(19) SUOMI - FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 935463 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS**
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE PUBLIC

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application 935463

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation - International patent classification
A61K 9/72
A61K 9/12
C09K 3/30

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **08.06.1992**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **07.12.1993**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **07.12.1993**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**

(86) Kansainvälinen hakemus - Internationell ansökan - International application **08.06.1992 PCT/US1992/004618**

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

10.06.1991 US 712789

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • **Schering Corporation,** 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, NJ 07033, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • **Fassberg, Julianne,** USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
2 • **Sequeira, Joel A.,** USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
3 • **Chaudry, Imtiaz A.,** North Caldwell, NJ 07006, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
4 • **Kopcha, Michael,** USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Leitzinger Oy, High Tech Center, Tammasaarenkatu 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention
Kloorifluorihiilettömät aerosoliformulaatiot
Klorfluorkolfria aerosolformulationer

Kloorifluorihiilettömät aerosoliformulaatiot. - Klorfluorkolfria aerosolformulationer.

Keksinnön johdanto

Tämä keksintö koskee aerosoliformulaatioita, jotka ovat oleellisen vapaita kloorifluorihiilistä (CFC't). Erityisemmin tämä keksintö formulaatioita, jotka ovat olleellisen vapaita kloorifluorihiilistä ja joilla on erityistä käyttöä lääketieteellisissä sovellutuksissa, erityisesti mitatun annoksen vapauttavissa paineistetuissa inhalaattoreissa (MDI't).

Mitatun annoksen vapauttavat inhalaattorit ovat osoittautuneet tehokkaaksi menetelmäksi lääkkeiden vapauttamiseksi oraalisesti ja nasaalisesti. Niitä on käytetty laajalti keuhkoputkia laajentavien - ja steroidiyhdisteiden vapauttamiseen astmaatikoille, ja ne voivat olla käyttökelpoisia muiden yhdisteiden kuten pentamidiinin ja keuhkoputkia laajentamattomien anti-inflammatooristen lääkkeiden vapauttamiseen. Tällä tavalla annettujen yhdisteiden aktiivisuuden nopeasta alkamisesta ja kaikkien merkittävien sivuvaikutusten puuttumisesta johtuen suuri joukko yhdisteitä formuloidaan tätä reittiä antoa varten. Tyypillisesti lääke vapautetaan potilaalle ponneainejärjestelmällä, joka käsittää yleensä yhtä tai useaa ponneainetta, joilla on sopiva höyrynpaine ja jotka sopivat oraaliseen tai nasaaliseen antoon. Edullisemmat ponneainejärjestelmät käsittävät tyypillisesti ponneainetta 11, ponneainetta 12, ponneainetta 114 tai näiden seoksia. Usein ponneainejärjestelmien höyrynpaine säädetään sekoittamalla ponneaineen kanssa nestemäistä täyteainetta.

Ponneaineet 11, 12 ja 114 kuuluvat kuitenkin yhdisteiden luokkaan, joka tunnetaan kloorifluorihiilinä, jotka on yhdistetty ilmakehän otsonin katoamiseen. On oletettu, että otsoni estää määrättyjä haitallisia UV-säteitä pääsemästä maan pinnalle, ja että ilmakehän otsonipitoisuuden aleneminen aiheuttaa ihosyövän esiintymistaajuuden kohoamista. 1970-luvulla otettiin joitain

askeleita CFC-päästöjen vähentämiseksi aerosoleista. Käytettiin muita ponneaineita kuten hiilivetyjä, tai tuote vapautettiin eri tavalla. Koska CFC:n käyttö lääketieteellisissä sovellutuksissa on suhteellisen vähäistä, ts. alle 1 % kokonais-CFC-päästöistä, ja mitatun annoksen vapauttaviin inhalaattoreihin liittyvistä terveyseduista johtuen ei tuohon aikaan otettu askelia CFC-ponneaineiden käytön rajoittamiseksi mitatun annoksen vapauttavissa inhalaattoreissa.

