

K I V O N A T

1,1,1,2-Tetrafluor-etánt tartalmazó aeroszol készítmények
SCHERING CORPORATION, KENILWORTH, New Jersey,

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A bejelentés napja: 1992.06.08.

Elsőbbsége: 1991.06.10. (712,789)

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/US92/04618

A nemzetközi közzététel száma: WO 92/22287

A találmány tárgya lényegileg fluor-klór-szénhidrogénektől mentes, a gyógyászati adagoló inhalátorokban való használatra szánt aeroszol készítmény, amely a következőket tartalmazza:

A. valamilyen hatóanyag hatásos mennyiségét;

B. 1,1,1,2-tetrafluor-etánt; és

adott esetben egy vagy több segédanyagot, felületaktív anyagot és adalékanyagot, például: tartósítószer, puffert, antioxidánst, édesítőszer és ízfelfedő szer.

A találmány tárgyát képezi még módszer az asztma kezelésére emlősöknél, amelyre az jellemző, hogy az ilyen kezelés szükségessége esetén a fenti aeroszol készítmény hatásos mennyiségét alkalmazzák.

3518/93

10509

S.B.G. & K.
Budapesti Nemzetközi
Sajtóosztályi Iroda
H-1061 Budapest, Dalszínház u. 10.
Telefon: 153-3733, Fax: 153-3664

58.235/RAZ

67445

A

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

AG 1K 9/72

AG 1K 17/06

1,1,1,2-Tetrafluor-etánt tartalmazó aeroszol készítmények

SCHERING CORPORATION, KENILWORTH, New Jersey,

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

Feltalálók:

FASSBERG Julianne, NEW YORK, New York,

SEQUEIRA Joel A., NEW YORK, New York,

CHAUDRY Imtiaz A., NORTH CALDWELL, New Jersey,

KOPCHA Michael, EAST BRUNSWICK, New Jersey,

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A bejelentés napja: 1992.06.08.

Elsőbbsége: 1991.06.10. (712,789)

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/US92/04618

A nemzetközi közzététel száma: WO 92/22287

A találmány tárgyát olyan aeroszol készítmények képezik, amelyek lényegileg mentesek a fluor-klór-szénhidrogénektől (chlorofluorocarbons OFC's). Pontosabban fogalmazva, a találmány tárgyát olyan készítmények képezik, amelyek lényegileg mentesek a fluor-klór-szénhidrogénektől és az orvosi alkalmazásban különlegesen hasznosak, különösen a nyomás alatti adagoló inhalátoroknál (metered dose pressurized inhalators = MDI's).

Az adagoló inhalátorok alkalmazása hatásos módszernek bizonyult gyógyszerek szájon vagy orron át történő célbajuttatására. Ezeket széles körben használják hörgőtágító és szteroid vegyületeknek asztmások számára történő adagolásánál, és felhasználják más vegyületek, így pentamidin és nem-hörgőtágító gyulladáscsökkentő gyógyszerek adagolására is. Az ilyen módon alkalmazott vegyületek aktivitásának gyors növekedése és a lényeges mellékhatások teljes hiánya azt eredményezte, hogy számos vegyületet ilyen módon történő alkalmazásra formáztak. A gyógyszert a beteg szervezetébe tipikusan egy megfelelő gőznyomású és szájon vagy orron át történő felhasználásra alkalmas, általában egy vagy több hajtógázból álló, hajtógáz-rendszer juttatja. A legkedveltebb hajtógáz-rendszerek tipikusan a 11-gyel, 12-vel vagy 114-gyel jelzett hajtógázokat vagy azok elegyeit tartalmazzák. A hajtógáz-rendszerek gőznyomását gyakran valamilyen folyékony segédanyagnak a hajtógázhoz való adagolásával állítják be.

A 11, 12 és 114-jelű hajtógázok azonban a vegyületeknek a fluor-klór-szénhidrogénekből álló csoportjába tartoznak, amelyek felelősek az ózonnal a légkörben való csökkenéséért. Kimutatták, hogy az ózon kiszűr bizonyos káros ultraibolya sugarakat, és a

légköri ózontartalom csökkenése a bőrrákos megbetegedések számának növekedését okozza. Az 1970-es években bizonyos intézkedéseket foganatosítottak a fluor-klór-szénhidrogének aeroszolakból történő kibocsátásának csökkentésére. E célból más hajtógázokat, így szénhidrogéneket alkalmaztak, vagy a hajtó hatóanyagot más módon juttatták a beteg szervezetébe. Minthogy a CFC-k használata az orvosi gyakorlatban viszonylag csekély, ugyanis a teljes CFC-kibocsátás 1 %-nál kevesebb, és figyelembe véve az adagoló inhalátorok alkalmazásával járó egészségügyi előnyöket, abban az időben még nem tettek további lépéseket a CFC hajtógázok adagoló inhalátorokban való használatának korlátozására.

