsnění ventilu. Ale přípravky s roztokovými aerosoly nevykazovaly žádné známky chemického rozpadu.

Příklady 8 a 9

Dva roztokové aerosolové přípravky podle předkládaného vynálezu byly formulovány smícháním složek uvedených v tabulce 3 s použitím způsobu popsaném v příkladu 1. Aby se zjistila stabilita přípravků s roztokovými aerosoly, byl příklad 9 udržován 1 měsíc (28 dnů) ve 40 °C a 75% relativní vlhkosti, což je zde považováno za ztížené podmínky. Přípravky s roztokovými aerosoly byly ekvilibrovány při teplotě místnosti přes noc před testováním. Vlastnosti přípravků s roztokovými aerosoly byly měřeny jako v příkladu 1 a výsledky jsou ukázány v tabulce 3.

V této studii nemohlo být léčivo opětně získáno z materiálu těsnění, což mělo za následek ztrátu přibližně 15 % (hmotnostních). Ale přípravky s roztokovými aerosoly nevykazovaly žádné známky chemického rozpadu.

Příklady 10 až 13

Čtyři suspenzní aerosolové přípravky podle předkládaného vynálezu byly formulovány smícháním složek uvedených v tabulce 4 s použitím způsobu popsaném v příkladu 1. Aby se zjistila stabilita přípravků se suspenzními aerosoly, byly příklady 12 a 13 udržovány 1 měsíc (28 dnů) ve 40 °C a 75% relativní vlhkosti, což je zde považováno za ztížené podmínky. Přípravky se suspenzními aerosoly byly ekvilibrovány při teplotě místnosti přes noc před testováním. Vlastnosti přípravků se suspenzními aerosoly byly měřeny jako v příkladu 1 a výsledky jsou ukázány v tabulce 4.

Po 28 dnech uskladnění byla podávaná dávka (pomocí určování sprejové dávky) v příkladech 12 a 13 nižší než dávka

získaná s výchozími příklady 10 a 11, ale nebyla snížena stejnou měrou jako příklady roztokových přípravků.

Příklady 14 až 17

Čtyři suspenzní aerosolové přípravky podle předkládaného vynálezu byly formulovány smícháním složek uvedených v tabulce 5 s použitím způsobu popsaném v příkladu 1. Aby se zjistila stabilita přípravků se suspenzními aerosoly, byly příklady 16 a 17 udržovány 1 měsíc (28 dnů) ve 40 °C a 75% relativní vlhkosti, což je zde považováno za ztížené podmínky. Přípravky se suspenzními aerosoly byly ekvilibrovány při teplotě místnosti přes noc před testováním. Vlastnosti přípravků se suspenzními aerosoly byly měřeny jako v příkladu 1 a výsledky jsou ukázány v tabulce 5.

Data testu ukazují, že nastala přibližně 10% ztráta léčiva po uskladnění ve ztížených podmínkách v příkladech 16 a 17, relativně k výchozím příkladům 14 a 15. Tato hodnota je v přijatelných mezích a byla v oblasti 100% látkové rovnováhy (obsah nádoby - léčiva v nádobce). Navíc byl použit způsob pro určování velikosti částic (Andersenův impaktor), který je přípustný dle Lékopisu USA (USP). Výsledky ukazují, že nenastala žádná chemická (jako výskyt známého degradačního produktu nebo ztráta základní sloučeniny) nebo fyzikální nestabilita po uskladnění včetně 1) nárůstu velikosti částic (MMAD - medián aerodynamického průměru), 2) změna distribuce (GSD - geometrická standardní odchylka), 3) změna dávky jemných částic nebo 4) změna frakce jemných částic.

Příklady 18 a 19

Dva suspenzní aerosolové přípravky podle předkládaného vynálezu byly formulovány smícháním složek uvedených v tabulce 6 s použitím způsobu popsaném v příkladu 1. Vlastnosti přípravků se suspenzními aerosoly byly měřeny jako v příkladu 1 a výsledky jsou ukázány v tabulce 6.

Příklad 20

Přípravek se suspenzním aerosolem byl vytvořen smícháním 99,96 % (hmotnostních) HFA-134a, 0,02 % (hmotnostních) formoterolfumarátu a 0,02 % (hmotnostních) Brij 30, s použitím způsobu popsaném v příkladu 1. Byly zjištěny HPLC chromatogramy suspenzního aerosolu před a po uskladnění 28 dnů ve 40 °C a 75% relativní vlhkosti jako obrázky 1 a 2, v daném pořadí. V každém obrázku byl pozorován pouze jeden vrchol, představující intaktní léčivo. Nebyly zjištěny žádné vrcholy představující rozpadové produkty (očekávaný výskyt po přibližně 13 minutách). Formoterolový suspenzní aerosol vykazoval tedy dlouhodobou stabilitu.