Jatkuvat ja kehittyneemmät otsonimittaukset ovat osoittaneet, että aikaisemmat CFC:n käytön rajoitukset olivat riittämättömät, ja että olisi otettava muita, merkittäviä askelia CFC-päästöjen alentamiseksi merkittävästi. Viime aikoina on tehty suosituksia, että CFC-tuotanto olisi käytännöllisesti katsoen loppunut tämän vuosisadan lopulla. Tuloksena ei ehkä ole mahdollista jatkaa CFC-ponneaineiden käyttöä keskipitkällä ja pitkällä aikavälillä. Vaikka on tehty joitain ponnisteluja paineistamattomien, mitatun annoksen vapauttavien inhalaattorien käyttämiseksi, monet näistä laitteista eivät ole olleet täysin menestyksekkäitä. Monet eivät vapauta tasaisia annoksia, ovat mekaanisesti monimutkaisia, eivät anna käyttöön nykyisten aerosolisäiliöiden 100 - 200 annosta/yksikkö, ovat yksilöiden vaikeasti käytettävissä, ovat suurikokoisia ja/tai potilaiden vaikeasti käytettävissä, erityisesti potilaiden ollessa akuutissa lääkinnän tarpeessa.

Tuloksena on tarvetta aerosoliformulaatioille, jotka ovat oleellisen vapaita CFC:istä. CFC-vapaiden ponneainejärjestelmien on täytettävä useita paineistettujen, mitatun annoksen vapauttavien inhalaattorien kriteerejä. Niiden on oltava myrkyttömiä, stabiileja ja venttiili/käyttölaitteessa lääkkeen ja muiden pääkomponenttien kanssa reagoimattomia. Yksi ponneaine, joka on havaittu sopivaksi, on CF_3-CH_2F, joka tunnetaan myös nimillä Freon 134a, HFA 134a, HFC 134a tai 1,1,1,2-tetrafluorietaani. HFC 134a:n määrätyt fysikaaliset ominaisuudet, ts. höyrynpaine, polaarisuus, liukoisuus, tiheys ja viskositeetti, poikkeavat kuitenkin yleisesti käytettyjen CFC-ponneaineiden

ominaisuuksista. Ponneaine 134a:lla on höyrynpaine 5,84 x 10^5 N/m^2 absoluuttista, joka on liian korkea käytettäväksi mitatun annoksen vapauttavissa inhalaattoreissa. Lisäksi tavallisesti käytetyt pinta-aktiiviset aineet voivat olla HFC 134a:han liukenemattomia. Lisäksi, kun lääke on määrä vapauttaa nesteenä, lääke ei ehkä liukene tähän ponneaineeseen hyvin. HFC 134a:n ja aikaisemmin käytettyjen CFC-ponneaineiden välisestä tiheys- ja polaarisuuserosta voi olla seurauksena erilainen lääkkeen vapauttaminen kun HFC 134a korvaa CFC-ponneaineen. Lääke voi kermoittua, sedimentoitua tai agglomeroitua ei-CFC-ponneaineeseessa vaikka tätä ei tapahtunut CFC-ponneaineessa.

HFA 134a:n käyttö on aikaisemmin kuvattu lääketieteellisissä inhalaattoreissa käyttöön. EP-patenttijulkaisu 0 372 777 kohdistuu lääketieteellisiin aerosoliformulaatioihin, jotka sisältävät Freon 134a:ta ja täyteainetta, jolla on suurempi polaarisuus kuin ponneaineella. Tässä julkaisussa luetellaan useita mahdollisia täyteaineita ja pinta-aktiivisia aineita käytettäväksi yhdistelmänä ponneaineen ja lääkkeen kanssa.

Kansainvälisessä PCT-patenttihakemuksessa WO 91/04011 kuvataan yhdistelmä HFC 1,1,1,2-tetrafluorietaanista ja jauhetusta lääkkeestä, joka on esipäällystetty perfluoraamattomalla pinta-aktiivisella aineella ennen jauhetun lääkkeen dispergoimista ponneaineeseen. Julkaisun sivuilla 6 - 7 luetellaan sopivia ponneaineita pinta-aktiivisen aineen kanssa käyttöä varten. Mahdollisesti voidaan lisätä perfluorattua adjuvanttia. Lääkkeen esipäällystäminen ei ehkä kuitenkaan ole edullista, koska se lisää valmistusprosessiin monimutkaisen lisävaiheen.

Julkaisussa Research Disclosure no. 30161, toukokuu 1989, kuvataan että CFC-vapaita ponneaineita kuten fluorihiilivetyjä voidaan käyttää paineistetuissa lääkkeissä, jotka vapautetaan suoraan keuhkoihin, esimerkiksi keuhkoputkia laajentavissa lääkkeissä.

US-patenttijulkaisussa 4174295 kuvataan HFC 134a:n yhdistelmä erilaisten kloorifluorihiilten ja mahdollisesti tyydyttyneen hiilivedyn kanssa.

US-patenttijulkaisussa 2885427 kuvataan HFC-134a:n käyttö aerosoliponneaineena.

US-patenttijulkaisussa 3261748 kuvataan HFC-134a:n käyttö nukutukseen.

