

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

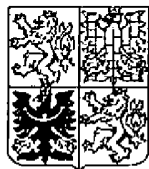
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

3260-97

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **10. 04. 96**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **14.04.95, 05.01.96**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **95/422370, 96/583332**

(33) Země priority: **US, US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **18. 02. 98**
(Věstník č. 2/98)

(86) PCT číslo: **PCT/US96/05005**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 96/32150**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

A 61 M 15/00
B 65 D 83/14
B 05 D 5/08

(71) Přihlašovatel:

**GLAXO WELLCOME INC., Research Triangle
Park, NC, US;**

(72) Původce:

**Ashurst Ian C., Research Triangle Park, NC,
US;**

**Herman Craig S., Research Triangle Park,
NC, US;**

Li Li, Research Triangle Park, NC, US;

**Riebe Michael T., Research Triangle Park,
NC, US;**

(74) Zástupce:

**Korejzová Zdeňka JUDr., Břehová 1, Praha
1, 11000;**

(54) Název přihlášky vynálezu:

Inhalátor, inhalační systém a jeho použití

(57) Anotace:

Inhalátor odměřených dávek, který má část nebo všechny ze svých vnitřních povrchů potaženy nejméně jedním fluoruhlíkovým polymerem, případně v kombinaci s nejméně jedním nefluorouhlovodíkovým polymerem, pro podání inhalační lékové formy zahrnující salmeterol nebo jeho fyziologicky přijatelnou sůl a fluorouhlovodíkové hnací činidlo, případně v kombinaci s nejméně jedním dalším farmakologicky aktivním činidlem nebo nejméně jedním excipientem.

CZ 3260-97 A3

Inhalátor, inhalační systém a jeho použití

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká inhalátoru odměřené dávky pro inhalaci léku do dýchacího traktu. Předkládaný vynález se dále týká inhalačního systému, který zahrnuje inhalátor podle vynálezu, a použití tohoto systému pro léčení dýchacích onemocnění.

Dosavadní stav techniky

Léky pro léčení respiračních a nosních onemocnění jsou často podávány ve formě aerosolu skrz ústa nebo nos. Jedním široce používaným postupem pro podávání těchto aerosolových lékových forem je vytvoření suspenze léku jako jemně mletého prášku ve zkapalněném plynu který je označován jako hnací činidlo. Suspenze je uskladněna v utěsněném kontejneru, který je schopen vydržet tlak požadovaný pro udržení hnacího činidla v kapalném stavu. Suspenze je vydávána prostřednictvím aktivace dávkovacího odměřovacího ventilu připevněného ke kontejneru.

Odměřovací ventil může být konstruován tak, aby konzistentně uvolňoval pevné, předem stanovené množství lékové formy po každé aktivaci. Jak je suspenze vytlačována z kontejneru skrz dávkovací odměřovací ventil prostřednictvím vysokého tlaku par hnacího činidla, hnací činidlo se rychle odpařuje, přičemž s sebou nese rychle se pohybující mrak velmi jemných částic lékové formy. Tento mrak částic je veden do nosu nebo do úst pacienta prostřednictvím usměrňujícího zařízení, jako je například válec nebo kužel s otevřeným koncem. Současně s aktivací aerosolového dávkovacího odměřovacího ventilu pacient inhaluje částice léku do plic

nebo nosní dutiny. Systémy podávání léku tímto způsobem jsou
známé jako "inhalátory odměřených dávek" (MDI). Obecný
odborný základ pro tuto formu terapie lze nalézt, například,
v Respiratory Drug Delivery, Peter Byron, CRC Press, Boca
5 Raton, FL (1990).

Pacienti často spoléhají na lék podávaný
prostřednictvím MDI pro rychlé ošetření respiračních
onemocnění, která jsou vyčerpávající a v některých případech
dokonce ohrožují život. Proto je podstatné, aby předepsaná
10 dávka aerosolového léku podávaného pacientovi konzistentně
splňovala specifikaci uváděnou výrobcem a splňovala požadavky
FDA a dalších kontrolních orgánů. To znamená, že každá dávka
v nádobce musí být stejná v rozsahu přísných tolerancí.

Některé aerosolové léky mají sklon přilnout k
15 vnitřním povrchům, to jest stěnám nádobky, ventilů a víček, v
MDI. To může vést k tomu, že pacient dostane podstatně méně
než je předepsané množství léku po každé aktivaci MDI. Tento
problém je zejména aktuální u systémů hnacích činidel na bázi
20 hydrofluoroalkanu (rovněž známý jednoduše jako "fluorovaný
uhlovodík"), například P134a a P227, které byly vyvinuty v
nedávných letech, aby nahradily chlorované a fluorované
uhlovodíky, jako jsou P11, P114 a P12.

Překvapivě bylo zjištěno, že potažení vnitřních
25 povrchů nádobky MDI fluorouhlovodíkovým polymerem podstatně
omezí nebo v podstatě odstraní problém lnutí nebo ukládání
salmeterolu na stěnách nádobky a tím zajistí konzistentní
podávání léku v aerosolu z MDI.

