

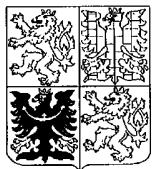
PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2000 - 3367

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **17.03.1999**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **19.03.1998**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1998/9805938**

(33) Země priority: **GB**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **11.07.2001**
(Věstník č. 7/2001)

(86) PCT číslo: **PCT/EP99/01757**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/47195**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 M 15/00

B 65 D 83/14

B 05 D 7/24

(71) Přihlašovatel:

GLAXO GROUP LIMITED, Greenford, GB;

(72) Původce:

Riebe Michael Thomas, Research Triangle Park, NC,
US;

Schulze Mark Douglas, Research Triangle Park, NC,
US;

(74) Zástupce:

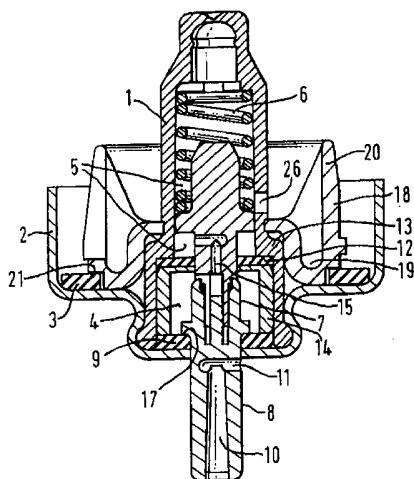
Korejzová Zdeňka JUDr., Spálená 29, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Ventil pro kontejner na aerosol, kontejner na
aerosol a inhalační zařízení s tímto ventilem**

(57) Anotace:

Ventil pro kontejner na aerosol je vhodný pro použití při podávání množství jeho obsahu. Komponenty ventilu zahrnují fluorovaný polymer a/nebo fluorovaný potah, což snižuje usazování léku ve ventilu.



CZ 2000 - 3367 A3

Ventil pro kontejner na aerosol, kontejner na aerosol a inhalační zařízení s tímto ventilem

Oblast techniky

5 Předkládaný vynález se týká ventilu pro kontejner na aerosol, který je vhodný pro podávání množství svého obsahu a který může být použit při léčení astma a jiných chorob. Zejména se přitom předkládaný vynález týká ventilu pro inhalátor odměřených dávek, který je vhodný pro použití při
10 podávání odměřených dávek léků.

Dosavadní stav techniky

15 Kontejnery pro aerosolové směsi běžně zahrnují těleso lékovky (nádobku) spojenou s ventilem. Ventil zahrnuje dřík ventilu, skrz který je směs vydávána. Obecně ventil obsahuje pryžové těsnění ventilu, určené pro umožnění vratného posouvání dříku ventilu a bránící unikání hnacího prostředku z kontejneru. Inhalátory odměřených dávek zahrnují ventil,
20 který je zkonstruován pro podávání odměřeného množství aerosolové směsi příjemci při jednom spuštění. Takový dávkovací ventil obecně zahrnuje dávkovací komoru, která má nastavený objem, přičemž cílem je podat při spuštění přesnou, předem stanovenou dávku.

25 Vhodné ventily pro použití ve vynálezu jsou dosažitelné od výrobců obecně známých v průmyslu zabývajícím se manipulací s aerosoly, například od Valois, Francie (například DF10, DF30, DF60), Bepak plc, Anglie (například BK300, BK356, BK357) a 3M-Neotechnic Limited, Anglie (například Spraymiser™). Dávkovací ventily jsou používány ve
30 spojení s komerčně dostupnými kontejnery, jako jsou hliníkové

nádobky, vhodnými pro podávání farmaceutických aerosolových směsí.

5 Aerosolové směsi, které jsou obecně používané, zahrnují, suspenzi léku, jeden nebo více kapalných hnacích prostředků, případně s pomocným hnacím prostředkem, a případně příměsí, jako je rozpouštědlo nebo povrchově aktivní činidlo, ačkoliv vynález může být použitelný pro podávání jakékoliv aerosolové směsi. Aerosolová směs je v nádobce pod tlakem.

10 Bylo zjištěno, že běžné aerosolové inhalátory, zejména inhalátory odměřených dávek, trpí zhoršujícím se výkonem v důsledku usazování částic léku v komponentech ventilu, zejména v dávkovací komoře. To vede na vysoký výskyt nejednotnosti v dávkách podávaného léku, což se stává
15 obzvláště akutním při zvyšujícím se počtu použití. Problém ukládání léku v běžných aerosolech je zejména zvýrazněn, když jsou použity aerosolové směsi neobsahující excipienty, které jsou tedy na bázi alkanových (HFA) hnacích prostředků 134a a 227. Bylo dále zjištěno, že usazování léku se zvětšuje
20 v souladu s uložením aerosolu, zejména když je aerosol uložen při vysoké teplotě a/nebo vysoké vlhkosti.

Podstata vynálezu

25 Vynález navrhuje ventil pro aerosol, ve kterém je podstatně omezeno usazování léku ve srovnání s běžně dosažitelnými ventily, když tento ventil je použit s aerosoly zahrnujícími aerosolovou směs pro inhalování. Přesněji tedy předkládaný vynález navrhuje dávkovací ventil mající
30 dávkovací komoru, ve které je podstatně omezeno usazování léku.

