

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2002 - 3717

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **08.05.2001**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **12.05.2000**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **2000/MI001051**

(33) Země priority: **IT**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **16.04.2003**
(Věstník č. 4/2003)

(86) PCT číslo: **PCT/EP01/05211**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO01/085174**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 31/58

A 61 K 9/00

A 61 P 11/06

A 61 P 11/08

A 61 P 11/00

(71) Přihlašovatel:

CHIESI FARMACEUTICI S.P.A., Parma, IT;

(72) Původce:

Lewis David, Parma, IT;

Ganderton David, Parma, IT;

Meakin Brian, Parma, IT;

Brambilla Gaetano, Parma, IT;

Ferraris Alessandra, Parma, IT;

(74) Zástupce:

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

(54) Název přihlášky vynálezu:

Farmaceutický prostředek

(57) Anotace:

Prostředky pro podávání prostřednictvím tlakových aerosolových inhalátorů, uvolňujících odměřené dávky, obsahující jako aktivní složku glukokortikoid, zejména (22R) epimer budesonidu, v roztoku s fluorovaným uhlovodíkem jako hnacím plynem, pomocným rozpouštědlem a vhodnou pomocnou látkou, způsob jejich výroby a použití k léčbě astmatu a jiných bronchopulmonárních onemocnění.

Farmaceutický prostředek

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká prostředků pro použití v tlakových aerosolových inhalátorech uvolňujících odměřenou dávku, které jako aktivní přísadu obsahují glukokortikoid v roztoku hnacího plynu na bázi fluorovaného uhlovodíku, pomocné rozpouštědlo a vhodnou přídavnou látku. Vynález se především týká prostředků, obsahujících (22R) epimer budesonidu v roztoku, ve kterém koncentrace aktivní přísady odpovídá jednotlivým dávkám alespoň 70 μg , lépe alespoň 75 μg a nejlépe obsahuje 80 až 100 μg . Výraz "jednotlivá dávka" označuje množství aktivní přísady, uvolněné jednou aktivací (jedním výstřikem) inhalátoru.

Prostředky podle vynálezu jsou zvláště vhodné pro léčbu astmatu a jiných bronchopulmonárních poruch.

Jako hnací plyn používají prostředky podle vynálezu hydrogenfluoralkan.

Dosavadní stav techniky

Ve skutečnosti je známo, že podle Montrealského protokolu o "Látkách, poškozujících ozonovou vrstvu", byly chlorované fluorované uhlovodíky (CFC), fungující jako hnací plyny, jako například Freon 11 a Freon 12, postupně stahovány z výroby. Také jejich použití v léčebných prostředcích, ačkoli dočasně povolené, bude zakázáno.

V této situaci bylo zjištěno, že nejlepšími kandidáty na náhradu CFC jsou hydrogenfluoralkany (HFA) a zejména 1,1,1,2-tetrafluorethan (HFA 134a) a 1,1,1,2,3,3,3-heptafluorpropan (HFA 227).

Účinnost aerosolového zařízení, zvláště aerosolového tlakového inhalátoru s odměřitelnými dávkami, je funkcí dávky ukládané v periferním traktu plicního kmene, která je naopak ovlivňována hlavně rozdělením velikosti částic (kvantifikované měřením charakteristického odpovídajícího kulového průměru, známého jako hmotnostní střední aerodynamický průměr, mass median aerodynamic diameter, MMAD). Částice, mající průměr v rozmezí od 0,8 do 5 mikrometrů (μm), jsou obvykle považovány za vdechnutelné, tj. za schopné uložení ve spodních dýchacích cestách.

U suspenzních prostředků závisí rozdělení velikostí uvolňovaných částic téměř výlučně na rozdělení velikosti částic suspendovaných částic a tedy na postupu, použitém k jejich přípravě (rozemletí nebo srážení). Odborníkem v oboru může být proveden jakýkoli typ úprav velikosti částic uvolňovaného aerosolu, a to vhodnou změnou množství a typu pomocných látek, povrchového napětí hnacího plynu, velikosti odměrné komůrky a průměru trysky akčního členu. Pokud však suspendovaný lék vykazuje sebemenší rozpustnost v hnacím plynu, může proces, známý jako Ostwaldovské zrání, vést k růstu velikosti částic. Částice mohou mít také sklon ke shlukování, nebo k přilnavosti k částem MDI (inhalátoru s odměřitelnými dávkami), například k zásobníku nebo k ventilu. Účinek Ostwaldovského zrání a zvláště shlukování částic a tím i ukládání může být zvláště silný u suspenzí účinných léků, které je také potřeba formulovat v nízkých dávkách.