Tabulka 1

Test	Příklad 1	Příklad 2	Příklad 3
Obsah sprejové dávky	léčivo na dávku (mcg)	8,27	8,53
	hmotnost sprejové dávky (mg)	82,15	81,10
Kapalný spad v jednotlivém stadiu	ventil/rozprašovač (mcg)	26,59	40,73
	hrdlo/krk (mcg)	25,00	16,36
	stadium 1 (mcg)	7,94	7,99
	stadium 2 (mcg)	40,87	39,92
	látková rovnováha (%)	66,50	73,50
	% ve stadiu 2	40,71	38,02
Přípravek	hmotnost sprejové dávky (mg)	80,80	78,90
	HFA-134a	8,55550	8,71860
	surfaktant	0,0017 (B3)	0,0017 (T2)
	formoterolfumarát	0,00080	0,00079
			0,00076

B3 - Brij® 30

T2 - Tween® 20

P3 - polyethylenglykol 300



Tabulka 2

Test	Výchozí data				Data po 28 dnech	
	Příklad 4	Příklad 5	Příklad 6	Příklad 7	Příklad 6	Příklad 7
Obsah sprejové dávky	léčivo na dávku (mcg)	5,21	4,81	4,37	4,26	
	látková rovnováha (%)	90	84	78	72	
Hmotnost sprejové dávky	hmotnost sprejové dávky (mg)	72,05	70,35	72,58	71,38	
	počet sprejových dávek	7-10	7-10	6-9	11-14	
	hmotnost sprejové dávky (mg)	70,0	71,3	74,9	73,1	
	počet sprejových dávek	21-25	10-14	20-24	35-39	
Kapalným spadem v jednotlivém stadiu	ventil/rozprašovač (mcg)	6,14	0,00	0,00	0,00	
	hrdlo/krk (mcg)	38,63	36,67	27,96	46,47	
	stadium 1 (mcg)	4,00	3,69	2,44	0,00	
	stadium 2 (mcg)	56,54	54,99	38,81	37,37	
	látková rovnováha (%)	91	80	58	70	
	% ve stadiu 2	53,69	57,67	56,08	44,57	
Obsah sprejové dávky	hmotnost sprejové dávky (mg)	72,10	72,96	76,39	72,60	
	počet sprejových dávek	68-87	64-83	60-79	15-34	
	léčivo na dávku (mcg)	5,90	5,53	4,58	4,33	
	látková rovnováha (%)	102	93	77	72	
Hmotnost sprejové dávky	hmotnost sprejové dávky (mg)	72,05	72,48	76,52	73,10	
	počet sprejových dávek	54-57	54-57	51-54	51-57	
	hmotnost sprejové dávky (mg)	71,1	72,3	77,0	73,8	
Obsah vody	počet sprejových dávek	58-62	54-58	55-59	55-59	
	vlhkost (ppm)	442,08	624,41	-	-	



Tabulka 2 - pokračování

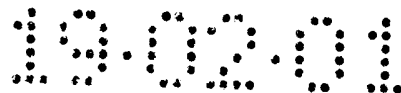
Obsah sprejové dávky	léčivo na dávku (mcg)	6,24	6,13	5,42	4,79
	látková rovnováha (%)	107	104	92	79
	hmotnost sprejové dávky (mg)	72,28	72,42	75,80	73,52
Hmotnost sprejové dávky	počet sprejových dávek	113-116	109-112	101-102	101-104
	hmotnost sprejové dávky (mg)	71,5	72,9	76,0	72,4
	počet sprejových dávek	122-126	118-122	108-112	110-114
Přípravek	HFA-134a	16,912	17,064	17,224	16,753
	ethanol	3,0062	3,0581	2,9963	3,0267
	formoterolfumarát	0,00160	0,00164	0,00157	0,00163

Tabulka 3

Test	Výchozí data	Data po 28 dnech	
Obsah nádobky	Příklad 8	Příklad 9	
	Léčivo v nádobce (mg)	1,597	1,324
	% výtěžku	100	85
Přípravek	HFA-134a	16,993	16,853
	surfaktant	3,0336	3,0269
	formoterolfumarát	0,00159	0,00156