Myös US-patenttijulkaisuissa 4129603, 4311863, 4851595 ja EP-patenttijulkaisussa 379793 kuvataan HFC-134a:n käyttö aerosoliponneaineena.

Edellä mainitut erityist yhdistelmät eivät ehkä kuitenkaan anna käyttöön haluttua liukoisuutta, stabiilisuutta, alhaista toksisuutta, täsmällistä annostelua, oikeaa hiukkaskokoa (mikäli suspensio) ja/tai yhteensopivuutta mitatun annoksen vapauttavien inhalaattorien tavallisesti käytettyjen venttiilikokoonpanojen kanssa.

Keksinnön yhteenveto

Niinpä tämä keksintö kohdistuu ei-toksisiin formulaatioihin, jotka ovat oleellisen vapaita CFC'istä, ja joilla on parantunut stabiilisuus ja yhteensopivuus lääkkeen ja venttiilikomponenttien kanssa ja jotka ovat suhteellisen helposti valmistettavissa.

Tämä keksintö kohdistuu myös formulaatioihin, joita voidaan käyttää nykyisessä aerosolintäyttölaitteessa vain suhteellisen vähäisen muutoksin ja ilman lääkkeen esipäällystystä.

Keksintöön kuuluu aerosoliformulaatio, joka sisältää:

A. tehokkaan määrän lääkettä; ja

B. 1,1,1,2-tetrafluorietaania.

Lisäksi formulaatio voi mahdollisesti sisältää täyteainetta, joka on edullisesti jotain seuraavista:

keskiketjunpituisten rasvahappojen propyleeniglykolidiesterit;

keskiketjunpituisten rasvahappojen triglyseridiesterit;

perfluoridimetyylisyklobutaani;

perfluorisyklobutaani;

polyetyleeniglykoli;

mentoli;

lauroglykoli;

dietyleeniglykolimonoetyylieetteri;

keskiketjunpituisten rasvahappojen polyglykolisoidut glyseridit;

alkoholit;

eucalyptusöljy; ja/tai

lyhytketjuiset rasvahapot.

Lisäksi formulaatio voi mahdollisesti sisältää pinta-aktiivista ainetta. Edullisesti pinta-aktiivinen aine on jotain seuraavista:

öljyhappo;

sorbitaanitrioleaatti;

setyylipyridiniumkloridi;

soijalesitiini;

polyoksietyleeni(20)sorbitaanimonolauraatti;

polyoksietyleeni(20)sorbitaanimonostearaatti;

polyoksietyleeni(20)sorbitaanimono-oleaatti;

polyoksipropyleeni/polyoksietyleeni-blokkikopolymeerit;

polyoksietyleeni(10)stearyylieetteri;

polyoksietyleeni(2)oleyylieetteri;

polyoksipropyleeni/polyoksietyleeni/etyleenidiamiini-blokkikopolymeerit; ja/tai

risiiniöljyetoksylaatti.

Edullisia nestemäisiä täyteaineita ovat dietyleeniglykolimonoetyylieetteri, keskiketjunpituisten rasvahappojen propyleeniglykolidiesterit, perfluoridimetyylisyklobutaani ja polyetyleeniglykoli.

Edullisia pinta-aktiivisia aineita ovat öljyhappo; sorbitaanitrioleaatti, setyylipyridiniumkloridi; polyoksietyleeni(20)sorbitaanimonolauraatti; polyoksipropyleeni/polyoksietyleeni-blokkikopolymeerit; soijalesitiini; ja polyoksipropyleeni/polyoksietyleeni/etyleenidiamiini-blokkikopolymeerit; jolloin öljyhappo on erityisen edullista.

Keksinnöllä on erityistä käyttöä, kun lääke on albuterolia, monometasonifuroaattia tai beklometasonidipropionaattia, ja näiden suoloja ja klatraatteja.