Prostředky ve formě roztoku poskytují množství výhod, neboť se snadněji připravují a mohou se vyhnout problémům fyzikální stálosti, spojeným se suspenzními prostředky. Ovšem ve srovnání se suspenzními prostředky vzniká u prostředků ve formě roztoků více závažných problémů, týkajících se chemické nestálosti. Nadto, vzhledem k tomu, že suspendované částice v tomto případě nepřispívají k

celkovému objemu, je ještě závažnějším problémem zajištění přímé závislosti mezi zvýšením dávkování a zvýšením množství léku, ukládaného na léčené místi (v dýchacím traktu).

Příprava homogenních prostředků ve formě roztoků ve skutečnosti vyžaduje přidavek pomocných rozpouštědel jako je ethanol, která vzhledem k tomu, že mají vyšší tlak páry než hnací plyn, zvyšují proporcionálně ke své koncentraci rychlost aerosolových kapének opouštějících trysku akčního členu a tedy i podíl takových částic, které se usazují v orofaryngálním traktu. Čím je tedy vyšší dávkování léku nebo rovnocenně nižší rozpustnost léku, tím vyšší je množství pomocného rozpouštědla, vyžadovaného na úkor procentního množství vdechnutelných, a tedy léčebně účinných částic.

Ve WO 98/56349 autoři předložili prostředky ve formě roztoku pro použití v aerosolovém inhalátoru, zahrnující aktivní přísadu, hnací plyn s obsahem hydrogenfluoralkanu (HFA), pomocné rozpouštědlo a dále obsahující také málo těkavou složku pro zvýšení hmotnostního středního aerodynamického průměru (MMAD) aerosolových částic na jeden výstřik inhalátoru.

Nyní bylo zjištěno, že použití málo těkavé složky s vhodnou rozpouštěcí účinností pro aktivní přísadu umožňuje úpravu množství pomocného rozpouštědla, konkrétně ethanolu, přidávaného k prostředku. Tím se lze vyhnout negativním účinkům na léčebně účinný vdechnutelný podíl, spojeným s nárůstem poměrného procentního množství pomocného rozpouštědla.

Budesonid je nehalogenovaným glukokortikosteroidem, který ve srovnání s jinými kortikosteroidy vykazuje vysoký poměr místní aktivity vůči systémové aktivitě. Lék je směsí dvou epimerů v poměru 1:1,

přičemž tyto epimery jsou označovány jako 22R a 22S (dále zde bude uváděn jako rac-BUD).

Pokud se týká (22R) epimeru budesonidu, který zde bude dále uváděn jako "22R-BUD", studie na zvířatech prokázaly, že je dvakrát až třikrát účinnější než odpovídající (22S) epimer a má odlišný farmakokinetický a metabolický profil (Clissold se spoluautory, *Drugs* 28, 485, 1984; Edbacker se spoluautory, *Drug Metab. Disp.* 15, 403, 1987). Srovnáním rac-BUD a jeho dvou epimerů poskytuje pořadí místní aktivity v řadě 22R>rac-BUD>22S (Clissold se spol., ad výše).

Přesto taková sloučenina nebyla nikdy použita k léčbě ani nebyla podávána ve formě aerosolu k aplikaci do plic, a to navzdory skutečnosti, že by bylo možné očekávat vyšší poměr místní protizánětlivé aktivity vůči systémové aktivitě, poskytující výhody, týkající se systémové snášenlivosti.

Zejména nebyly nikdy popsány aerosolové prostředky, které by mohly být považovány za biologicky ekvivalentní, rovnocenné suspenzním prostředkům, obsahujícím rac-BUD a byly by běžně prodávány k léčbě astmatu a podobných onemocnění u dospělých v jednotlivé dávce 200 µg.

Pro stanovení vhodné dávky 22R-BUD k získání biologicky rovnocenných prostředků jsou údaje o účinnosti, uváděné v literatuře, nedostačující a je potřeba zjistit také informace o systémových projevech, rovněž vzhledem k možným toxikologickým souvislostem. Studie, prováděné autory vynálezu, ve skutečnosti potvrdily, že systémové projevy 22R-BUD jsou odlišné od obdobných projevů odpovídajícího epimeru a jsou také ovlivněny charakteristikami

prostředku, neboť systémové projevy jsou obecně vyšší u roztoků než u suspenzí.