A folytatódó és bonyolultabb ózommérések azonban azt mutatták, hogy a CFC-felhasználás korábbi korlátozásai nem elégségesek, és további lényeges intézkedéseket kell foganatosítani a CFC-kibocsátás drasztikus csökkentése érdekében. Újabban ajánlásokat fogadtak el, hogy a fluor-klór-szénhidrogének gyártását az évszázad végéig gyakorlatilag be kell szüntetni. Ennek eredményeként nem lesz lehetséges közép és hosszú távon folytatni a CFC hajtógázok használatát. Bár megkísérelték a nem nyomás alatt álló adagoló inhalátorok használatát, ezen eszközök közül sok nem bizonyult teljesen sikeresnek. Sok ilyen eszköz nem szolgáltat egyforma adagokat, mechanikusan összetett, a jelenleg forgalomban lévő aeroszoltartály-egységenként nem biztosít 100-200 adagot, használata az egyén számára nehézkes, méretük nagy és alkalmazásuk a betegnek terhes, különösen, ha sürgősen van szükség a gyógyszeres kezelésre.

Ezért felmerült az igény olyan aeroszol készítmények iránt,

amelyek lényegileg mentesek a fluor-klór-szénhidrogénektől. A nem-CFC hajtógázrendszernek eleget kell tenni a nyomás alatti adagoló inhalátorok iránt támasztott bizonyos követelményeknek. Így, ne legyenek toxikusak, legyenek stabilisak és ne lépjenek reakcióba a gyógyszerrel és a szelep és vezérlőszerv főbb alkatrészeivel. Egy ilyen megfelelőnek talált hajtógáz a Freon 134a, HFA 134a, HFC 134a néven is ismert 1,1,1,2,-tetrafluor-etán. A HFC 134a-nak a fizikai tulajdonságai, így a gőznyomása, polaritása, oldékonysága, sűrűsége és viszkozitása azonban különbözik az általánosan használt hajtógázokétól. A HFC 134a hajtógáz gőznyomása 5,84 bar (84,7 psi) abszolút érték, ami túl nagy az adagoló inhalátorokban való használathoz. Továbbá, az általánosan használt felületaktív anyagok oldhatatlanok a HFC 134a-ban. Ráadásul, amikor a hatóanyagot oldat formájában kell alkalmazni, a hatóanyag esetleg nem oldódik könnyen ebben a hajtógázban. A HFC 134a és a korábban alkalmazott CFC hajtógázok sűrűség- és polaritásbeli különbsége a hatóanyag eltérő adagolását eredményezheti, amikor a HFC 134a helyettesíti a CFC hajtógázt. A hatóanyag leföleződhet, leülepedhet vagy agglomerálódhat a nem-CFC hajtógázban, még akkor is, ha ez nem történik meg a CFC hajtógáz esetében.

A HFA 134a gyógyászati inhalátorokban való alkalmazását korábban már közölték. A 0 372 777 számú nyilvánosságra hozott európai szabadalmi bejelentés Freon 134a-t és egy, a hajtógáznál nagyobb polaritású adjuvánst tartalmazó orvosi készítményről tudósít. Ebben a szabadalmi bejelentésben felsorolnak néhány lehetséges adjuvánst és felületaktív anyagot a hajtógázzal és a hatóanyaggal való együttes alkalmazás céljára.

A WO 91/04011 számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentésben az 1,1,1,2-tetrafluor-etán és egy porított és a hajtógázban való diszpergálása előtt valamilyen nem-perfluorozott felületaktív anyaggal bevont hatóanyag kombinációjáról tudósítanak. A közlemény 6. és 7. oldalán felsorolnak a hajtógázzal együtt felhasználható alkalmas felületaktív anyagokat. Adott esetben adagolhatunk a készítményhez valamilyen perfluorozott adjuvánst. A hatóanyag bevonattal való előzetes ellátása azonban előnytelen lehet, minthogy így a gyártási eljárás egy további komplex lépést tartalmaz.

A 30161 számú kutatási jelentés (1989. május) közli, hogy a nem-CFC hajtógázok, így a fluor-szénhidrogének használhatók az olyan nyomás alatti gyógyszereknél, amelyeket közvetlenül a tüdőbe juttatnak, például a hörgőtágítóknál.