Tabulka 4

Test	Výchozí data			Data po 28 dnech			
	Příklad 10	Příklad 11	Příklad 12	Příklad 10	Příklad 11	Příklad 12	Příklad 13
Obsah sprejové dávky	léčivo na dávku (mcg)	14,45	14,22	13,32	11,10		
	látková rovnováha (%)	92	89	85	77		
	hmotnost sprejové dávky (mg)	80,0	82,9	80,75	80,75		
	počet sprejových dávek	6-7	6-7	6-7	6-7		
Hmotnost sprejové dávky	hmotnost sprejové dávky (mg)	76,5	79,4	80,9	81,9		
	počet sprejových dávek	8-12	8-12	18-22	8-12		
	ventil/rozprašovač (mcg)	32,72	31,36	23,36	27,90		
Kapalným spadem v jednotlivém stadiu	hrdlo/krk (mcg)	31,21	27,93	19,11	17,47		
	stadium 1 (mcg)	6,20	5,40	3,95	5,60		
	stadium 2 (mcg)	75,95	76,92	78,58	69,57		
	látková rovnováha (%)	94	90	78	83		
	% ve stadiu 2	51,99	54,32	62,86	57,72		
	hmotnost sprejové dávky (mg)	79,1	81,7	82,1	ND		
Obsah sprejové dávky	počet sprejových dávek	13-22	13-22	8-17	18-27		
	léčivo na dávku (mcg)	15,03	15,49	13,72	13,42		
	látková rovnováha (%)	96	99	87	92		
	hmotnost sprejové dávky (mg)	79,7	81,4	81,4	81,2		
Hmotnost sprejové dávky	počet sprejových dávek	50-51	50-51	50-51	43-44		
	hmotnost sprejové dávky (mg)	78,9	81,8	80,9	79,7		
	počet sprejových dávek	52-56	52-56	52-56	52-56		

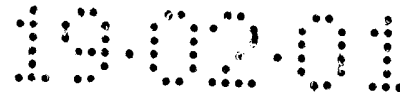


Tabulka 4 - pokračování

Obsah vody	vlhkost (ppm)	428,91	342,21	-	-
Obsah sprejové dávky	léčivo na dávku (mcg)	13,58	12,67	10,55	14,73
	látková rovnováha (%)	87	81	72	116
	hmotnost sprejové dávky (mg)	79,4	ND	75,55	70,6
	počet sprejových dávek	86-87	82-83	91-92	91-92
Hmotnost sprejové dávky	hmotnost sprejové dávky (mg)	69,3	80,5	79,7	73,0
	počet sprejových dávek	93-97	89-93	93-97	93-97
Přípravek	HFA-134a	9,885	10,121	10,022	10,825
	Brij 30	0,00250	0,00227	0,00165	0,00152
	formoterolfumarát	0,00194	0,00195	0,00195	0,00194

Tabulka 5

Test	Výchozí data			Data po 28 dnech		
	Příklad 14	Příklad 15	Příklad 16	Příklad 17	Příklad 16	Příklad 17
Obsah nádobky	léčivo v nádobce (mg)	-	-	-	2,068	-
	% výtěžku	118	-	-	108	-
Andersenův impaktor	ventil (mcg)	-	9,86	-	-	15,25
	rozprašovač/adaptér (mcg)	-	19,35	-	-	9,37
	přívodní otvor/kužel (mcg)	-	20,37	-	-	17,15
	stadium 0 (mcg)	-	4,87	-	-	2,60
	stadium 1 (mcg)	-	3,31	-	-	2,15
	stadium 2 (mcg)	-	3,42	-	-	2,94
	stadium 3 (mcg)	-	11,64	-	-	13,67
	stadium 4 (mcg)	-	31,37	-	-	27,20
	stadium 5 (mcg)	-	20,43	-	-	19,80
	stadium 6 (mcg)	-	4,88	-	-	3,82
	stadium 7 (mcg)	-	1,25	-	-	0,75
	stadium F (mcg)	-	0,51	-	-	0,00
	celkem S0-S7 (mcg)	-	81,17	-	-	72,93
vytěžené léčivo celkem (mcg)	-	131,26	-	-	114,70	
látková rovnováha (%)	-	90	-	-	75	
MMAD	-	2,5	-	-	2,5	
GSD	-	1,9	-	-	1,7	
dávka jemných částic (mcg)	-	73,50	-	-	68,18	
frakce jemných částic (%)	-	73	-	-	75	



Tabulka 5 - pokračování

Přípravek	HFA-134a	9,899	10,642	10,134	10,219
	Brij 30	0,00163	0,00221	0,00188	0,00241
	formoterolfumarát	0,00189	0,00189	0,00192	0,00192