Vynález se tedy týká ventilu pro kontejner na aerosol pro podávání v něm obsažené suspenze nebo roztoku substance v kapalném hnacím prostředku, přičemž tento ventil zahrnuje tělo ventilu, definující komoru, převáděcí průchod, skrz který může množství substance, určené k podání, procházet z kontejneru do komory, a podávací prostředek, který umožňuje podávání substance, přičemž komora zahrnuje fluorovaný polymer.

Vynález dále navrhuje kontejner na aerosol, který zahrnuje ventil podle vynálezu, a inhalační zařízení, výhodně inhalátor odměřených dávek, který obsahuje tento kontejner na aerosol

Vynález dále také navrhuje způsob snížení usazování léku v dávkovací komoře pro použití v inhalátoru odměřených dávek prostřednictvím použití fluorovaného polymeru podle vynálezu.

Vynález ještě dále navrhuje ventil pro kontejner na aerosol, jak bylo popisováno výše, u kterého je povrch komory, například dávkovací komory, který je v kontaktu se substancí určenou k podání, potažen fluorovaným materiálem, včetně fluorovaných potahů, plastových materiálů zahrnujících fluorované materiály, a podobně.

Fluorovaným potahem je výhodně plasmový potah, například plasmový potah CF_4 . Výhodně je fluorovaný plasmový potah CF_4 nanesen na dávkovací komoru dávkovacího ventilu, která může být vyrobena z jakéhokoli běžně používaného plastového materiálu, jako je acetal, polyester, a podobně. Plasmový potah může sestávat z fluorovaného polymeru uloženého na povrch komponentu ventilu, výhodně komory,

prostřednictvím polymerace nebo přímé modifikace povrchu materiálu prostřednictvím záměny vodíkových iontů v materiálu za fluorové ionty. Proces potahování může obvykle probíhat ve vakuu za teploty okolního prostředí. Komponenty, které mají
5 být potaženy, jsou umístěny do komory, ve které se vytvoří podtlak a vakuum. Fluorovaný monomer nebo zdroj fluoru je přiváděn do komory s řízenou rychlostí. Uvnitř komory je zažehnuto plasma a udržováno po danou dobu se zvoleným nastavením výkonu. Na konci této úpravy je plasma přerušeno,
10 komora propláchnuta a produkty vyjmuty. Při procesu polymerace bude tenká vrstva plasmového polymeru spojena s povrchem komory, výhodně dávkovací komory, nebo jakýmkoliv jiným povrchem ventilu, který má být potažen.

Fluorovaný polymer může být zvolen z jakéhokoliv
15 běžně používaného fluorovaného polymeru či kopolymeru nebo jejich směsí nebo směsí fluorovaného polymeru v kombinaci s ne-fluorovanými polymery běžně používanými při výrobě ventilů, jako je acetal, polyester (PBT) a rovněž směsí polymeru s, například, nerezavou ocelí (například směs
20 PBT/nerezová ocel (PDX W096082)), a podobně. Příklady vhodných fluorovaných polymerů zahrnují polytetrafluoretylen (PTFE), etylentetrafluoretylen (ETFE), polyvinylidenfluorid (PVDF), perfluoralkoxyalkan (PFA), polyvinylfluorid (PVF), polychlorotrifluoretylen (PCTFE), fluorovaný etylenpropylen
25 (FEP, a podobně. Vhodné kopolymery zahrnují kopolymery tetrafluoretylenu (TFE) s PFA, TFE s hexafluorpropylenem (HFP) (dosažitelný jako FEP 6107 a FEP 100 od firmy DYNEON), VDF s HFP (komerčně dosažitelný jako Viton A), TFE s perfluorpropylvinyleterem (dosažitelný jako PFA 6515N od
30 firmy DYNEON), směs TFE, hexafluorpropylen a

vinylidenfluoridu (komerčně dosažitelná jako THV 200G od firmy DYNEON), a podobně.

Je třeba ale uvést, že bude vhodný jakýkoliv běžně dosažitelný polymer, kopolymer nebo jejich směs, zahrnující fluorovaný polymer, který může být použit pro výrobu ventilu pro použití inhalátoru podle vynálezu. Příklady směsí polymerů a/nebo kopolymerů zahrnují, například, až 80 % hmotnostních fluorovaného polymeru, případně až 40 % hmotnostních fluorovaného polymeru, případně až 20 % hmotnostních fluorovaného polymeru nebo případně až 5 % hmotnostních fluorovaného polymeru. Výhodně jsou fluorované polymery, zvolené z PTFE, PVF a PCTFE, použity jako směsi s ne-fluorovanými polymery. Například je tedy vhodným materiálem HOSTAFORM X329™ (Hoechst), který je směsí 5 % PTFE a acetalu, HOSTAFORM C9021TF, který je směsí 20 % PTFE a acetalu, směsí PTFE a PBT (například LNP WL4040), směsí PTFE a PBT a silikonu (například LNP WL4540).

Fluorované polymery a jejich směsi, použité podle vynálezu, mohou být formovány jakýmkoliv běžným způsobem, například, injekčním vstřikováním, tvářením plastů a podobně.

Podle výhodného provedení vynálezu je ventil dávkovacím ventilem zahrnujícím dávkovací komoru, převáděcí průchod, skrz který může z kontejneru do dávkovací komory procházet množství substance určené k podání, přičemž v první poloze je podávací průchod izolován od dávkovací komory a dávkovací komora je spojena s kontejnerem přes převáděcí průchod a ve druhé poloze je podávací průchod spojen s dávkovací komorou a převáděcí průchod je izolován od dávkovací komory.