A 4,174,295 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban közlik a HFC 134a és különböző fluor-klór-szénhidrogének és adott esetben valamilyen telített szénhidrogén kombinációját. A 2,885,427 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban a HFC 134a-nak aeroszol hajtógázként való felhasználásáról tudósítanak. A 3,261,748 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban a HFC 134a-nak az érzéstelenítésben való felhasználását közlik. A 4,129,603, 4,311,863, 4,851,595 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásokban és a 379,793 számú nyilvánosságra hozott európai szabadalmi bejelentésben is említik a HFC 134a-nak aeroszol hajtógázként való felhasználását.

A fent említett speciális kombinációk azonban nem feltét-

lenül biztosítják a kívánt oldékonyságot, stabilitást, alacsony toxicitást, pontos adagolást, a helyes részecskeméretet (szuszpenzió esetében) és/vagy az adagoló inhalátorokban általánosan használt szelepalkatrészekkel való kompatibilitást.

Találmányunk tárgyát olyan fluor-klór-szénhidrogénektől lényegileg mentes, nem toxikus készítmények képezik, amelyeknek stabilitása és a hatóanyaggal és a szelep alkatrészeivel való kompatibilitása javított mértékű és, amelyek viszonylag könnyen előállíthatók.

A találmány tárgyát képezik még az olyan készítmények is, amelyeket viszonylag csekély módosításokkal és a hatóanyag előzetes bevonatolása nélkül fel lehet használni a jelenlegi aeroszol-töltő berendezésekben.

A találmány olyan aeroszol készítményre vonatkozik, amely lényeges alkotórészeként a következőkből áll:

- A. valamilyen gyógyszer hatásos mennyiségéből; és
- B. 1,1,1,2-tetrafluor-etánból.

A készítmény adott esetben tartalmazhat még előnyösen egy, az alábbiak közül választott segédanyagot:

közepes lánchosszúságú zsírsavak propilén-glikol-diésztereai;
 közepes lánchosszúságú zsírsavak triglicerid-észtereai;
 perfluor-(dimetil-ciklobután);
 perfluor-ciklobután;
 poli(etilén-glikol);
 mentol;
 leuroglikol;
 dietilén-glikol-monoetil-éter;

közepes lánchosszúságú zsírsavak poliglikolizált gliceridjei;

alkoholok;

eukaliptuszolaj;

rövid lánchosszúságú zsírsavak;

és ezek kombinációi.

Adott esetben a készítmény tartalmazhat még valamilyen felületaktív anyagot. A felületaktív anyag előnyösen az alábbiak közül választható:

olajsav;

szorbitán-trioleát;

cetil-piridinium-klorid;

szója-lecitin;

polioxietilén (20)-szorbitán-monolaurát;

polioxietilén (20)-szorbitán-monosztearát;

polioxietilén (20)-szorbitán-monooleát;

polioxipropilén-polioxietilén blokk-kopolimerek;

polioxietilén (10)-sztearil-éter;

polioxietilén (2)-oleil-éter;

polioxipropilén-polioxietilén-etilén-diamin blokk-kopolimerek;

ricinusolaj-etoxilát;

és ezek kombinációi.

Az előnyös folyékony segédanyagok közé tartozik a dietilén-glikol-monoetil-éter, közepes lánchosszúságú zsírsavak propilén-glikol-diészterei, perfluor-(dimetil-ciklobután) és poli(etilén-glikol).

Az előnyös felületaktív anyagok közül megemlítjük az olajsavat; szorbitán-trioleátot; cetil-piridinium-kloridot; polioxi-
etilén (20)-szorbitán-monolaurátot; polioxipropilén-polioxieti-
lén blokk-kopolimereket; szója-lecitint; és a polioxipropilén-
-polioxietilén-etiléndiamin blokk-kopolimereket, amelyek közül
különösen előnyös az olajsav.

A találmány különös előnyökkel jár, ha a hatóanyag az albu-
terol, monometazon-furoát vagy beklometazon-dipropionát, és ezek
sói és klatrátjai.