Příprava aerosolových prostředků ve formě roztoků na bázi 22R-BUD, schopných zvýšit odpovídající poměr jemných částic, je také komplikována skutečností, že 22R-BUD je významně méně rozpustný než odpovídající epimer jak v ethanolu a ve směsích s obsahem ethanolu a HFA134a, tak v ethanolu a HFA227.

Aniž by bylo žádoucí omezovat se teorií, může jeho menší rozpustnost přispívat k vyšší energii krystalové mřížky, projevující se teplotou tání, tj. 275-280 °C, která je podstatně vyšší než u druhého epimeru (237-240 °C).

Nadto bylo zjištěno, že 22R-BUD vykazuje vyšší sklon k projevům chemické degradace (chemického rozpadu) než jeho odpovídající epimer, což činí problematictější možnou přípravu prostředků ve formě roztoků o odpovídající době skladovatelnosti.

Při uvážení všech výše uvedených obtíží by bylo velice výhodné poskytnout aerosolový prostředek ve formě roztoku s odpovídající chemickou a fyzikální stálostí, který by mohl poskytovat léčebně účinné množství 22R-BUD souběžným zvýšením plasmatické hladiny, odpovídající bezpečnému systémovému projevu.

Zejména by bylo vysoce výhodné poskytnout aerosolový prostředek ve formě roztoku na bázi 22R-BUD, který by byl považován za biologicky rovnocenný suspenzním prostředkům s obsahem rac-BUD, běžně prodávaným pro léčbu astmatu a odpovídajících onemocnění dospělých.

V předcházejícím stavu techniky WO 99/64014 obecně nárokuje použití (22R) epimeru budesonidu v kombinaci s jinou aktivní přísadou v aerosolových farmaceutických prostředcích ve formě prášků nebo aerosolů s odměřenými dávkami, ale neposkytuje žádné příklady takových prostředků.

Ve WO 00/30608, zveřejněném 2. 6. 2000, bylo potvrzeno, že 22R-BUD je stálý v roztoku v hnacím plynu typu HFA s obsahem ethanolu a podle volby i málo těkavé složky, pokud je skladován v inhalátorech, jejichž vnitřní povrch je vyroben z nerezové oceli, eloxovaného hliníku nebo potažený epoxifenolovými pryskyřicemi.

V přihlášce je uvedeno složení obsahující 48 mg 22R-BUD ve 12 ml HFA 134a (tj. 0,4 % hm./objem, což odpovídá 0,4 g 22R-BUD na 100 ml prostředku) v přítomnosti 15 % hm./hm. ethanolu a 1,3 % hm./hm. glycerolu. Takový prostředek obsahuje tak vysokou koncentraci 22R-BUD pouze pro analytické účely, tj. k prokázání toho, že nedochází k žádné interkonverzi jednoho epimeru na druhý; není tedy potřebná pro léčebné použití.

Ve stejné přihlášce jsou popsány další 22R-BUD prostředky ve formě roztoku v HFA 134A nebo HFA 227, u nichž byla stanovena odpovídající vdechnutelná dávka a vdechnutelný podíl. V těchto prostředcích se koncentrace aktivní přísady pohybuje v rozmezí od 0,06 % do 0,14 % hm./obj., odpovídající jednotlivým dávkám 60, 63 a 70 µg. Ovšem ačkoli uvedené prostředky poskytly vzhledem k malému množství ethanolu dobrou výkonnost s ohledem na vdechnutelný podíl, polarita celého rozpouštědlového systému, sestávajícího z 7 - 8 % hm./hm. ethanolu a 0,9 % hm./hm. isopropylmyristátu nebo polyethylenglykolu (PEG) 400 je příliš nízká, vedoucí k obtížím s fyzikální stálostí, to

znamená k částečnému srážení aktivní přísady po skladování v nepříznivých podmínkách.

Nadto jsou jednotlivé dávky do 70 μg považovány za příliš nízké pro vhodné léčebné použití.

Na druhé straně vykazuje 22R-BUD problémy týkající se rozpustnosti v hnacím plynu typu HFA, neboť čím vyšší je dávka, tím vyšší je obsah pomocného rozpouštědla, s výhodou ethanolu, nezbytného k rozpuštění aktivní přísady. Ethanol na druhou stranu indukuje snížení vdechnutelné dávky, nebo jemné dávky, vyjádřené jako množství aktivních částic o velikosti menší než 4,7 μm , a tedy i vdechnutelného podílu, vyjádřeného poměrem vdechnutelné dávky a emitované (uvolněné) dávky.