Eräs formulaatioalue sisältää:

A. 1,1,1,2-tetrafluorietaania	25 - 99,99 paino-%
B. lääkettä	0,01 - 1 paino-%
C. täyteainetta	0 - 75 paino-%
D. surfaktanttia (mikäli läsnä)	0 - 3 paino-%

Tämä keksintö kohdistuu myös menetelmään astman hoitamiseksi nisäkkäissä, jossa menetelmässä sellaista hoitoa tarvitsevalle nisäkkäälle annetaan tehokas määrä aerosoliformulaatiota, joka sisältää:

A. lääkettä, joka on joukosta albuteroli, monometasonifuroaatti, beklometasonidipropionaatti ja näiden suolat ja klatraatit;

B. 1,1,1,2-tetrafluorietaania; ja

C. mahdollisesti täyteainetta, joka on joukosta:
keskiketjunpituisten rasvahappojen propyleeniglykolidiesterit;
keskiketjunpituisten rasvahappojen triglyseridiesterit;
perfluoridimetyylisyklobutaani;
perfluorisyklobutaani;
polyetyleeniglykoli;
mentoli;
lauroglykoli;
dietyleeniglykolimonoetyylieetteri;
keskiketjunpituisten rasvahappojen polyglykolisoidut glyseridit;
alkoholit;
lyhytketjuiset rasvahapot;
eucalyptusöljy; ja näiden yhdistelmät.

Läsnä on mahdollisesti pinta-aktiivista ainetta. Pinta-aktiivinen aine on edullisesti joukosta:
öljyhappo;
sorbitaanitrioleaatti;
setyylipyridiniumkloridi;
soijalesitiini;

polyoksietyleeni(20)sorbitaanimonolauraatti;
polyoksietyleeni(20)sorbitaanimonostearaatti;
polyoksipropyleeni/polyoksietyleeni-blokkikopolymeerit;
polyoksietyleeni(10)stearyylieetteri;
polyoksietyleeni(2)oleyylieetteri;
polyoksipropyleeni/polyoksietyleeni/etyleenidiamiini-blokkikopolymeerit;
risiiniöljyetoksylaatti; ja näiden yhdistelmät.

Keksinnön yksityiskohtainen kuvaus

Keksinnön mukaisissa formulaatioissa käytetään kaikissa ponneaine 134a:ta yhdistelmänä lääkkeen, mahdollisesti nestemäisen täyteaineen ja mahdollisesti pinta-aktiivisen aineen kanssa. Täyteaine helpottaa lääkkeen yhteensopivuutta ponneaineen kanssa ja alentaa myös purkauspaineen hyväksyttävälle alueelle, ts. noin 2,76 - 5,52 x 10^5 N/m^2 absoluuttista, edullisesti 3,45 - 4,83 x 10^5 N/m^2 absoluuttista. Valitun täyteaineen on oltava lääkkeen kanssa reagoimatonta, suhteellisen ei-toksista, ja sillä pitäisi olla höyrynpaine alle noin 3,45 x 10^5 N/m^2 absoluuttista. Tässä käytettäessä käsite "keskiketjunpituiset rasvahapot" viittaa alkyyliryhmien ketjuihin, jotka päättyvät -COOH-ryhmään ja joissa on 6 - 12 hiiliatomia, edullisesti 8 - 10 hiiliatomia. Käsite "lyhytketjuiset rasvahapot" viittaa alkyyliryhmien ketjuihin, jotka päättyvät -COOH-ryhmään ja joissa on 4 - 8 hiiliatomia. Käsite "alkoholi" sisältää C_{1-3}-alkoholit, kuten metanolin, etanolin ja isopropanolin. Edullisia täyteaineita ovat:

keskiketjunpituisten rasvahappojen propyleeniglykolidiesterit, jotka ovat saatavissa kauppanimellä Miglyol 840 (yhtiöstä Hüls America, Inc., Piscataway, N.J.);

keskiketjunpituisten rasvahappojen triglyseridiesterit, jotka ovat saatavissa kauppanimellä Miglyol 812 (yhtiöstä Hüls);

perfluoridimetyylisyklobutaani, joka on saatavissa kauppanimellä Vertrel 245 (yhtiöstä E.I DuPont de Nemours and Co. Inc. Wilmington, Delaware);

perfluorisyklobutaani, joka on saatavissa kauppanimellä oktafluorisyklobutaani (yhtiöstä PCR Gainsville, Florida);

polyetyleeniglykoli, joka on saatavissa kauppanimellä PEG 400 (yhtiöstä BASF Parsippany, N.J.);

mentoli (yhtiöstä Pluess-Stauffer International Stanford, Connecticut);

propyleeniglykolimonoetyylieetteri, joka on saatavissa kauppanimellä lauroglycol (yhtiöstä Gattefossé Elmsford, N.Y.);

dietyleeniglykolimonoetyylieetteri, joka on saatavissa kauppanimellä Transcutor (yhtiöstä Gattefossé);

keskiketjunpituisten rasvahappojen polyglykolisoitu glyseridi, joka on saatavissa kauppanimellä Labrafac Hydro WL 1219 (yhtiöstä Gattefossé);

alkoholit, kuten etanoli, metanoli ja isopropanoli;

eucalyptusöljy saatavissa (yhtiöstä Pluess-Stauffer International); ja näiden seokset.