Tabulka 6

test		Příklad 18	Příklad 19
Obsah sprejové dávky	léčivo na dávku (mcg)	10,87	9,55
	látková rovnováha (%)	89,0	78,5
	hmotnost sprejové dávky (mg)	78,6	78,0
	počet sprejových dávek	6-7	71-72
Obsah sprejové dávky	léčivo na dávku (mcg)	10,51	12,90
	látková rovnováha (%)	86,0	104,8
	hmotnost sprejové dávky (mg)	78,7	78,9
	počet sprejových dávek	8-9	73-74
Andersenův impaktor	ventil (mcg)	5,93	9,14
	rozprašovač/adaptér (mcg)	28,91	29,02
	přívodní otvor/kužel (mcg)	30,03	20,18
	stadium 0 (mcg)	1,33	0,96
	stadium 1 (mcg)	1,64	1,32
	stadium 2 (mcg)	2,28	1,72
	stadium 3 (mcg)	9,54	8,45
	stadium 4 (mcg)	29,37	27,25
	stadium 5 (mcg)	27,71	27,52
	stadium 6 (mcg)	3,27	3,38
	stadium 7 (mcg)	0,00	0,00
	stadium F (mcg)	0,68	0,00
	celkem S0-S7 (mcg)	75,14	70,60
	vytěžené léčivo celkem (mcg)	140,69	128,93
	látková rovnováha (%)	107,7	103,8
	MMAD	2,3	2,5
	GSD	1,6	1,5
dávka jemných částic (mcg)	73	68	
frakce jemných částic (%)	69	75	

Tabulka 6 -pokračování

Andersenův impaktor	ventil (mcg)	5,64	-
	rozprašovač/adaptér (mcg)	28,58	-
	přívodní otvor/kužel (mcg)	23,56	-
	stadium 0 (mcg)	1,13	-
	stadium 1 (mcg)	1,56	-
	stadium 2 (mcg)	1,97	-
	stadium 3 (mcg)	9,95	-
	stadium 4 (mcg)	30,04	-
	stadium 5 (mcg)	27,51	-
	stadium 6 (mcg)	3,05	-
	stadium 7 (mcg)	0,00	-
	stadium F (mcg)	0,00	-
	celkem S0-S7 (mcg)	75,21	-
	vytěžené léčivo celkem (mcg)	132,98	-
	látková rovnováha (%)	103,3	-
	MMAD	2,5	-
	GSD	1,5	-
	dávka jemných částic (mcg)	73	-
	frakce jemných částic (%)	74	-
Přípravek	HFA-134a	12,8169	12,6705
	Brij 30	0,00230	0,00220
	formoterolfumarát	0,002044	0,001970

Zatímco byl vynález detailně popsán včetně příkladů specifických provedení, je odborníkovi zřejmé, že mohou být bez odchýlení se od původní vynálezecké myšlenky prováděny různé změny a modifikace předkládaného vynálezu, spadající tudíž do předmětu předkládaného vynálezu.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Tlakový inhalátor s odměřenými dávkami v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje nádobku opatřenou dávkovacím ventilem a stlačený aerosolový přípravek formulovaný z kompozice obsahující:

- β -agonistu,
- alespoň jeden fluoroalkanový propelent a
- více než 5 % hmotnostních, a sice vzhledem k celkové hmotnosti aerosolového přípravku, rozpouštědla schopného solubilizovat nebo rozpustit β -agonistu.

2. Tlakový inhalátor s odměřenými dávkami podle nároku 1 v y z n a č u j í c í s e t í m, že dávkovací ventil je zkonstruován a uspořádán tak, že poskytuje odměřené dávky β -agonisty v množství, které je terapeuticky účinné.

3. Tlakový inhalátor s odměřenými dávkami podle nároku 1 v y z n a č u j í c í s e t í m, že dávkovací ventil je zkonstruován a uspořádán tak, že poskytuje odměřené dávky β -agonisty v množství 12 μg na jedno stlačení dávkovacího ventilu.

4. Tlakový inhalátor s odměřenými dávkami podle nároku 1 v y z n a č u j í c í s e t í m, že fluoroalkan obsahuje 1,1,1,2-tetrafluoroethan.

5. Tlakový inhalátor s odměřenými dávkami podle nároku 1 v y z n a č u j í c í s e t í m, že přípravek v podstatě neobsahuje chlorofluorované uhlovodíky.

6. Tlakový inhalátor s odměřenými dávkami podle nároku 1 v y z n a č u j í c í s e tím, že propelent je přítomen v množství 70 až 94 % hmotnostních.