Egy találmány szerinti készítmény a következő határok között
tartalmazza a komponenseket:

A.	1,1,1,2,-tetrafluor-etán	25	-99,99	tömeg %
B.	hatóanyag	0,01- 1		tömeg %
C.	segédanyag	0	-75	tömeg %
D.	felületaktív anyag	0	- 3	tömeg %

A találmány tárgyát képezi még módszer az asztma emlősök-
nél való kezelésére, amely az ilyen kezelés szükségessége esetén
az alábbi komponensekből álló aeroszol készítmény hatásos meny-
nyiségét alkalmazza az emlősnél:

- A. a következők közül választott gyógyszer valamelyike: albu-
terol, mometazon-furoát, beklometazon-dipropionát és ezek
sói és klatrátjai;
- B. 1,1,1,2,-tetrafluor-etán; és
- C. adott esetben az alábbiak közül választott segédanyag:
közepes lánchosszúságú zsírsavak propilénglikol-diészterei;
közepes lánchosszúságú zsírsavak triglicerid-észterei;
perfluor-(dimetil-ciklobután);

perfluor-ciklobután;
 poli-(etilén-glikol);
 mentol;
 lauroglikol;
 dietilénglikol-monoetil-éter;
 közepes lánc hosszúságú zsírsavak poliglikolizált glicerid-
 jei;
 alkoholok;
 rövid lánc hosszúságú zsírsavak;
 eukaliptuszolaj;
 és ezek kombinációi.

A készítmény adott esetben tartalmaz valamilyen felületak-
 tív anyagot is. A felületaktív anyag előnyösen az alábbiak vala-
 melyike lehet:

olajsav;
 szorbitán-trioleát;
 cetil-piridinium-klorid;
 szója-lecitin;
 polioxietilén (20)-szorbitán-monolaurát;
 polioxietilén (20)-szorbitán-monosztearát;
 polioxipropilén-polioxietilén blokk-kopolimerek;
 polioxietilén (10)-sztearil-éter;
 polioxietilén (2)-oleil-éter;
 polioxietilén-polioxipropilén-etilén-diamin blokk-kopoli-
 merek;
 ricinusolaj-etoxilát;
 és ezek kombinációi.

A találmány szerinti készítmények mind felhasználják a 134a-jelű hajtógázt a hatóanyaggal, adott esetben valamilyen folyékony segédanyaggal, és adott esetben valamilyen felületaktív anyaggal kombinálva.

A segédanyag elősegíti a hatóanyagnak a hajtógázzal való kompatibilitását és elfogadható szintre, vagyis körülbelül 2,75 bar és 5,52 bar (40 és 80 psi) közötti, előnyösen 3,45 bar és 4,83 bar (50 és 70 psi) közötti abszolút értékre csökkenti a ki-menőnyomást. A választott segédanyag ne reagáljon a hatóanyaggal, viszonylag ne legyen toxikus, és gőznyomása körülbelül 3,45 bar (50 psi) abszolút érték alatt legyen. Az itt használt értelemben a "közepes lánchosszúságú zsírsavak" kifejezés alatt karboxicsoportban végződő 6-12 szénatomos, előnyösen 8-10 szénatomos alkilcsoportokból álló láncokat értünk. A "rövid lánchosszúságú zsírsavak" kifejezés alatt karboxicsoportban végződő 4-8 szénatomos alkilcsoportokból álló láncot értünk. Az "alkohol" kifejezés alatt 1-3 szénatomos alkoholokat, így metanolt, etanolt és izopropil-alkoholt értünk. Az előnyös segédanyagok között szerepelnek a következők:

közepes lánchosszúságú zsírsavak propilén-glikollal képezett diészterei, amelyek beszerezhetők a Hüls America, Inc. cégtől (Piscataway, N.J.) Miglyol 840 védjegyzett néven;

közepes lánchosszúságú zsírsavak triglicerid-észterei; beszerezhetők a Hüls cégtől Miglyol 812 védjegyzett néven;

perfluor-(dimetil-ciklobután), beszerezhető Vertrel 245 védjegyzett néven az E.I.DuPont de Nemours and Co. Inc. cégtől (Wilmington, Delaware);

perfluor-ciklobután, beszerezhető a PCR cégtől (Gainsville, Florida) oktafluor-ciklobután védjegyzett néven;
 poli(etilén-glikol), beszerezhető PEG 400 védjegyzett néven a BASF cégtől (Parsippany, N.J.);
 mentol, beszerezhető a Pluess-Stauffer International cégtől (Stanford, Connecticut);
 propilénglikol-monolaurát, beszerezhető lauroglikol védjegyzett néven a Gattefossé cégtől (Elmsford, N.Y.);
 dietilénglikol-monoetil-éter, beszerezhető Transcutol védjegyzett néven a Gattefossé cégtől;
 közepes lánchosszúságú zsírsavak poliglikolizált gliceridjei, beszerezhetőek Labrafac Hydro WL 1219 védjegyzett néven a Gattefossé cégtől;
 alkoholok, így etanol, metanol és izopropil-alkohol;
 eukaliptuszolaj, beszerezhető a Pluess-Stauffer International cégtől;
 és ezek elegyei.