Voidaan mahdollisesti lisätä pinta-aktiivista ainetta pinta- ja lääkkeen ja ponneaineen välisen rajapintajännitteen alentamiseksi. Kun lääke, ponneaine ja täyteaine ovat suspension muodossa, voi pinta-aktiivinen aine olla tarpeen tai tarpeetonta. Kun lääke, ponneaine ja täyteaine ovat liuoksen muodossa, voi pinta-aktiivinen aine olla tarpeen tai tarpeetonta, riippuen osaksi erityisen lääkkeen ja täyteaineen liukoisuudesta. Pinta-aktiivinen aine voi olla mitä hyvänsä sopivaa, ei-toksista yhdistettä, joka on ei-reaktiivista lääkkeen kanssa ja joka

alentaa oleellisesti lääkkeen, täyteaineen ja ponneaineen välistä pintajännitystä ja/tai toimii venttiilinvoiteluaineena. Edullisia pinta-aktiivisia aineita ovat:

öljyhappo, joka on saatavissa kauppanimellä öljyhappo NF6321 (yhtiöstä Henkel Corp. Emery Group, Cincinnati, Ohio);

setyylipyridiniumkloridi (yhtiöstä Arrow Chemical, Inc. Westwood, N.J.);

soijalesitiini, joka on saatavissa kauppanimellä Epikuron 200 (yhtiöstä Lucas Meyer Decatur, Illinois);

polyoksietyleeni(10)stearyylieetteri, joka on saatavissa kauppanimellä Brij 76 (yhtiöstä ICI);

polyoksietyleeni(2)oleyylieetteri, joka on saatavissa kauppanimellä Brij 92 (yhtiöstä ICI);

polyoksipropyleeni/polyoksietyleeni/etyleenidiamiini-blokkikopolymeeri, joka on saatavissa kauppanimellä Tetronic 150 R1 (yhtiöstä BASF);

polyoksietyleeni(20)sorbitaanimonolauraatti, joka on saatavissa kauppanimellä Tween 20 (yhtiöstä ICI Specialty Chemicals, Wilmington, Delaware);

polyoksietyleeni(20)sorbitaanimonostearaatti, joka on saatavissa kauppanimellä Tween 60 (yhtiöstä ICI);

polyoksietyleeni(20)sorbitaanimono-oleaatti, joka on saatavissa kauppanimellä Tween 80 (yhtiöstä ICI);

polyoksipropyleeni/polyoksietyleeni-blokkikopolymeerit, jotka ovat saatavissa kauppanimillä Pluronic L-92, Pluronic L-121 ja Pluronic F 68 (yhtiöstä BASF);

risiiniöljyetoksylaatti, joka on saatavissa kauppanimellä Alkasurf CO-40 (yhtiöstä Rhone-Poulenc Mississauga Ontario, Kanada);
ja näiden seokset.

Keksinnön mukaiset lääkkeet voivat sisältää mitä hyvänsä farmaseuttisesti aktiivisia yhdisteitä, joita on määrä vapauttaa oraalisella inhalaatiolla tai nasaalisesti. Tyypillisä yhdisteiden luokkia ovat mm. keuhkoputkia laajentavat aineet, analgeetit, yskänlääkkeet, angina pectoris-lääkkeet, steroidit, kortikosteroidit, verisuonia supistavat lääkkeet ja antibiootit. Näihin luokkiin kuuluvia erityisiä yhdisteitä ovat albuteroli, monometasonifuroaatti, beklometasonidipropionaatti, isoproterenoli, hepariini, terbutaliini, rimiteroli, perbuteroli, dinatriumkromoglykaatti, isoprenaliini, adrenaliini, pentamidiini ja ipratropiumbromidi. Näitä yhdisteitä voidaan käyttää joko vapaana emäksenä, suolana, tai klatraattina, riippuen erityisessä formulaatiossa olevan aktiivisen yhdisteen stabiilisuudesta ja liukoisuudesta. Kun käytetään klatraatteja, erityisen edullisia ovat P-11- ja heksaaniklatraatit.

Kun aktiivinen yhdiste muodostaa suspension, hiukkaskoon olisi oltava suhteellisen tasainen, jolloin oleellisesti kaikki hiukkaset ovat edullisesti alueella välillä noin 0,1 - 25 μm, edullisesti 0,5 - 10 μm, edullisemmin 1 - 5 μm. Hiukkaset, jotka ovat suurempia kuin 25 μm, voivat jäädä nielun onteloon, kun taas hiukkasia, jotka ovat alle noin 0,5 μm, ei edullisesti käytetä, koska ne hengitettäisiin todennäköisimmin myös ulos, eivätkä sen vuoksi saavuttaisi potilaan keuhkoja.