7. Tlakový inhalátor s odměřenými dávkami podle nároku 1 v y z n a č u j í c í s e tím, že rozpouštědlo je přítomno v množství nejméně 10 % hmotnostních.

8. Tlakový inhalátor s odměřenými dávkami podle nároku 1 v y z n a č u j í c í s e tím, že rozpouštědlo je přítomno v množství nejméně 15 % hmotnostních.

9. Tlakový inhalátor s odměřenými dávkami podle nároku 1 v y z n a č u j í c í s e tím, že rozpouštědlo je přítomno v množství větším než 5 % až 30 % hmotnostních, a sice vzhledem k celkové hmotnosti aerosolového přípravku.

10. Tlakový inhalátor s odměřenými dávkami podle nároku 1 v y z n a č u j í c í s e tím, že rozpouštědlo je vybráno ze skupiny obsahující ethery a alkoholy.

11. Tlakový inhalátor s odměřenými dávkami podle nároku 1 v y z n a č u j í c í s e tím, že rozpouštědlo obsahuje alifatický alkohol mající 1 až 6 atomů uhlíku.

12. Tlakový inhalátor s odměřenými dávkami podle nároku 1 v y z n a č u j í c í s e tím, že rozpouštědlo obsahuje ethanol.

13. Tlakový inhalátor s odměřenými dávkami podle nároku 1 v y z n a č u j í c í s e tím, že rozpouštědlo je více polární než propelent.

14. Tlakový inhalátor s odměřenými dávkami podle nároku 1 v y z n a č u j í c í s e tím, že β -agonista obsahuje formoterol.

15. Tlakový inhalátor s odměřenými dávkami podle nároku 14 v y z n a č u j í c í s e tím, že formoterol je přítomný v množství 1 % hmotnostní nebo menším, a sice vzhledem k celkové hmotnosti aerosolového přípravku.

16. Tlakový inhalátor s odměřenými dávkami podle nároku 14 v y z n a č u j í c í s e tím, že formoterol je přítomný v množství 0,01 až 0,02 % hmotnostních nebo menším, a sice vzhledem k celkové hmotnosti aerosolového přípravku.

17. Tlakový inhalátor s odměřenými dávkami podle nároku 14 v y z n a č u j í c í s e tím, že formoterol obsahuje formoterolfumarát.

18. Tlakový inhalátor s odměřenými dávkami podle nároku 1 v y z n a č u j í c í s e tím, aerosolový přípravek je v podstatě bez surfaktantu.

19. Tlakový inhalátor s odměřenými dávkami podle nároku 14 v y z n a č u j í c í s e tím, že formoterol obsahuje formoterolfumarát v množství nejvýše 1 % hmotnostní, přičemž rozpouštědlo obsahuje ethanol v množství vyšším než 5 % až 30 % hmotnostních a propelent je přítomen v množství 70 až 94 % hmotnostních, a sice vše vztaženo k celkové hmotnosti aerosolového přípravku.

20. Tlakový inhalátor s odměřenými dávkami podle nároku 1 v y z n a č u j í c í s e tím, že aerosolový přípravek je upraven tak, aby byl stálý v podmínkách teploty do 40 °C

a relativní vlhkosti 75 % nejméně po dobu 4 týdnů.

21. Tlakový inhalátor s odměřenými dávkami v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje nádobku opatřenou dávkovacím ventilem a stlačený aerosolový přípravek formulovaný z kompozice obsahující:

- částice β -agonisty,
- alespoň jeden fluoroalkanový propelent a
- surfaktant schopný vytvořit suspenzi částice β -agonisty.

22. Tlakový inhalátor s odměřenými dávkami podle nároku 21 v y z n a č u j í c í s e t í m, že dávkovací ventil je zkonstruován a uspořádán tak, že poskytuje odměřené dávky β -agonisty v množství, které je terapeuticky účinné.

23. Tlakový inhalátor s odměřenými dávkami podle nároku 21 v y z n a č u j í c í s e t í m, že dávkovací ventil je zkonstruován a uspořádán tak, že poskytuje odměřené dávky β -agonisty v množství 12 μg na jednu aktivaci dávkovacího ventilu.

24. Tlakový inhalátor s odměřenými dávkami podle nároku 21 v y z n a č u j í c í s e t í m, že fluoroalkan obsahuje 1,1,1,2-tetrafluoroethan.

25. Tlakový inhalátor s odměřenými dávkami podle nároku 21 v y z n a č u j í c í s e t í m, že aerosolový přípravek v podstatě neobsahuje chlorofluorované uhlovodíky.