Léky, které mohou být podávány v aerosolových směsích, vhodně suspendovaných v kapalném hnacím činidlu, zahrnují jakékoliv léky použitelné při inhalační terapii, které mohou být přítomné ve formě, která je v podstatě zcela nerozpustná ve zvoleném systému hnacího prostředku.

5 Aerosolová směs, pokud je to žádoucí, může zahrnovat jednu nebo více aktivních ingrediencí. Aerosoly, zahrnující dvě aktivní ingredience v běžném systému hnacího prostředku, jsou známe pro léčení respiračních chorob, jako je astma. Vhodné
10 léky tedy mohou být vybrány, například, z analgetik, jako je například kodein, dihydromorfin, ergotamin, fentanyl nebo morfin; anginózních přípravků, jako je například diltiazem; proti alergických činidel, jako je například kromolyn, kromoglykát nebo nedokromil; proti infekčním činidel
15 (antibiotik), jako jsou například cefalosporiny, peniciliny, streptomycin, sulfonamidy nebo tetracykliny; antihistaminů, jako je například methapyrilen; proti zánětlivých činidel, jako je například beklomethason, flunisolid, flutikason, tipredan, budesonid, triamcinolonacetonid; antitusiv, jako je
20 například noskapin; bronchodilatačních látek, jako je například efedrin, epinefrin, fenoterol, formoterol, isoprenalin, isoproterenol, metaproterenol, fenylefrin, fenylpropanolamin, pirbuterol, reproterol, rimiterol, salbutamol, salmeterol, terbutalin nebo (-)-4amino-
25 -3,5-dichloro- α -[[[6-[2-(2-pyridinyl)etoxy]hexyl]amino]methyl]benzenemetanol; diuretik, jako je například amilorid; anticholinergentů, jako je například ipratropiumbromid; hormonů, jako je například kortison, hydrokortison nebo prednisolon; a terapeutických proteinů a peptidů, jako je
30 například insulin nebo glukagon. Osobám v oboru znalým by

mělo být zřejmé, že tam kde je to vhodné mohou být léky použity ve formě solí (například jako solí alkalických kovů nebo aminů nebo jako solí s kyselinou) nebo jako estery (například nízkoalkylované estery) nebo jako solváty (například hydráty) pro optimalizaci aktivity a/nebo stability léku a/nebo pro minimalizaci rozpustnosti léku v hnacím prostředku.

Výhodně je lék zvolen z bronchodilatačních látek a proti-zánětlivých činidel pro použití při léčení astma prostřednictvím inhalační terapie, zahrnujících salbutamol (například jako sulfát), salmeterol (například hydroxynafoát, známý jako salmeterolxinafoát), beklometasondipropionát nebo jeho solvát, flutikasonpropionát nebo (-)-4amino-3,5-dichloro- α -[[[6-[2-(2-pyridinyl)etoxy]hexyl]amino]metyl]-benzenemetanol a jejich směsi.

Velikost částic částicového léku by měla být taková, aby umožňovala inhalaci v podstatě veškerého léku do plic při podání aerosolové směsi a bude tudíž výhodně menší než 20 μm , výhodně v rozsahu od 1 do 10 μm , například 1 až 5 μm . Velikost částic léku nebo léku dohromady s excipientem může být zmenšena běžnými prostředky, například, mletím, mikromletím, sušením rozprašováním nebo řízenou rekrystalizací.

Konečná aerosolová směs výhodně obsahuje 0,0005 až 10 % hmotnostních, zvláště výhodně 0,0005 až 5 % hmotnostních, obzvláště výhodně 0,01 až 1,0 % hmotnostní léku vzhledem k celkové hmotnosti směsi.

Příklady aerosolových hnacích prostředků pro aerosolové směsi zahrnují CCl_3F (hnací prostředek 11) ve

směsi s CCl_2F_2 (hnací prostředek 12), $\text{CF}_2\text{Cl}.\text{CF}_2\text{Cl}$ (hnací prostředek 14), ale protože existuje předpokládaná souvislost mezi těmito hnacími prostředky a ubýváním ozónové vrstvy, je ventil pro kontejner na aerosol podle vynálezu vhodnější pro použití s aerosolovými směsmi, které zahrnují tak zvaná hnací činidla "nepoškozující ozón".

Výhodně jsou hnací prostředky, nebo jinak činidla, zvoleny z částečně chlorovaných a fluorovaných uhlovodíků a z částečně fluorovaných uhlovodíků, přičemž již bylo popsáno množství lékových aerosolových směsí využívajících takové systémy hnacích prostředků, například v EP 0372777, WO91/04011, WO91/11173, WO91/11495, WO91/14422, WO92/00061, WO92/00062 a WO92/00107.

Vhodné hnací prostředky zahrnující například částečně chlorované a fluorované uhlovodíky s 1 až 4 atomy C, jako jsou CH_2ClF , $\text{CClF}_2\text{CHClF}$, CF_3CHClF , $\text{CHF}_2\text{CClF}_2$, CHClFCHF_2 , $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{Cl}$ a CClF_2CH_3 ; částečně fluorované uhlovodíky s 1 až 4 atomy C, jako jsou CHF_2CHF_2 , $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{F}$, CHF_2CH_3 a $\text{CF}_3\text{CHFCF}_3$, a perfluorované uhlovodíky s 1 až 4 atomy C, jako jsou CF_3CF_3 a $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{CF}_3$.