Adott esetben adagolhatunk az elegyhez valamilyen felületaktív anyagot, hogy azzal csökkentjük a felületi és felületközi feszültséget a hatóanyag és a hajtógáz között. Amikor a hatóanyag, hajtógáz és a segédanyag szuszpenziót kell, hogy alkosson, felületaktív anyag jelenléte lehet kívánatos vagy nem. Ahol a hatóanyag, hajtógáz és a segédanyag oldatot kell, hogy alkosson, valamilyen felületaktív anyag szükséges lehet vagy nem, részben az illető hatóanyag és segédanyag oldékonyságától függően. A felületaktív anyag lehet bármely alkalmas, nem toxikus vegyület, amely nem reagál a hatóanyaggal és, amely lényegesen csökkenti a

hatóanyag, a segédanyag és a hajtógáz közötti határfelületi feszültséget és/vagy szelep-kenőanyagként is hat. Az előnyös felületaktív anyagok között szerepelnek a következők:

olajsav, beszerezhető oleic acid NF 6321 védjegyzett néven a Henkel Corp. Emery Group-tól (Cincinnati, Ohio);

cetil-piridinium-klorid, beszerezhető az Arrow Chemical, Inc.-től (Westwood, N.J.);

szója-lecitin, beszerezhető Epikuron 200 védjegyzett néven a Lucas Meyer cégtől (Decatur, Illinois);

polioxietilén (10)-sztearil-éter, beszerezhető Brij 76 védjegyzett néven az ICI-től;

polioxietilén (2)-oleil-éter, beszerezhető Brij 92 védjegyzett néven ICI-től;

polioxietilén-polioxipropilén-etilén-diamin blokk-kopolimer, beszerezhető Tetronic 150 R1 védjegyzett néven a BASF cégtől;

polioxietilén (20)-szorbitán-monolaurát, beszerezhető Tween 20 védjegyzett néven az ICI Specialty Chemicals cégtől (Wilmington, Delaware);

polioxietilén (20)-szorbitán-monosztearát, beszerezhető Tween 60 védjegyzett néven az ICI-től;

polioxietilén (20)-szorbitán-monoleát, beszerezhető Tween 80 védjegyzett néven az ICI-től;

polioxipropilén-polioxietilén blokk-kopolimerek, beszerezhetőek Pluronic L-92, Pluronic L-121 és Pluronic F 68 védjegyzett néven a BASF cégtől;

ricinusolaj-etoxilát, beszerezhető Alkasurf CO-40 védjegyzett

zett néven a Rhone-Poulenc cégtől (Missisauga, Ontario Canada);

és ezek elegyei.

A találmány szerint alkalmazható hatóanyagok között szerepelhet bármely olyan gyógyászatilag hatékony vegyület, amelyet szájon át végzett inhalációval, vagy orron át juttatnak a beteg szervezetébe. A vegyületek tipikus csoportjai között találjuk a hörgőtágítókat, gyulladáscsökkentő vegyületeket, antihisztaminikumokat, allergiaellenes szereket, fájdalomcsillapítókat, köhögéscsillapító szereket, antianginális szereket, szteroidokat, kortikoszteroidokat, érszűkítőket és antibiotikumokat. Speciális vegyületek a vegyületeknek eme csoportjain belül az albuterol, metazon-furoát, beklometazon-dipropionát, izoproterenol, heparin, terbutalin, rimiterol, perbuterol, dinátrium-kromoglükát, izoprenalin, adrenalin, pentamidin és ipratropium-bromid. Ezeket a vegyületeket felhasználhatjuk szabad bázisként és só vagy klatrát formájában, a hatóanyagnak az illető készítményben mutatott stabilitásától és oldékonyságától függően. Ha klatrátokat alkalmazunk, akkor a P-11 és a hexán klatrátok különösen előnyösek.

Ha a hatóanyag szuszpenziót képez, a részecskeméret viszonylag egységes legyen, úgy hogy lényegileg valamennyi részecske a $0,1 \mu\text{m}$ és $25 \mu\text{m}$ közötti, előnyösen a $0,5 \mu\text{m}$ és $10 \mu\text{m}$ közötti, előnyösebben az $1 \mu\text{m}$ és $5 \mu\text{m}$ közötti tartományban legyen. A $25 \mu\text{m}$ -nél nagyobb részecskék visszamaradhatnak az orofaringeális üregben, míg a körülbelül $0,5 \mu\text{m}$ -nél kisebb részecskéket előnyösen nem használjuk fel, minthogy azokat feltehetően kielélegezzük, és ezért nem érik el a beteg tüdejét.