26. Tlakový inhalátor s odměřenými dávkami podle nároku 21 v y z n a č u j í c í s e t í m, že propelent je přítomen

v množství nejvýše 99,9 % hmotnostních.

27. Tlakový inhalátor s odměřenými dávkami podle nároku 21 v y z n a č u j í c í s e tím, že β -agonista obsahuje formoterol.

28. Tlakový inhalátor s odměřenými dávkami podle nároku 27 v y z n a č u j í c í s e tím, že formoterol má průměrnou velikost částic menší než 100 μm .

29. Tlakový inhalátor s odměřenými dávkami podle nároku 27 v y z n a č u j í c í s e tím, že formoterol má průměrnou velikost částic menší než 20 μm .

30. Tlakový inhalátor s odměřenými dávkami podle nároku 27 v y z n a č u j í c í s e tím, že formoterol má průměrnou velikost částic 1 až 10 μm .

31. Tlakový inhalátor s odměřenými dávkami podle nároku 21 v y z n a č u j í c í s e tím, že aerosolový přípravek tvořící náplň neobsahuje v podstatě rozpouštědla.

32. Tlakový inhalátor s odměřenými dávkami podle nároku 27 v y z n a č u j í c í s e tím, že formoterol je přítomný v množství 1 % hmotnostní, a sice vzhledem k celkové hmotnosti aerosolového přípravku.

33. Tlakový inhalátor s odměřenými dávkami podle nároku 27 v y z n a č u j í c í s e tím, že formoterol je přítomný v množství 0,01 až 0,02 % hmotnostních, a sice vzhledem k celkové hmotnosti aerosolového přípravku.

34. Tlakový inhalátor s odměřenými dávkami podle nároku 27 v y z n a č u j í c í s e tím, že formoterol obsahuje formoterofumarát.

35. Tlakový inhalátor s odměřenými dávkami podle nároku 21 v y z n a č u j í c í s e tím, že surfaktant je přítomný v množství nejméně 0,002 % hmotnostní, a sice vzhledem k celkové hmotnosti aerosolového přípravku.

36. Tlakový inhalátor s odměřenými dávkami podle nároku 21 v y z n a č u j í c í s e tím, že surfaktant je přítomný v množství 1 % hmotnostní nebo menším, a sice vzhledem k celkové hmotnosti aerosolového přípravku.

37. Tlakový inhalátor s odměřenými dávkami podle nároku 21 v y z n a č u j í c í s e tím, že surfaktant je alespoň jeden vybraný ze skupiny obsahující polyalkoholy.

38. Tlakový inhalátor s odměřenými dávkami podle nároku 21 v y z n a č u j í c í s e tím, že surfaktant je alespoň jeden vybraný ze skupiny obsahující polyethylenglykol, diethylenglykolmonoethylether, polyoxyethylen(20)sorbital-monolaurát nebo monooleát, a polyoxyethylen-4-laurylether.

39. Tlakový inhalátor s odměřenými dávkami podle nároku 21 v y z n a č u j í c í s e tím, že surfaktant obsahuje polyoxyethylen-4-laurylether.

40. Tlakový inhalátor s odměřenými dávkami podle nároku 27 v y z n a č u j í c í s e tím, že formoterol obsahuje formoterolfumarát v množství nejvýše 1 % hmotnostní, surfaktant obsahuje polyoxyethylen-4-laurylether v množství 1 % hmotnostní nebo méně, a propelent je přítomný v množství

99,9 % hmotnostních, vše vztaženo k celkové hmotnosti aerosolového přípravku.

41. Tlakový inhalátor s odměřenými dávkami podle nároku 21 v y z n a č u j í c í s e tím, že aerosolový přípravek je upraven tak, aby byl stálý v podmínkách teploty do 40 °C a relativní vlhkosti 75 % nejméně po dobu 4 týdnů.

42. Aerosolový přípravek v y z n a č u j í c í s e tím, že je upraven pro použití jako náplň v tlakové aerosolové nádobce, přičemž je formulován z kompozice obsahující:

- β -agonistu,
- alespoň jeden fluoroalkanový propelent a
- více než 5 % hmotnostních, a sice vzhledem k celkové hmotnosti aerosolového přípravku, rozpouštědla schopného solubilizovat nebo rozpustit β -agonistu.

43. Aerosolový přípravek podle nároku 42 v y z n a č u j í c í s e t í m, že že fluoroalkan obsahuje 1,1,1,2-tetrafluoroethan.

44. Aerosolový přípravek podle nároku 42 v y z n a č u j í c í s e tím, že v podstatě neobsahuje chlorofluorované uhlovodíky.