Kde jsou použity směsi fluorovaných uhlovodíků nebo částečně chlorovaných a fluorovaných uhlovodíků, mohou to být směsi výše uvedených sloučenin nebo směsi, výhodně dvojsložkové směsi, s jinými fluorovanými uhlovodíky nebo částečně chlorovanými a fluorovanými uhlovodíky, jako například s CHClF_2 , CH_2F_2 a CF_3CH_3 .

Jako hnacího prostředku je možné použít také jednoho fluorovaného uhlovodíku nebo částečně chlorovaného a fluorovaného uhlovodíku. Obzvláště výhodnými hnacími

prostředky jsou částečně fluorované uhlovodíky, zejména 1,1,1,2-tetrafluoretan ($\text{CF}_3\text{CH}_2\text{F}$) (hnací prostředek 134a) a 1,1,1,2,3,3,3-heptafluor-n-propan ($\text{CF}_3\text{CHF}_2\text{CF}_3$) (hnací prostředek 227) nebo jejich směs. Hnací prostředky jsou výhodně použity za nepřítomnosti excipientů a příměsí, jako jsou rozpouštědla a povrchově aktivní činidla. Zde použitý termín "v podstatě bez" nebo "v podstatě neobsahující" označuje směsi, které neobsahují jakákoliv podstatná množství povrchově aktivního činidla, to jest například méně než 0,0001 % hmotnostního vzhledem k celkové hmotnosti léku. Vynález ale také zahrnuje použití směsí, které obsahují jakékoliv běžně používané excipienty, jako jsou povrchově aktivní činidla, a podobně.

Směsi mohou být připraveny jakýmkoliv známým postupem, například prostřednictvím rozptýlení léku ve zvoleném hnacím prostředku ve vhodném kontejneru, například za pomoci sonikace.

Minimalizování a výhodně vyloučení použití excipientů, například povrchově aktivních činidel, pomocných rozpouštědel, a podobně, v aerosolových směsích je výhodné proto, že směsi mohou být v podstatě bez chuti a zápachu, méně dráždivé a méně toxické, než jsou běžné směsi.

Takové směsi jsou ale spojené s vyšším stupněm usazování léku na komponentech ventilu. Fluorovaný ventil podle předkládaného vynálezu, zejména ventil mající fluorovanou dávkovací komoru, je výhodně použit pro podávání směsí v podstatě bez excipientů, což, jak bylo zjištěno, podstatně snižuje usazování léku ve ventilu.

Směsi mohou být plněny do nádob vhodných pro podávání farmaceutických aerosolových směsí. Nádobky obecně zahrnují kontejner schopný vydržet tlak par použitého hnacího prostředku, jako je plastová lahev, nebo plastem potažená skleněná lahev, nebo výhodně kovová nádoba, například hliníková nádoba, která případně může být eloxována, potažená lakem nebo polymerem a/nebo potažená plastem, přičemž takový kontejner je uzavřen ventilem podle předkládaného vynálezu.

Pro přípravu velkých dávek pro komerční výrobu naplněných kontejnerů je možné použít běžné postupy hromadné výroby a běžné strojní vybavení obecně známé osobám znalým v oboru výroby farmaceutických aerosolů. Tak například je v jednom postupu hromadné výroby dávkovací ventil upevněn lemováním na hliníkovou nádobku pro vytvoření prázdného kontejneru. Lék je přidán do vsázkové nádoby a kapalný hnací prostředek je pod tlakem plněn skrz vsázkovou nádobu do výrobní nádoby. Suspenze léku je smíchána před převedením do plnicího stroje a odpovídající množství lékového suspenze je potom plněno skrz dávkovací ventil do kontejneru. Obvykle v dávkách připravených pro farmaceutické použití je každý naplněný kontejner kontrolně zvážen, označen číslem dávky a zabalen do misky pro uložení před testováním pro uvolnění pro expedici.

Každý naplněný kontejner může být výhodně usazen do vhodného usměrňovacího zařízení před použitím pro vytvoření inhalátoru odměřených dávek pro podávání léku do plic nebo nosní dutiny pacienta. Vhodná usměrňovací zařízení zahrnují, například, ovladač ventilu a válcový nebo kuželový průchod, skrz který lék může být veden od naplněného kontejneru přes

dávkovací ventil do nosu nebo úst pacienta, například náústek. Mezi náústek a průchod může být vložena rozpěrka. Inhalátory odměřených dávek jsou zkonstruovány pro podání pevné jednotkové dávky léky na spuštění nebo "vdechnutí", například v rozsahu od 10 do 5000 mikrogramů léku na jedno vdechnutí.

Podle dalšího provedení vynálezu mohou další části inhalátoru, které jsou rovněž náchylné na usazování léku, zahrnovat fluorovaný polymer podle vynálezu a/nebo mohou být potaženy fluorovaným materiálem podle vynálezu, například ovladač, do kterého je pro použití pacientem nasazen naplněný kontejner zahrnující ventil. Celý nebo část ovladače, například ovladač ventilu, náústek a podobně, může zahrnovat fluorovaný polymer/kopolymer nebo jich směsi a/nebo může být potažen fluorovaným materiálem.

Podávání léku může být indikováno pro léčení mírných, středních nebo značných, akutních nebo chronických příznaků nebo pro preventivní ochrannou léčbu. Mělo by být zcela zřejmé, že přesná podávaná dávka bude záviset na věku a stavu pacienta, určitém použitém částicovém léku a frekvenci podávání a že bude zcela v zodpovědnosti příslušného lékaře. Když jsou podávány kombinace léků, bude dávka každého komponentu z kombinace obecně dávkou použitou pro každý komponent při samostatném použití. Obvykle může být podáváno jednou nebo vícekrát, například 1 až 8 krát za den, při provedení pokaždé například 1, 2, 3 nebo 4 nádechů.