A találmány szerinti készítményeket az aeroszol-tartályokba a szokásos töltőkészülékekkel tölthetjük be. Minthogy a 134a-jelű hajtógáz esetleg nem kompatibilis a jelenlegi aeroszol szelep szerelvényekben általában használatos elasztomer vegyületekkel, szükségessé válhat azok helyettesítése más anyagokkal, így fehér bunakaucsukkal, vagy segédanyagok és adott esetben felületaktív anyagok használata, amelyek csökkentik a 134a-jelű hajtógáz káros hatásait a szelep alkatérszeire. Adott esetben alkalmazhatunk valamilyen vezérlőeszközt távköztartóval az adagoló inhalátorból kijövő permet energiájának csökkentése céljából.

A hatóanyag egyenletes elosztásának biztosítása céljából a készítmények tipikusan a következő komponenseket tartalmazzák:

	<u>tömeg%</u>	<u>előnyös</u> <u>tömeg%</u>	<u>legelőnyösebb</u> <u>tömeg%</u>
Hatóanyag	0,01- 1	0,03- 0,7	0,05- 0,5
Hajtógáz	25 -99,99	50 -99,97	50 -99,95
Segédanyag(ok)	0 -75	0 -50	0 -50
Felületaktív anyag(ok)	0 - 3	0 - 2	0 - 1

Az adott alkalmazástól függően a tartályt megtölthetjük egyszeri vagy többszöri adagolásra szánt, előre meghatározott mennyiségű készítménnyel. A tartályt tipikusan többszöri adagolásra méretezik, ezért nagyon fontos, hogy a tartályból kijutó készítmény lényegileg egységes legyen minden egyes adagolásnál. Például, ahol a készítmény hörgőtágításra szolgál, a tartályt tipikusan 200 adagra elegendő mennyiségű készítménnyel töltik meg.

Az alkalmas szuszpenziókat osztályozhatjuk részben a készítmény néhány fizikai tulajdonságának, így a részecske-agglomerá-

ció sebességének, az agglomerátumok méretének és a részecskék leföldrödési/ülepedési sebességének megfigyelésével, és ezeknek valamilyen elfogadható standarddal való összehasonlítása alapján. A megfelelő adatokat osztályozhatjuk a hatóanyagnak a teljes ajánlott tárolási hőmérséklet-tartományban mutatott oldékonyságának figyelembe vételével.

A találmány szerinti szuszpenziókat előnyösen készíthetjük vagy a nyomás alatti töltés módszerével, vagy a hideg töltési eljárással, amelyek jól ismertek a szakterületen.

Az adagoló inhalátorok céljaira a szuszpenziók különösen előnyösek lehetnek hatásossági és stabilitási megfontoságok alapján.

A szakterületen járatosak még adagolhatnak a készítményhez egy vagy több tartósítószer, puffert, antioxidánst, édesítő- és/vagy ízesítőszer vagy más ízelfedő szer, a készítmény jellegétől függően.

Az alábbi 1-32. példák a találmány szerinti jellemző készítmények további leírását adják; egyes példák esetében "A"-val és "B"-vel jelzett vagylagos készítmények is szerepelnek.

<u>Komponens</u>	<u>Tömeg %</u>
<u>1. példa</u>	
Albuterol	0,1
Vertrel 245	9,9
HFC-134a	90,0
<u>2. példa</u>	
Albuterol	0,5
Vertrel 245	49,9
HFC-134a	49,6

<u>Komponens</u>	<u>Tömeg %</u>	
<u>3. példa</u>		
Albuterol	0,1	
Olajsav	0,01	
Migliol 840	9,0	
HFC-134a	90,89	
<u>4. példa</u>		
Albuterol	0,1	
Tetronik 150 R1	0,1	
Migliol 840	9,8	
HFC-134a	90,0	
<u>5. példa</u>		
Albuterol	0,1	
Pluronik L-121	0,1	
Migliol 840	9,8	
HFC-134a	90,0	
<u>6. példa</u>		
Albuterol	0,1	
Olajsav	0,2	
Transzkutol	18,0	
HFC-134a	81,7	
<u>7. példa</u>		
	<u>A</u>	<u>B</u>
Albuterol	0,10	0,10
Olajsav	0,01	0,01
Etanol	30,00	15,00
HFC-134a	69,89	84,89