45. Aerosolový přípravek podle nároku 42 v y z n a č u j í c í s e tím, že rozpouštědlo je přítomno v množství 70 až 94 % hmotnostních.

46. Aerosolový přípravek podle nároku 42 v y z n a č u j í c í s e tím, že rozpouštědlo je přítomno v množství nejméně 10 % hmotnostních.

47. Aerosolový přípravek podle nároku 42
v y z n a č u j í c í s e tím, že rozpouštědlo je přítomno v
množství nejméně 15 % hmotnostních.

48. Aerosolový přípravek podle nároku 42
v y z n a č u j í c í s e tím, že rozpouštědlo je přítomno
v množství větším než 5 % až 30 % hmotnostních vzhledem
k celkové hmotnosti aerosolového přípravku.

49. Aerosolový přípravek podle nároku 42
v y z n a č u j í c í s e tím, že rozpouštědlo je vybráno ze
skupiny obsahující ethery a alkoholy.

50. Aerosolový přípravek podle nároku 42
v y z n a č u j í c í s e tím, že rozpouštědlo obsahuje
alifatický alkohol mající 1 až 6 atomů uhlíku.

51. Aerosolový přípravek podle nároku 42
v y z n a č u j í c í s e tím, že rozpouštědlo obsahuje
ethanol.

52. Aerosolový přípravek podle nároku 42
v y z n a č u j í c í s e tím, že rozpouštědlo je více
polární než propelent.

53. Aerosolový přípravek podle nároku 42
v y z n a č u j í c í s e tím, že β -agonista obsahuje
formoterol.

54. Aerosolový přípravek podle nároku 53
v y z n a č u j í c í s e tím, že formoterol je přítomný
v množství 1 % hmotnostní nebo menším, a sice vzhledem
k celkové hmotnosti aerosolového přípravku.

55. Aerosolový přípravek podle nároku 53 v y z n a č u j í c í s e tím, že formoterol je přítomný v množství 0,01 až 0,02 % hmotnostních nebo menším, a sice vzhledem k celkové hmotnosti aerosolového přípravku.

56. Aerosolový přípravek podle nároku 53 v y z n a č u j í c í s e tím, že formoterol obsahuje formoterolfumarát.

57. Aerosolový přípravek podle nároku 42 v y z n a č u j í c í s e tím, aerosolový přípravek je v podstatě bez surfaktantu.

58. Aerosolový přípravek podle nároku 53 v y z n a č u j í c í s e tím, že formoterol obsahuje formoterolfumarát v množství nejvýše 1 % hmotnostní, přičemž rozpouštědlo obsahuje ethanol v množství vyšším než 5 % až 30 % hmotnostních a propelent je přítomen v množství 70 až 94 % hmotnostních, a sice vše vztaženo k celkové hmotnosti aerosolového přípravku.

59. Aerosolový přípravek podle nároku 42 v y z n a č u j í c í s e tím, že je upraven tak, aby byl stálý v podmínkách teploty do 40 °C a relativní vlhkosti 75 % nejméně po dobu 4 týdnů.

60. Aerosolový přípravek upravený pro použití v tlakové aerosolové nádobce v y z n a č u j í c í s e t í m, že je formulovaný z kompozice obsahující:

- částice β -agonisty,
- alespoň jeden fluoroalkanový propelent a
- surfaktant schopný vytvořit suspenzi částic β -agonisty.

61. Aerosolový přípravek podle nároku 60 v y z n a č u j í c í s e tím, že fluoroalkan obsahuje 1,1,1,2-tetrafluoroethan.

62. Aerosolový přípravek podle nároku 60 v y z n a č u j í c í s e tím, že v podstatě neobsahuje chlorofluorované uhlovodíky.

63. Aerosolový přípravek podle nároku 60 v y z n a č u j í c í s e tím, že propelent je přítomen v množství nejvýše 99,9 % hmotnostních.

64. Aerosolový přípravek podle nároku v y z n a č u j í c í s e tím, že β -agonista obsahuje formoterol.

65. Aerosolový přípravek podle nároku 64 v y z n a č u j í c í s e tím, že formoterol má průměrnou velikost částic menší než 100 μm .

66. Aerosolový přípravek podle nároku 64 v y z n a č u j í c í s e tím, že formoterol má průměrnou velikost částic menší než 20 μm .

67. Aerosolový přípravek podle nároku 64 v y z n a č u j í c í s e tím, že formoterol má průměrnou velikost částic 1 až 10 μm .