Každé spuštění ventilu může, například, dodat 25 µg, 50 µg, 100 µg, 200 µg nebo 250 µg léku. Obvykle každý naplněný kontejner pro použití v inhalátoru odměřených dávek

obsahuje 60, 100, 120 nebo 200 odměřených dávek nebo nádechů léku.

Předkládaný vynález bude níže poněkud podrobněji vysvětlen na příkladu ventilu s odkazy na připojený výkres a na příkladech použití, které slouží pouze pro ilustraci vynálezu, ale nejsou určeny k jakémukoliv omezení rozsahu vynálezu.

Přehled obrázků na výkrese

Obr.1 znázorňuje řez skrz dávkovací ventil podle předkládaného vynálezu.

Příklady provedení vynálezu

Ventil podle předkládaného vynálezu je znázorněn na obr. 1 a zahrnuje těleso 1 ventilu usazené v ochranném kroužku 2 prostřednictvím lemování, přičemž ochranný kroužek 2 sám je nasazen na hrdlu kontejneru (není znázorněno) s vložením plochého těsnění 3, jak je obecně dobře známé.

Těleso 1 ventilu je vytvořeno v jeho spodní části s dávkovací komorou 4, a v jeho horní části se vzorkovací komorou 5, která rovněž působí jako pouzdro pro vratnou pružinu 6. dávkovací komora je vyrobena alespoň částečně z fluorovaného polymeru a/nebo s fluorovaným potahem podle vynálezu. Výrazy "horní" a "spodní" jsou použity pro kontejner, když je v orientaci při použití s hrdlem kontejneru a ventilem na spodním konci kontejneru, která odpovídá orientaci ventilu, jak je znázorněn na obr. 1. Uvnitř tělesa 1 ventilu je umístěn dřík 7 ventilu, jehož část 8 vystupuje ven z ventilu skrz spodní těsnění 9 dříku a ochranný kroužek 2. Část 8 dříku je vytvořena s vnitřním

axiálním nebo podélným kanálkem 10 otevřeným na vnějším konci
dříku a spojeným s radiálním průchodem 11.

5 Horní část dříku 7 má průměr takový, že může kluzně
procházet skrz otvor v horním těsnění 12 dříku a bude zabírat
s obvodem tohoto otvoru dostatečně tak, aby zajistil
utěsnění. Horní těsnění 12 dříku je drženo v poloze proti
stupni 13, vytvořenému v tělese 1 ventilu mezi uvedenými
spodními a horními částmi prostřednictvím objímky 14, která
definuje dávkovací komoru 4 mezi spodním těsněním 9 a horním
10 těsněním 12 dříku. Dřík 7 ventilu má průchod 15, který, když
je dřík 7 ve znázorněné neaktivní poloze, zajišťuje spojení
mezi dávkovací komorou 4 a vzorkovací komorou 5, která sama
je spojena s vnitřkem kontejneru přes ústí 26, vytvořené v
boku tělesa 1 ventilu.

15 Dřík 7 ventilu je předpjatý směrem dolů do neaktivní
polohy prostřednictvím vratné pružiny 6 a je opatřen patkou
17, která se opírá proti spodnímu těsnění 9 dříku. V
neaktivní poloze, jak je znázorněno na obr. 1, patka 17
přiléhá proti spodnímu těsnění 9 dříku a radiální průchod 11
20 se otevírá pod spodním těsněním 9 dříku, takže dávkovací
komora 4 je izolována od kanálku 10 a suspenze uvnitř nemůže
unikat.

25 Kolem tělesa 1 ventilu pod ústím 16 je umístěn
kroužek 18 mající tvar průřezu písmene "U", procházející v
radiálním směru, tak, aby tvořil žlábek 19 kolem tělesa 1
ventilu. Jak je patrné na obr. 1, je tento kroužek 18
vytvořen jako samostatný komponent mající vnitřní prstencový
kontaktní okraj o průměru vhodném pro zajištění třecího
30 uložení přes horní část tělesa 1 ventilu, přičemž kroužek 18
je usazen proti stupni 13 pod ústím 26. Kroužek 18 ale může

být alternativně vytvořen jako integrálně formovaná část tělesa 1 ventilu.

Pro použití zařízení je nejprve kontejner protřepán pro homogenizaci suspenze uvnitř kontejneru. Uživatel potom
5 stlačí dřík 7 proti síle pružiny 6. Když je dřík 7 ventilu stlačen, přicházejí oba konce průchodu 15 do polohy na straně horního těsnění 12 dříku, vzdálené od dávkovací komory 4. Dávka je tedy odměřena uvnitř fluorované dávkovací komory. Pokračující stlačování dříku 7 ventilu posune radiální
10 průchod 11 do dávkovací komory 4, zatímco horní těsnění 12 dříku těsní proti dříku 7 ventilu. Odměřená dávka tak může vystupovat skrz radiální průchod 11 a výstupní kanálek 10.

Uvolnění dříku 7 ventilu způsobí jeho návrat do
15 ilustrované polohy působením síly pružiny 6. Průchod 15 potom opět zajišťuje spojení mezi dávkovací komorou 4 a vzorkovací komorou 5. V tomto stavu tedy kapalina prochází pod tlakem z kontejneru skrz ústí 26, skrz průchod 15 a tudíž do dávkovací komory 4, aby ji naplnila.