K zajištění fyzikálně stálých aerosolových prostředků ve formě roztoku, obsahujících vhodnou koncentraci 22R-BUD, schopnou poskytnout léčebně účinné jednotlivé dávky, se ukázalo být nezbytné zvýšit polaritu celého rozpouštědlového systému souběžným omezením poměrného množství ethanolu.

Nyní bylo zjištěno, a je to předmětem předkládaného vynálezu, že vhodnou volbou přídavné látky a poměrných množství pomocného rozpouštědla a přídavné látky je možné připravit prostředky ve formě roztoku, obsahující 22R-BUD v HFA, fyzikálně a chemicky stálé po dlouhodobém skladování, které jsou schopné dodávat léčebně účinné množství aktivní přísady současným zvýšením plasmatických hladin, které odpovídá bezpečnému systémovému projevu.

Pro splnění léčebných požadavků by koncentrace 22R-BUD měla být rovnocenná jednotlivým dávkám 75 až 100 μg a lépe 80 μg a

množství ethanolu by mělo být upraveno tak, aby vdechutelný podíl byl alespoň 30%, lépe alespoň 35% a nejlépe alespoň 40%.

Podstata vynálezu

Cílem předkládaného vynálezu je poskytnout prostředek, obsahující koncentraci 0,12 až 0,20 % hm./objem (22R) epimeru budesonidu v roztoku v hnacím plynu typu HFA, pro použití v tlakových aerosolových inhalátorech s odměřitelnými dávkami pro léčbu bronchopulmonárních onemocnění, přičemž jsou uvedené prostředky chemicky stálé a schopné:

- i) dodávat jednotlivou dávku obsahující 75 až 100 μg a s výhodou alespoň 80 μg ;
- ii) poskytovat vdechutelný podíl, který je alespoň 30%, lépe 35% a nejlépe 40%,
- iii) umožnit vznik čirého roztoku při 4 °C za dlouhodobého skladování;
- iv) umožnit vznik plasmatických hladin, odpovídajících bezpečnému systémového projevu.

Tohoto předmětu vynálezu je dosaženo použitím nosiče, sestávajícího z HFA 134a jako hnacího plynu a ethanolu v množství od 10 % do 15 % hm./hm. v přítomnosti vhodné přídatné látky, splňující charakteristiku málo těkavé složky a mající vlastnosti rozpouštědla.

Vzhledem k těmto rysům jsou prostředky podle vynálezu léčebně výhodnější, neboť umožňují podávání vhodné dávky aktivní přísady na místo působení.

Aktivní přísadou je s výhodou (22R) epimer budesonidu v takové koncentraci, aby poskytoval jednotlivou dávku obsahující 75 a 100 μg , s

výhodou pak 80 μg . Přídavná/málo těkavá složka má výhodně tlak páry nepřevyšující při 25 °C 0,1 kPa a lépe 0,05 kPa. Zvláště vhodné jsou pro použití podle vynálezu přídavné látky s dielektrickou konstantou vyšší než 30, lépe vyšší než 40, nebo o dipólovém momentu alespoň 1,5 a lépe vyšším než 2, jako glykoly a estery, zvolené zejména z propylenglykolu, polyethylenglykolu, isopropylmyristátu a nejlépe glycerolu. Vynález samozřejmě také zahrnuje veškeré sloučeniny, samotné nebo ve směsi, mající podobné charakteristiky tlaku par a polarity aktivních přísad, patřících do této třídy léků. Prostředek bude s výhodou obsahovat alespoň 0,2 %, lépe 0,5 %, ještě lépe alespoň 1 % a nejlépe 1 % až 2 % hm./hm. zmíněné složky.

Pomocné rozpouštědlo má s výhodou vyšší polaritu než hnací plyn a je s výhodou alkoholem, ještě lépe pak ethanolem. Množství pomocného rozpouštědla v prostředku je alespoň 10 % hm./hm., ale nepřesahuje 15 % hm./hm. a s výhodou představuje 13 % hm./hm.. Poměr aktivní přísady, pomocného rozpouštědla a přídavné látky, vyjádřený jako hm./objem : hm./hm. : hm./hm. je od 1:50:5 do 1:125:17, lépe od 1:70:6 do 1:110:10 a ještě lépe 1:80:8.