8. példa

	<u>A</u>	<u>B</u>
Albuterol-szulfát	0,10	0,10
Olajsav	0,01	0,01
Etanol	30,00	15,00
HFC-134a	69,89	84,89

9. példa

<u>Komponens</u>	<u>Tömeg %</u>
Albuterol	0,1
Vertrel 245	17,0
Migliol 840	9
HFC-134a	73,9

10. példa

Albuterol	0,10
Olajsav	0,1
Etanol	10,00
Vertrel 245	9,90
HFC-134a	79,99

11. példa

Albuterol	0,1
Pluronik L-121	0,4
Vertrel 245	16,6
Migliol 840	9
HFC-134a	73,9

12. példa

Albuterol	0,10
Pluronik L-121	0,90

12. példa (folytatása)

<u>Komponens</u>	<u>Tömeg %</u>
Olajsav	0,01
Migliol 840	9,00
HFC-134a	89,99

13. példa

<u>Komponens</u>	<u>Tömeg %</u>	
	<u>A</u>	<u>B</u>
Albuterol	0,10	
Tetronik 150 R1	0,10	
Olajsav	0,01	
Migliol 840	9,80	
HFC-134a	89,99	

14. példa

Mometazon furoát	0,10	0,10
Olajsav	0,01	0,01
Etanol	30,00	15,00
HFC-134a	69,89	84,89

15. példa

Mometazon-furoát	0,1
Olajsav	0,2
Transzkutol	18,0
HFC-134a	81,7

16. példa

Mometazon-furoát	0,1
Tween 20	0,1

16. példa (folytatása)

<u>Komponens</u>	<u>Tömeg %</u>	
	<u>A</u>	<u>B</u>
Migliol 840	9,8	
HFC-134a	90,0	

17. példa

<u>Komponens</u>	<u>Tömeg%</u>
Mometazon-furoát	0,1
Pluronik L-121	0,4
Migliol 840	9,0
HFC-134a	90,5

18. példa

Mometazon-furoát	0,1
Tetronik 150 R1	0,1
Migliol 840	9,8
HFC-134a	90,0

19. példa

Beklometazon-dipropionát	0,1
Olajsav	0,01
Etanol	5
HFC-134a	94,89

20. példa

Beklometazon-dipropionát P-11 klatrát	0,1
Olajsav	0,01
Migliol 840	1,5
HFC-134a	98,39

21. példa

<u>Komponens</u>	<u>Tömeg%</u>
Beklometazon-dipropionát-hexán-klatrát	0,1
Pluronic L121	0,01
Migliol 840	1,5
HFC-134a	98,3

22. példa

Mometazon-furoát	0,1
HFC-134a	99,9

23. példa

Beklometazon-dipropionát P-11 klatrát	0,1
HFC-134a	99,9

24. példa

Mometazon-furoát	0,1
Tween 20	0,01
HFC-134a	99,89

25. példa

Beklometazon-dipropionát P-11 klatrát	0,1
Tween 20	0,01
HFC-134a	99,89

26. példa

Mometazon-furoát	0,1
Tween 20	0,01
Olajsav	0,0005
HFC-134a	99,8895

27. példa

<u>Komponens</u>	<u>Tömeg%</u>
Mometazon-furoát	0,1
Migliol 840	9
Olajsav	0,005
Tetronik 150 R1	0,01
HFC-134a	90,885

28. példa

Beklometazon-dipropionát P-11 klatrát	0,1
Migliol 840	3
Olajsav	0,005
Pluronik L121	0,01
HFC-134a	96,885

29. példa

Beklametazon-dipropionát	0,1
Olajsav	0,2
Transzkutol	5
HFC-134a	94,7

30. példa

Beklometazon-dipropionát P-11 klatrát	0,1
Pluronik L-121	0,1
Migliol 840	1,5
HFC-134a	98,7

31. példa

Beklometazon-dipropionát	0,1
PEG 400	5
HFC-134a	94,9

32. példa

<u>Komponens</u>	<u>Tömeg%</u>
Beklometazon-dipropionát P-11 klatrát	0,1
Migliol 840	1,5
HFC-134a	94,9

Bár a fenti példák hatóanyagként albuterolt, albuterol-szulfátot, mometazon-furoátot, beklometazon-dipropionátot és beklometazon-dipropionát-klatrátokat tartalmaznak, úgy véljük, hogy más, szájon vagy orron át alkalmazott gyógyszer is felhasználható. Hasonlóképpen, úgy véljük, hogy a példákban szereplőkön kívül más segédanyagok és felületaktív anyagok is alkalmazhatók.