68. Aerosolový přípravek podle nároku 60 v y z n a č u j í c í s e tím, že neobsahuje v podstatě rozpouštědla.

69. Aerosolový přípravek podle nároku 64 v y z n a č u j í c í s e tím, že formoterol je přítomný v množství 1 % hmotnostní, a sice vzhledem k celkové hmotnosti aerosolového přípravku.

70. Aerosolový přípravek podle nároku 64 v y z n a č u j í c í s e tím, že formoterol je přítomný v množství 0,01 až 0,02 % hmotnostních, a sice vzhledem k celkové hmotnosti aerosolového přípravku.

71. Aerosolový přípravek podle nároku 64 v y z n a č u j í c í s e tím, že formoterol obsahuje formoterolfumarát.

72. Aerosolový přípravek podle nároku 60 v y z n a č u j í c í s e tím, že surfaktant je přítomný v množství nejméně 0,002 % hmotnostní, a sice vzhledem k celkové hmotnosti aerosolového přípravku.

73. Aerosolový přípravek podle nároku 60 v y z n a č u j í c í s e tím, že surfaktant je přítomný v množství 1 % hmotnostní nebo menším, a sice vzhledem k celkové hmotnosti aerosolového přípravku.

74. Aerosolový přípravek podle nároku 60 v y z n a č u j í c í s e tím, že surfaktant je alespoň jeden vybraný ze skupiny obsahující polyalkoholy.

75. Aerosolový přípravek podle nároku 60 v y z n a č u j í c í s e tím, že surfaktant je alespoň jeden vybraný ze skupiny obsahující polyethylenglykol, diethylenglykolmonoethylether, polyoxyetřhylen(20)sorbital-

monolaurát nebo monooleát, a polyoxyethylen-4-laurylether.

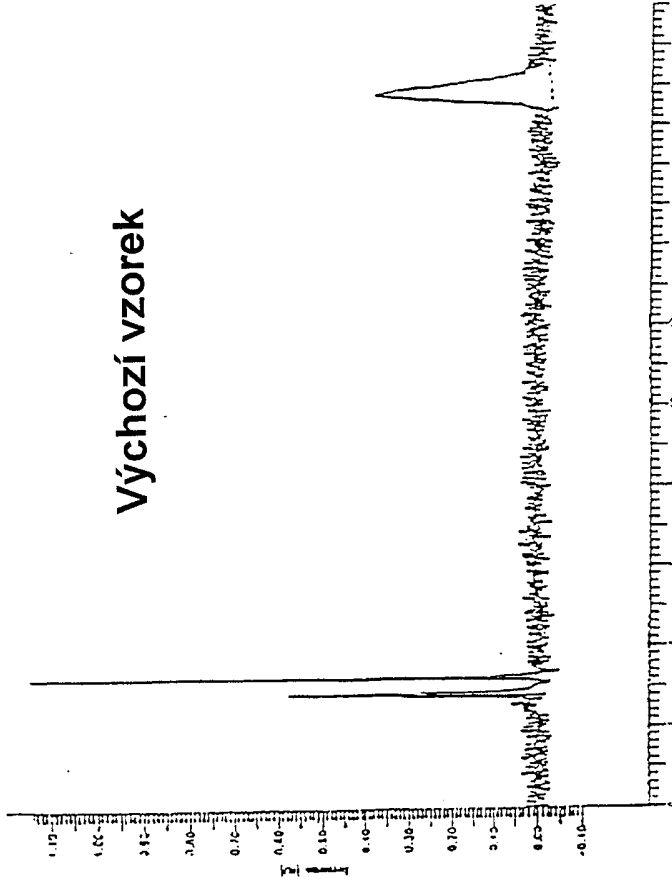
76. Aerosolový přípravek podle nároku 60 v y z n a č u j í c í s e tím, že surfaktant obsahuje polyoxyethylen-4-laurylether.

77. Aerosolový přípravek podle nároku 64 v y z n a č u j í c í s e tím, že formoterol obsahuje formoterolfumarát v množství nejvýše 1 % hmotnostní, surfaktant obsahuje polyoxyethylen-4-laurylether v množství 1 % hmotnostní nebo méně a propelent je přítomný v množství 99,9 % hmotnostních, vše vztaženo k celkové hmotnosti aerosolového přípravku.

78. Aerosolový přípravek podle nároku 60 v y z n a č u j í c í s e tím, že je upraven tak, aby byl stálý v podmínkách teploty do 40 °C a relativní vlhkosti 75 % nejméně po dobu 4 týdnů.

Obr. 1

Výchozí vzorek



Obr. 2

Vzorek po 28 dnech