Upřednostňovanými hydrogenfluoralkanovými hnacími plyny jsou 1,1,1,2-tetrafluorethan, HFA 134a, a 1,1,1,2,3,3,3-heptafluorpropan, HFA 227, nebo jejich směsi.

Prostředky podle vynálezu se s výhodou uchovávají v aerosolových inhalátorech s odměřitelnými dávkami, u nichž jsou vnitřní kovové povrchy nebo jejich části vyrobeny z nerezové oceli, eloxovaného hliníku nebo nebo potaženy inertním organickým potahem. Skutečně bylo pozorováno, že v tomto typu nádoby zůstává aktivní přísada v roztoku během doby chemicky stálá.

Inhalátory jsou výhodně doplněny akčním členem, s tryskou o průměru od 0,20 do 0,50 mm a lépe o průměru 0,25 mm. Odměrná komůrka má s výhodou objem alespoň 50 μ l a lépe od 50 do 100 μ l.

Je pravidlem, že zvýšení objemu odměrné komůrky záporně ovlivňuje podíl jemných částic a tedy vdechutelný podíl dodávaného prostředku.

Bylo zjištěno, že prostředky podle vynálezu umožňují za udržení vysokého vdechutelného podílu použití ventilu o objemu odměrné komůrky vyšší než 50 μ l.

Vynález se konečně týká také použití uvedených prostředků k léčbě bronchopulmonárních onemocnění.

Následně jsou jako příklad předložena specifická ztělesnění vynálezu.

Příklady provedení vynálezu

Aerosolové prostředky podle vynálezu popsané níže byly připraveny následujícím postupem. Požadované složky prostředku byly přidány do nádoby v následujícím pořadí: lék, málo těkavá složka, absolutní ethanol. Po nalisování ventilu na nádobu byl tímto ventilem přidán hnací plyn.

Hmotnostní přírůstek nádoby byl zaznamenáván po přidavku každé složky, aby bylo možné vypočítat hmotnostní procenta každé složky v prostředku.

Připraveny byly následující prostředky:

a) Prostředek 1

(22R)-budesonid	0,15 % hm./objem (18 mg/nádobu)
ethanol	13 % hm./hm.
glycerol	1,3 % hm./hm.
HFA 134a	do 12 ml/nádobu

Uvedený prostředek byl distribuován v inhalátorech, doplněných odměrnou komůrkou o objemu 50 μ l a akčním členem s tryskou o průměru 0,25 mm.

b) Prostředek 2

(22R)-budesonid	0,12 % hm./objem (14,25 mg/nádobu)
ethanol	12 % hm./hm.
glycerol	1,0 % hm./hm.
HFA 134a	do 12 ml/nádobu

Uvedený prostředek byl distribuován v inhalátorech, doplněných odměrnou komůrkou o objemu 63 μ l a akčním členem s tryskou o průměru 0,25 mm.

c) Prostředek 3

(22R)-budesonid	0,16 % hm./objem (19,2 mg/nádobu)
ethanol	13 % hm./hm.
glycerol	1,3 % hm./hm.
HFA 134a	do 12 ml/nádobu

Uvedený prostředek byl distribuován v inhalátorech, doplněných odměrnou komůrkou o objemu 50 μ l a akčním členem s tryskou o průměru 0,25 mm.

Aerodynamické rozdělení velikosti částic testovaných prostředků bylo určeno za použití zařízení "Multistage Cascade Impactor" postupem, popsáním ve druhém vydání Evropského lékopisu z roku 1995, dílu V.5.9.1., na stranách 15 až 17.

V tomto specifickém případě bylo použito zařízení "Andersen Cascade Impactor", ACI).

Výsledky byly získány jako průměr ze dvou nádobek. Z každého zařízení bylo po odstříknutí prvních pěti výstřiků použito 5 až 25 úhrnných výstřiků.

Ukládání léku na každou ACI desku bylo stanoveno za použití vysoce účinné kapalinové chromatografie, HPLC.

Hodnoty MMAD byly vypočítány ze závislostí úhrnných procentních údajů o léku, shromážděném na každé ACI desce (pravidelné měřítko) vůči nejvyššímu průměru pro každou ACI desku (log₁₀ měřítko).

Dávka jemných částic (vdechovatelná dávka) každého prostředku byla stanovena z hmoty léku, shromážděného na filtru ve stupních 3, zejména částic o průměru < 4,7 μm , vydělené počtem výstřiků v pokusu.