V následujících příkladech každý aerosol obsahuje
20 suspenzi léku ve směsi hnacích prostředků bez excipientů. V každém případě jsou porovnávány aerosoly, použité s běžně dosažitelnými ventily vyrobenými z acetalu nebo polyesteru, s aerosoly, použitými s ventily podle vynálezu, u kterých je
25 buď dávkovací komora vyrobena z fluorovaného polymeru etylenu nebo z polyesteru, který byl plasmaticky potažen s CF_4 . V každém případě se měří usazování léku vytvořené během použití a provádí se režimy "dávka při použití" pro analýzu dávek podávaných během životnosti inhalátoru. Směs, testovaná v
30 každém případě, byla směsí hnacího prostředku bez excipientů, která zahrnovala flutikasonpropionát a hnací činidlo 134a.

Postup pro měření usazování léku ve ventilu

Bylo měřeno množství léku usazeného ve ventilu.

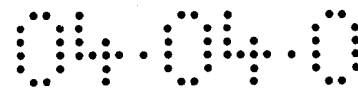
5 Vnitřní komponenty ventilu zahrnují dávkovací komoru, horní ploché těsnění dříku a části horního a spodního dříku, které jsou uvnitř dávkovací komory. Pro usazení vytvořené na začátku použití (BOU) inhalátoru byla provedena dvě ověřovací a 3 manuální spuštění stlačením ventilu dolů následovaným manuálním zdvižením ventilu pro vyprázdnění dávkovací komory. Usazení vytvořené na konci použití (EOU) inhalátoru bylo 10 zjištěno po 120 spuštění inhalátoru. Před měřením usazení na těchto inhalátorech je provedeno 1 manuální spuštění ventilu dolů následované 1 manuálním zdvižením ventilu pro vyprázdnění dávkovací komory.

15 Příprava vzorků pro měření usazování ve ventilu je stejná jak pro inhalátory při BOU tak i EOU. Nejprve je dřík ventilu omyt acetonitrilem. Potom je inhalátor chlazen po dobu pěti minut v lázni ze suchého ledu a metanolu. Ventil je vyjmut z inhalátoru a vnitřní komponenty ventilu jsou 20 kvantitativně omyty acetonitrilem do odměrné baňky o objemu 50 ml, která obsahuje 25 ml vody. Roztok léku byl doplněn na uvedený objem a výsledný roztok byl zkoumán prostřednictvím HPLC na obsah flutikasonpropionátu.

Postup pro měření dávek

25 Pro vyhodnocení dávkování pro odlišné varianty ventilů v každém experimentu byl použit následující postup. Dávka byla zjišťována při dvojím spuštění při BOU a EOU inhalátoru.

30 Před zjištěním dávky při BOU, byla provedena 2 testovací a 4 manuální spuštění do odpadu. Byla provedena



spuštění 1 a 2 do lapače dávky. Lapač dávky byl promyt kvantitativně acetonitrilem do odměrné baňky o objemu 100 ml, která obsahovala 50 ml vody. Byl vytvořen roztok léku na uvedený objem a výsledný roztok byl zkoumán prostřednictvím HPLC na obsah flutikasonpropionátu.

Po provedení zjištění dávky při BOU bylo provedeno dalších 116 spuštění inhalátoru do odpadu. Inhalátory jsou potom ve stavu EOU. Spuštění 119 a 120 byla provedena do lapače dávky. Lapač dávky byl promyt kvantitativně acetonitrilem do odměrné baňky o objemu 100 ml, která obsahovala 50 ml vody. Byl vytvořen roztok léku na uvedený objem a výsledný roztok byl zkoumán prostřednictvím HPLC na obsah flutikasonpropionátu.

Příklad 1

Usazování ve vnitřku ventilu při EOU a profil dávkování na ventilech byl zjišťován s dávkovacími komorami z různých polymerů. Inhalátory, zahrnující flutikasonpropionát a hnací prostředek HFA134a, pro 120 spuštění o dávce 50 mikrogramů, byly vyrobeny s použitím DF60 ventilu (komponenty z acetalu, dávkovací komory z různých polymerů a nylonové kroužky). Inhalátory byly uloženy po dobu minimálně 2 týdnů před analýzou léku usazeného na ventilu. Údaje o usazení a dávkování jsou prezentovány v Tabulkách 1 a 2.

Tabulka 1: Usazení léku v dávkovací komoře

Složení dávkovací komory	Množství usazeného léku - mg
standardní acetal	0,26

standardní polyester	0,28
polyester potažený CF4	0,15
FEP 100	0,1
X329 (5% směs PTFE/acetalu)	0,18

Tabulka 2: Údaje o dávkování při spuštěních
1+2/119+120 (pro produkt na 120 dávek)

Složení dávkovací komory	Spuštění 1+2	SD	Spuštění 119+120	SD	Zvýšení dávky během životnosti inhalátoru (µg)
	Dávka µg		Dávka µg		
standardní acetal	39,6	5%	54	12,2 %	14,4
standardní polyester	37,7	3,4%	52,3	7,1%	14,6
polyester potažený CF4	41	1,6%	49,6	7,5%	8,6
FEP 100	39	3,2%	48,1	6,8%	9,1

SD = standardní odchylka

Příklad 2

Usazování ve vnitřku ventilu při EOU a profil dávkování na ventilech byl zjišťován s dávkovacími komorami z polymerů PTFE/acetalu. Inhalátory zahrnující flutikason-

propionát a hnací prostředek HFA134a, pro 120 spuštění o dávce 50 mikrogramů, byly vyrobeny s použitím DF60 ventilu a DF60 ventilu modifikovaného s 5% PTFE/acetalem v dávkovací komoře. Inhalátory byly uloženy po dobu minimálně 2 týdnů před analýzou léku usazeného na ventilu. Údaje o usazení a dávkování jsou prezentovány v Tabulkách 3 a 4.