Keksinnön mukaiset formulaatiot voidaan täyttää aerosolisäiliöihin tavanomaista täyttölaitteistoa käyttämällä. Koska ponneaine 134a ei ehkä ole yhteensopivaa kaikkien elastomeeriyhdisteiden kanssa, joita nykyisin käytetään aerosoliventtiilikokoonpanoissa, voi olla välttämätöntä korvata muita materiaaleja, kuten bunakumia, tai käyttää täyteaineita ja mahdollisesti pinta-aktiivisia aineita, jotka lieventävät ponneaine

134a:n haitallisia vaikutuksia venttiilikonponentteihin. Voidaan mahdollisesti käyttää käyttölaitetta, jossa on välikappale pienentämänä MDI:stä tulevan suihkeen voimaa.

Aktiivisen valmistusaineen tasaisen dispersion varmistamiseksi formulaatiot sisältävät tyypillisesti seuraavat komponentit:

	Alue (paino-%)	Edullinen alue (paino-%)	Edullisin alue (paino-%)
Lääke	0,01 - 1	0,03 - 0,7	0,05 - 0,5
Ponneaine	25 - 99,99	50 - 99,97	50 - 99,95
Täyteaine(et)	0 - 75	0 - 50	0 - 50
Pinta-aktiivinen aine/aineet	0 - 3	0 - 2	0 - 1

Erityisestä sovellutuksesta riippuen astiaan voidaan lisätä ennalta määrätty määrä formulaatiota yksinkertaista tai moninkertaista annostelua varten. Tyypillisesti astia mitoitetaan useaa annosta varten, ja sen vuoksi on hyvin tärkeää, että formulaatio vapautetaan oleellisen tasaisesti kullakin annostelulla. Esimerkiksi kun formulaatio on keuhkoputkien laajentamiseen tarkoitettua, astiaan panostetaan tyypillisesti riittävä formulaatiomäärä 200 panosta varten.

Sopivia suspensioita voidaan seuloa osaksi tarkkailematta formulaation useita fysikaalisia ominaisuuksia, ts. hiukkasagglomeroitumisnopeutta, agglomeraattien kokoa ja erillisten hiukkasten muodossa olevan aineksen kermoittumis-/sedimentoitumisnopeutta ja vertaamalla näitä hyväksyttävään standardiin. Sopivia liuoksia voidaan seuloa tarkkailemalla lääkkeen liukoisuutta koko suositellulla varastointilämpötila-alueella.

Keksinnön mukaiset suspensiot voidaan edullisesti valmistaa joko painetäyttö- tai kylmätäyttömenettelytavoilla, jotka ovat tekniikan tasolla hyvin tunnettuja.

Mitatun annoksen vapauttavia inhalaattoreita varten suspensiot voivat olla erityisen edullisia tehokkuus- ja stabiilisuusseikoista johtuen.

Ammattimiehet voivat valita yhden tai usean säilöntäaineen, puskuriaineen, hapetuksenestoaineen, makeutusaineen ja/tai aromiaineen tai muiden makua peittävien aineiden lisäämisen formulaation ominaispiirteistä riippuen.

Alla olevat esimerkit I - XXXII kuvaavat edelleen tämän keksinnön edustavia formulaatioita, jolloin joissain esimerkeissä esitetään vaihtoehtoiset formulaatiot "A" ja "B".

Esimerkki I

Komponentti	paino-%
Albuteroli	0,1
Vetrel 245	9,9
HFC-134a	90,0

Esimerkki II

Komponentti	paino-%
Albuteroli	0,5
Vetrel 245	49,9
HFC-134a	49,6

Esimerkki III

Komponentti	paino-%
Albuteroli	0,1
Öljyhappo	0,01
Miglyol 840	9,0
HFC 134a	90,89

Esimerkki IV

Komponentti	paino-%
Albuteroli	0,1
Tetronic 150 R1	0,1
Miglyol 840	9,8
HFC 134a	90,0

Esimerkki V

Komponentti	paino-%
Albuteroli	0,1
Pluronic L-121	0,1
Miglyol 840	9,8
HFC 134a	90,0