Uvolňovací charakteristiky prostředků jsou uvedeny v Tabulkách 1, 2 a 3. Stanovovány byly následující parametry: odměřovaná dávka, kterou je souhrn dávky uvolněné ze zařízení a zbytku aktivní přísady, uloženého v akčním členu zařízení; uvolňovaná dávka, kterou je množství aktivních částic, ukládaných na různých stupních ACI; dávka jemných částic neboli vdechovatelná dávka, kterou je množství aktivních částic o velikosti menší než 4,7 μm ; a podíl jemných částic neboli

vdechnutelný podíl, který je poměrem vdechnutelné dávky a uvolňované dávky.

Je zřejmé, že veškeré prostředky poskytly velmi dobrou výkonnost, týkající se vdechnutelného podílu.

Tabulka 1: Výkonnosti prostředku 1 (MMAD = 2,6 - 2,7 μm)

nominální dávka (μg)	vdechnutelná dávka (μg)	vdechnutelný podíl (%)	odměřovaná dávka (μg)	uvolňovaná dávka (μg)
75	39,2	56,2	74,7	69,7

nominální dávka: teoretická dávka na jeden výstřik

Tabulka 2: Výkonnosti prostředku 2 (MMAD = 2,5 μm)

nominální dávka (μg)	vdechnutelná dávka (μg)	vdechnutelný podíl (%)	odměřovaná dávka (μg)	uvolňovaná dávka (μg)
75	40,5	57,1	75,7	70,9

Tabulka 3:

nominální dávka (μg)	vdechnutelná dávka (μg)	vdechnutelný podíl (%)	odměřovaná dávka (μg)	uvolňovaná dávka (μg)
80	37,9	50,3	80,9	75,5

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Farmaceutický prostředek pro použití v aerosolovém inhalátoru uvolňujícím odměřené dávky, v y z n a č u j í c í s e t í m, že jako aktivní přísadu obsahuje (22R) epimer budesonidu o koncentraci mezi 0,12 % a 0,20 % hmotnost/objem v roztoku ve směsi, sestávající z hydrogenfluoralkanového hnacího plynu, pomocného rozpouštědla a málo těkavé složky.

2. Farmaceutický prostředek podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že málo těkavá složka má dielektrickou konstantu alespoň 30 a lépe alespoň 40, nebo dipólový moment alespoň 1,5 a lépe alespoň 2.

3. Farmaceutický prostředek podle nároku 1 nebo 2, v y z n a č u j í c í s e t í m, že málo těkavou slžkou je glykol, zvolený z propylenglykolu, polyethylenglykolu a glycerolu.

4. Farmaceutický prostředek podle nároků 1 až 3, v y z n a č u j í c í s e t í m, že hnacím plynem je 1,1,1,2-tetrafluorethan, označovaný jako HFA 134a, málo těkavou složkou je glycerol a pomocným rozpouštědlem je ethanol.

5. Farmaceutický prostředek podle nároků 1 až 4, v y z n a č u j í c í s e t í m, že množství ethanolu je mezi 10 % a 15 % hmotnost/hmotnost a množství glycerolu je alespoň 1 % hmotnost/hmotnost.

6. Farmaceutický prostředek podle nároků 1 až 5, v y z n a č u j í c í s e t í m, že vdechnutelný podíl je alespoň 30%, lépe 35% a nejlépe 40 %.

7. Farmaceutický prostředek podle nároků 1 až 6, v y z n a č u j í - c í s e t í m, že jednotlivá dávka aktivní přísady je alespoň 70 μg .

8. Farmaceutický prostředek podle nároků 1 až 7, pro použití v tlakových aerosolových inhalátorech uvolňujících odměřenou dávku, k léčbě bronchopulmonárních onemocnění.

9. Farmaceutický prostředek podle kteréhokoliv z nároků 1 až 8, v y z n a č u j í c í s e t í m, že je obsažen v aerosolových inhalátorech uvolňujících odměřenou dávku, majících celé vnitřní kovové povrchy nebo jejich část vyrobené z eloxovaného hliníku, nerezové oceli nebo potažené inertním organickým potahem.

10. Způsob výroby farmaceutického prostředku podle nároků 1 až 9, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se složky naplní do aerosolového inhalátoru uvolňujícího odměřenou dávku v následujícím pořadí: aktivní přísada, málo těkavá složka, pomocné rozpouštědlo a nakonec, prostřednictvím ventilu, hnací plyn.