Tabulka 3: Usazování léku na vnitřku ventilu při EOU

Typ ventilu	Množství usazeného flutikasonpropionátu (mg)
Standardní ventil	0,44
Ventil modifikovaný 5% PTFE/acetalem	0,32

Ventil podle vynálezu demonstruje podstatně nižší usazování na vnitřku ventilu, než je patrné u standardního ventilu. To je způsobeno polymerem 5% PTFE/acetalu dávkovací komory, který má na povrchu fluor.

Tabulka 4: Údaje o dávkování

Typ ventilu	Dávka na začátku použití (mcg)		Dávka na konci použití (mcg)		Zvýšení dávky během životnosti inhalátoru
	průměr	SD (%)	průměr	SD (%)	
standardní ventil	40,5	4,1	53	7,6	12,5
Modifikovaný ventil	42,6	2,2	51,4	7,1	8,8

Bylo provedeno několik experimentů pro zjištění množství léku usazeného na různých typech polymerických bloků.

5 Následující postup byl použit pro analýzu množství
léku usazeného na polymerickém bloku při každém experimentu.
Nejprve byla rychle vyprázdněna suspenze flutikasonpropionátu
propíchnutím nádoby MDI (inhalátoru odměřených dávek). Potom
byl od MDI odříznut ventil a polymerický blok byl pečlivě
10 vyjmut pro omytí. Polymerický blok byl potom omyt
kvantitativně acetonitrilem do měrné baňky o objemu 50 ml,
která obsahovala 25 ml vody. Byl vytvořen roztok léku na daný
objem a výsledný roztok byl zkoumán prostřednictvím HPLC na
obsah flutikasonpropionátu.

15 Příklad 3

Byl zkoumán účinek různých polymerů na množství
usazeného léku. Použité polymerické bloky měly standardní
povrchovou úpravu po injekčním vstřikování. Polymerické bloky
20 byly seříznuty na vhodnou velikost pro vsazení do 8ml nádoby
inhalátoru. Polymerické bloky byly potom vloženy do MDI
obsahujícího suspenzi 0,35 % hmotnostních
flutikasonpropionátu ve 12 g hnacího prostředku HFA134a.
Inhalátory byly uloženy minimálně po dobu 2 týdnů před
25 analýzou léku usazeného na polymerických blocích. Údaje jsou
prezentovány v Tabulkách 5 a 6.

Tabulka 5: Účinek použitého polymeru na usazování
léku

Použitý polymer	Množství usazeného flutikasonpropionátu (mg)
Acetal	0,23
Hostaform C9021TF (20% směs PTFE/acetalu)	0,15
THV200G (TFE, HFP, vinylidenfluorid)	0,14
THV500G (TFE, HFP, vinylidenfluorid)	0,09
PFA6515N ((perfluoroalkoxyl)	0,05
FEP6107 (fluorovaný etylenpropylen)	0,04
ETFE ET6125 (etylentetrafluoretylen)	0,04

Tabulka 6: Účinek použitého polymeru na usazování
léku

Použitý polymer	Množství usazeného flutikasonpropionátu (mg)
Polyester	0,7
Polyester/PTFE (LPN WL4040)	0,49

Přidání PTFE k polyesteru podstatně omezuje usazování flutikasonpropionátu ve srovnání s čistým polyesterem.

Nejnižší úrovně usazování léku jsou patrné s polymery s vyššími úrovněmi fluorování (PFA, ETFE a FEP).

5

Příklad 4

Byl zjišťován účinek fluorovaného potahu polymeru a množství usazeného léku. Acetal byl potažen fluorovaným polymerem. Proces potahování byl běžně známý plazmový potahovací proces.

10

15

Polymerické bloky byly seříznuty na vhodnou velikost pro vsazení do 8ml nádoby inhalátoru. Polymerické bloky byly potom vloženy do MDI obsahujícího suspenzi 0,34 % hmotnostních flutikasonpropionátu ve 12 g hnacího prostředku HFA134a. Inhalátory byly uloženy minimálně po dobu 2 týdnů před analýzou léku usazeného na polymerických blocích. Údaje jsou prezentovány v Tabulce 7.

20

Tabulka 6: Účinek použitého polymeru na usazování léku

25

Použitý polymer	Množství usazeného flutikasonpropionátu (mg)
Acetal	0,7
CF4 plazmový potah/acetal	0,33

30

Fluorování povrchu acetalu potažením snížilo usazování léku podstatně ve srovnání s acetalem, který nemá fluorovaný potah.

5 Mělo by být zcela zřejmé, že předkládaný popis je uveden pouze pro účely ilustrace a vynález zahrnuje modifikace, změny a zlepšení zcela v rozsahu běžných znalostí osoby v oboru znalé.