A találmány fenti megvalósításainak leírását szemléltetés céljából mutattuk be. Nem szántuk azokat olyanoknak, amelyek a lehetőségeket kimerítik, vagy amelyek a találmány oltalmi körét a pontosan megadott összetételekre korlátoznák; a fentiek fényében nyilvánvalóan számos módosítás és változtatás is lehetséges. A megvalósításokat úgy választottuk meg és írtuk le, hogy azok a legjobban megvilágítsák a találmány alapelveit és azok gyakorlati alkalmazását, hogy ezáltal lehetővé tegyék a szakterületen járatos mások számára, hogy a találmányt a lehető legjobban alkalmazzák a különböző megvalósításokban és a különböző módosításokkal, ahogy azok a szándékolt speciális felhasználásokhoz alkalmazhatók. A találmány oltalmi körét az itt mellékelt igénypontok határozzák meg.

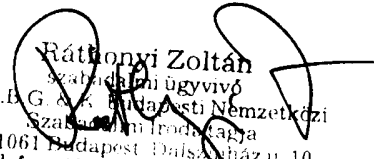
S z a b a d a l m i i g é n y p o n t o k

1. Aeroszol készítmény, azzal jellemezve, hogy lényeges alkotórészként
 - a) valamilyen gyógyszerhatóanyag hatásos mennyiségét;
 - b) 1,1,1,2-tetrafluor-etánt;
 - c) adott esetben segédanyagként egy közepes lánchosszúságú zsírsav propilén-glikol-diésztereinek valamelyikét és egy közepes lánchosszúságú zsírsav valamilyen triglicerid-észterét és adott esetben a segédanyaggal együtt jelenlévő felületaktív anyagot; és
 - d) adott esetben tartósítószer, pufferok, antioxidánsok, édesítőszer és ízelfedőszer közül egyet vagy többettartalmaz.
2. Az 1.igénypont szerinti készítmény, azzal jellemezve, hogy gyógyszerhatóanyagként albuterolt, mometazon-furoátot, beklometazon-dipropionátot, izoproterenolt, heparint, terbutalint, rimiterolt, perbuterolt, dinátrium-kromoglikátot, izoprenalint, adrenalint, pentamidint, ipratropium-bromidot vagy ezek sóit vagy klatrátjait tartalmazza.
3. Az 1.igénypont szerinti készítmény, azzal jellemezve, hogy gyógyszerhatóanyagként albuterolt, albuterol-szulfátot, beklometazon-dipropionátot, beklometazon-dipropionát-klatrátokat vagy mometazon-furoátot tartalmaz.
4. Az 1.igénypont szerinti készítmény, azzal jellemezve, hogy 0,01 - 1 tömeg% gyógyszerhatóanyagot tartalmaz.

5. Az 1.igénypont szerinti készítmény, azzal jellemezve, hogy 0,03 - 0,7 tömeg% gyógyszerhatóanyagot tartalmaz.
6. Az 1.igénypont szerinti készítmény, azzal jellemezve, hogy 0,05 - 0,5 tömeg% gyógyszerhatóanyagot tartalmaz.
7. Az 1.igénypont szerinti készítmény, azzal jellemezve, hogy 1 - 5 μm átlagos részecskeméretű, por formájú gyógyszerhatóanyagot tartalmaz.
8. Aeroszol készítmény, azzal jellemezve, hogy lényeges alkotórészként
- a) gyógyszerhatóanyagként albuterolt, mometazon-furoátot, beklometazon-dipropionátot vagy ezek sóit vagy klatrátjait;
 - b) 1,1,1,2-tetrafluor-etánt;
 - c) adott esetben segédanyagként egy közepes lánchosszúságú zsírsav propilén-glikol-diésztereinek valamelyikét és egy közepes lánchosszúságú zsírsav valamilyen triglicerid-észterét és adott esetben a segédanyaggal együtt jelenlévő felületaktív anyagot; és
 - d) adott esetben tartósítószer, pufferek, antioxidánsok, édesítőszer és ízelfedőszer közül egyet vagy többet
- tartalmaz.

rapz ucsua
Burouki

A meghatalmazott:


Ráthonyi Zoltán
Szabványügyi ügyvivő
az S.B.G. és K. Budapesti Nemzetközi
Szabványügyi Társaság tagja
H-1061 Budapest, Dalsóház u. 10.
Telefon: 153-3733, Fax: 153-3664