Esimerkki VI

Komponentti	paino-%
Albuteroli	0,1
Öljyhappo	0,2
Transcutor	18,0
HFC 134a	81,7

Esimerkki VII

Komponentti	A paino-%	B paino-%
Albuteroli	0,10	0,10
Öljyhappo	0,01	0,01
Etanoli	30,00	15,00
HFC 134a	69,89	84,89

Esimerkki VIII

Komponentti	A paino-%	B paino-%
Albuterolisulfaatti	0,10	0,10
Öljyhappo	0,01	0,01
Etanoli	30,00	15,00
HFC-134a	69,89	84,89

Esimerkki IX

Komponentti	paino-%
Albuteroli	0,1
Vetrel 245	17,0
Miglyol 840	9
HFC-134a	73,9

Esimerkki X

Komponentti	paino-%
Albuteroli	0,10
Öljyhappo	0,01
Etanoli	10,00
Vetrel 245	9,90
HFC 134a	79,99

Esimerkki XI

Komponentti	paino-%
Albuteroli	0,1
Pluronic L-121	0,4
Vetrel 245	16,6
Miglyol 840	9
HFC-134a	73,9

Esimerkki XII

Komponentti	paino-%
Albuteroli	0,10
Pluronic L-121	0,90
Öljyhappo	0,01
Miglyol 840	9,00
HFC 134a	89,99

Esimerkki XIII

Komponentti	paino-%
Albuteroli	0,10
Tetronic 150 R1	0,10
Öljyhappo	0,01
Miglyol 840	9,80
HFC-134a	89,99

Esimerkki XIV

Komponentti	A paino-%	B paino-%
Mometasonifuroaatti	0,10	0,10
Öljyhappo	0,01	0,01
Etanoli	30,00	15,00
HFC-134a	69,89	84,89

Esimerkki XV

Komponentti	paino-%
Mometasonifuroaatti	0,1
Öljyhappo	0,2
Transcutor	18,0
HFC-134a	81,7

Esimerkki XVI

Komponentti	paino-%
Mometasonifuroaatti	0,1
Tween 20	0,1
Miglyol 840	9,8
HFC-134a	90,0

Esimerkki XVII

Komponentti	paino-%
Mometasonifuroaatti	0,1
Pluronic L-121	0,4
Miglyol 840	9,0
HFC-134a	90,5

Esimerkki XVIII

Komponentti	paino-%
Mometasonifuroaatti	0,1
Tetronic 150 R1	0,1
Miglyol 840	9,8
HFC-134a	90

Esimerkki XIX

Komponentti	paino-%
Beklometasonidipropionaatti	0,1
Öljyhappo	0,01
Etanoli	5
HFC 134a	94,89

Esimerkki XX

Komponentti	paino-%
Beklometasonidipropionaatti P-11 klatraatti	0,1
Öljyhappo	0,01
Miglyol 840	1,5
HFC-134a	98,39

Esimerkki XXI

Komponentti	paino-%
Beklometasonidipropionaatti heksaaniklatraatti	0,1
Pluronic L121	0,01
Miglyol 840	1,5
HFC-134a	98,3

Esimerkki XXII

Komponentti	paino-%
Mometasonifuroaatti	0,1
HFC-134a	99,9

Esimerkki XXIII

Komponentti	paino-%
Beklometasonidipropionaatti P-11 klatraatti	0,1
HFC-134a	99,9

Esimerkki XXIV

Komponentti	paino-%
Mometasonifuroaatti	0,1
Tween 20	0,01
HFC-134a	99,89

Esimerkki XXV

Komponentti	paino-%
Beklometasonidipropionaatti P-11 klatraatti	0,1
Tween 20	0,01
HFC-134a	99,89

Esimerkki XXVI

Komponentti	paino-%
Mometasonifuroaatti	0,1
Tween 20	0,01
Öljyhappo	0,0005
HFC-134a	99,8895

Esimerkki XXVII

Komponentti	paino-%
Mometasonifuroaatti	0,1
Miglyol 840	9
Öljyhappo	0,005
Tertronic 150 R1	0,01
HFC-134a	90,885

Esimerkki XXVIII

Komponentti	paino-%
Beklometasonidipropionaatti P-11 klatraatti	0,1
Miglyol 840	3
Öljyhappo	0,005
Pluronic L 121	0,01
HFC-134a	96,885

Esimerkki XXIX

Komponentti	paino-%
Beklometasonidipropionaatti	0,1
Öljyhappo	0,2
Transcutor	5
HFC-134a	94,7

Esimerkki XXX

Komponentti	paino-%
Beklometasonidipropionaatti P-11 klatraatti	0,1
Pluronic L-121	0,1
Miglyol 840	1,5
HFC-134a	98,7