Zastupuje :

10

15

20

25

30

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Ventil pro kontejner na aerosol pro podávání v něm
obsažené suspenze nebo roztoku zahrnujícím substance v
kapalném hnacím prostředku, případně dále zahrnujícím běžně
5 používané excipienty, přičemž tento ventil zahrnuje těleso
ventilu, definující komoru, převáděcí průchod, skrz který
může množství substance, určené k podání, procházet z
kontejneru do komory, a podávací prostředek, který umožňuje
10 podávání substance, **vyznačující se tím, že** komora zahrnuje
fluorovaný polymer.

2. Ventil podle nároku 1, **vyznačující se tím, že** komorou
je dávkovací komora pro použití aerosolovém inhalátoru,
kterým je inhalátor odměřených dávek.

15 3. Ventil podle nároku 1 nebo 2, **vyznačující se tím, že**
komora je vyrobena z plastového materiálu, který zahrnuje
alespoň 5 % fluorovaného polymeru.

20 4. Ventil podle nároku 1 nebo 2, **vyznačující se tím, že**
část nebo celý povrch uvedené komory, který je v kontaktu se
substancí určenou k podávání, je potažen fluorovaným
materiálem.

5. Ventil podle nároku 4, **vyznačující se tím, že** potahem
je plazmově potažený CF₄ potah.

25 6. Ventil podle kteréhokoliv z nároků 1 až 5, **vyznačující**
se tím, že substancí, určenou k podání, je lék rozptýlený v
hnacích prostředcích zvolených z kapalného HFA 134a, 227 nebo
jejich směsi.

7. Ventil podle nároku 6, **vyznačující se tím, že** hnací prostředky v podstatě neobsahují příměsi.

8. Ventil podle nároku 6 nebo 7, **vyznačující se tím, že** lék je zvolen z flutikasonpropionátu, salbutamolu, beklometasondipropionátu, salmeterolu, jejich farmaceuticky přijatelných solí, solvátů nebo esterů a jejich směsí.

9. Kontejner na aerosol zahrnující ventil podle kteréhokoliv z nároků 1 až 8.

10. Inhalační zařízení zahrnující kontejner na aerosol podle nároku 9.

Zastupuje :

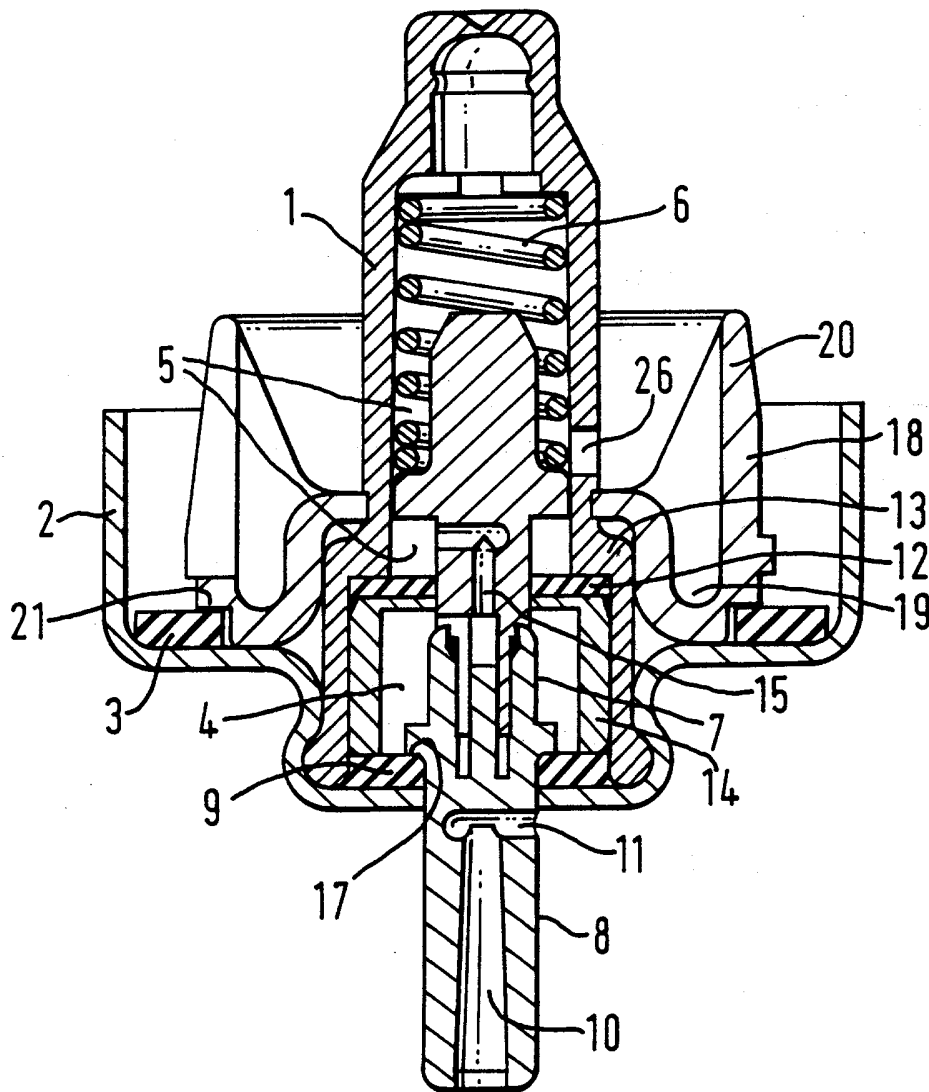


FIG. 1.