Esimerkki XXXI

Komponentti	paino-%
Beklometasonidipropionaatti	0,1
PEG 400	5
HFC-134a	94,9

Esimerkki XXXII

Komponentti	paino-%
Beklometasonidipropionaatti P-11 klatraatti	0,1
Miglyol 840	1,5
HFC-134a	94,9

Vaikka edellä olevat esimerkit kohdistuvat albuteroliin, albuterolisulfaattiin, mometasonifuroaattiin, beklometasonidipropionaattiin ja beklometasonidipropionaattiklatraatteihin, ajatellaan että voitaisiin käyttää muita oraalisesti tai nasaalisesti annettavia lääkkeitä. Samalla lailla ajatellaan, että voidaan käyttää muita kuin esimerkeissä olevia täyteaineita ja pinta-aktiivisia aineita.

Keksinnön edellä olevien suoritusmuotojen kuvaukset on esitetty kuvaus- ja kuvailutarkoituksiin. Niitä ei ole tarkoitettu tyhjentäviksi tai rajoittamaan keksintöä täsmällisiin kuvattuihin muotoihin, ja selvästi edellä olevan kuvauksen valossa useat modifikaatiot ja muunnokset ovat mahdollisia. Suoritusmuodot valittiin ja kuvattiin keksinnön periaatteiden ja sen käytännöllisen käytön parhaiten selittämiseksi tekemään täten mahdolliseksi sen, että muut ammattimiehet voivat parhaiten hyödyntää keksintöä erilaisissa suoritusmuodoissa ja erilaisin modifikaatioin, jotka sopivat erityiseen ajateltuun käyttöön. Tarkoitus on, että keksinnön suoja-ala määritellään tähän liitetyillä patenttivaatimuksilla.

Patenttivaatimukset

1. Aerosoliformulaatio, t u n n e t t u siitä, että se oleellisesti koostuu:

A. tehokkaasta määrästä lääkettä;

B. 1,1,1,2-tetrafluorietaanista;

C. mahdollisesti täyteaineesta, joka on joukosta keskiketjunpituisen rasvahapon propyleeniglykolidiesteri, keskiketjunpituisen rasvahapon triglyseridiesteri, pinta-aktiivinen aine mahdollisesti edustettuna yhdessä täyteaineen kanssa; ja

D. mahdollisesti yhdestä tai useasta komponentista, joka on yhtä tai useaa seuraavista:
säilöntäaineet;
puskuroimisaineet;
hapetuksenestoaineet;
makeutusaineet; ja
makua peittävät aineet.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen formulaatio, t u n n e t t u siitä, että lääke on jotain seuraavista: albuteroli; mometasonifuroaatti; beklometasonidipropionaatti; isoproterenoli; hepariini; terbutaliini; rimiteroli; perbuteroli; dinatriumkromoglykaatti; isoprenaliini, adrenaliini, pentamidiini; ipratropiumbromidi; ja näiden suolat ja klatraatit.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen formulaatio, t u n n e t t u siitä, että lääke on jotain seuraavista: albuteroli; albuterolisulfaatti; beklometasonidipropionaatti; beklometasonidipropionaattiklatraatit; ja mometasonifuroaatti.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen formulaatio, t u n n e t t u siitä, että se sisältää 0,01 - 1 paino-% lääkettä.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen formulaatio, t u n n e t t u siitä, että se sisältää 0,03 - 0,7 paino-% lääkettä.

6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen formulaatio, t u n n e t t u siitä, että se sisältää 0,05 - 0,5 paino-% lääkettä.

7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen formulaatio, t u n n e t t u siitä, että lääke on jauhetta, jonka keskimääräinen hiukkaskoko on 1 - 5 µm.

8. Aerosoliformulaatio, t u n n e t t u siitä, että se olennaisesti koostuu:

A. lääkkeestä, joka on joukosta albuteroli, monometasonifuroaatti, beklometasonidipropionaatti ja näiden suolat ja klatraatit;

B. 1,1,1,2-tetrafluorietaanista;

C. mahdollisesti täyteaineesta, joka on joukosta keskiketjunpituisen rasvahapon propyleeniglykolidiesteri, keskiketjunpituisen rasvahapon triglyseridiesteri, pinta-aktiivinen aine mahdollisesti edustettuna yhdessä täyteaineen kanssa: ja

D. mahdollisesti yhdestä tai useasta komponentista, joka on yhtä tai useaa seuraavista:
säilöntäaineet;
puskuroimisaineet;
hapetuksenestoaineet;
makeutusaineet; ja
makua peittävät aineet.