Podstata vynálezu

Podle vynálezu je tedy navržen inhalátor odměřených dávek, který má část nebo všechny ze svých vnitřních kovových povrchů potaženy jedním nebo více fluorouhlovodíkovými polymery, případně v kombinaci s jedním nebo více nefluorovodíkovými polymery, pro podání inhalační lékové formy zahrnující salmeterol, nebo jeho fyziologicky přijatelnou sůl, a fluorouhlovodíkové hnací činidlo, případně v kombinaci s jedním nebo více dalšími farmakologicky aktivními činidly nebo jedním nebo více excipienty.

Termín "inhalátor odměřených dávek" nebo "MDI" označuje jednotku zahrnující nádobku, nasazené víčko zakrývající ústí nádobky, a lékový odměřovací ventil umístěný ve víčku, zatímco termín "MDI systém" zahrnuje také vhodné usměrňovací zařízení. Termín "MDI nádobka" označuje kontejner bez víčka a ventilu. Termín "lékový odměřovací ventil" nebo "MDI ventil" označuje ventil a jemu přidružené mechanismy, které podávají předem stanovené množství lékové formy z MDI po každé aktivaci. Usměrňovací zařízení může zahrnovat, například, ovládací zařízení pro ventil a válcový nebo kuželový průchod, skrz který může být lék dopravován z naplněné MDI nádobky přes MDI ventil do nosu nebo úst pacienta, například ovladač s náústkem. Vztah mezi částmi typického MDI je ilustrován v US patentu č. 5,261,538, který je začleněn do tohoto popisu prostřednictvím odkazu.

Termín "fluorouhlovodíkové polymery" označuje polymer, ve kterém byl jeden nebo více atomů vodíku v uhlovodíkovém řetězci nahrazen atomy fluoru. To znamená, že "fluorouhlovodíkové polymery" zahrnují polymery

perfluorovaného uhlovodíku, částečně fluorovaného uhlovodíku, chlorovaného a fluorovaného uhlovodíku, částečně chlorovaného a fluorovaného uhlovodíku nebo další jejich deriváty s halogenovými substituenty. "Fluorouhlovodíkové polymery" 5 mohou být rozvětvené, homopolymery nebo kopolymery.

US patent č. 4,992,474, začleněný do tohoto spisu prostřednictvím odkazu, popisuje bronchodilatační látku obzvláště využitelnou při léčení astmatu a jiných 10 respiračních onemocnění, která je známá pod chemickým názvem 4-hydroxy- α^1 -[[[6-(4-fenylbutoxy)hexyl]amino]metyl]-1,3-benzendimetanol a pod obecným názvem "salmeterol. Salmeterol jako volná báze a jako sůl s přidáním kyseliny (zejména jako sůl kyseliny 1-hydroxy-2-naftalenkarboxylové, rovněž známá jako hydroxynaftoátová nebo xinafoátová sůl), zejména v 15 aerosolové formě, již byl lékařskou obcí přijat jako využitelný pro léčení astmatu a je prodáván pod obchodním jménem "Serevent".

Termín "léková forma" označuje salmeterol nebo jeho fyziologicky přijatelnou sůl (zejména hydroxynaftoátovou 20 sůl), případně v kombinaci s jedním nebo více farmakologicky aktivními činidly, jako jsou proti zánětlivá činidla, analgetická činidla, nebo dalšími respiračními léky, a případně obsahuje jeden nebo více excipientů, a fluorouhlovodíkové hnací činidlo. Termín "excipienty" zde 25 označuje chemická činidla, která mají malou nebo žádnou farmakologickou aktivitu (pro použitá množství), která ale zlepšují lékovou formu nebo činnost MDI systému. Tak například excipienty zahrnují, ale nejsou omezeny na, povrchově aktivní činidla, konzervační činidla, příchutě, 30 antioxidační činidla, činidla působící proti shlukování, a

pomocná rozpouštědla, jako je etanol a dietyleter. Salmeterol nebo jeho sůl může být použit ve formě jeho R-isomeru.

5 Vhodná povrchově aktivní činidla jsou v oboru obecně známá, například, povrchově aktivní činidla popsaná v evropské patentové přihlášce č. 0327777. Množství použitého povrchově aktivního činidla je výhodně v rozsahu 0,001 % až 50 % hmotnostních vzhledem k léku, zvláště výhodně 0,05 až 5 % hmotnostních. Zvláště výhodným povrchově aktivním činidlem je 1,2-di[7-(F-hexyl) hexanoyl]-glycero-3-fosfo-
10 N,N,N-trimetyletanolamin, které je rovněž známé jako 3, 5, 9-trioxa-4-fosfadokosan-1-aminum, 17, 17, 18, 18, 19, 19, 20, 20, 21, 21, 22, 22, 22-tridekafluoro-7[(8, 8, 9, 9, 10, 10, 11, 11, 12, 12, 13, 13, 13-tridekafluoro-1-oxotridecyl)oxy]-4-hydroxy-N,N,N-trimethyl-10-oxo-, vnitřní sůl, 4-oxid.

15 Polární pomocné rozpouštědlo, jako jsou C_{2-6} alifatické alkoholy a polyoly, například etanol, isopropanol a propylenglykol, výhodně etanol, může být zahrnuto v léčivé formě v požadovaném množství buď jako jediný excipient nebo vedle dalších excipientů, jako jsou povrchově aktivní
20 činidla. Výhodně může léčivá forma obsahovat 0,01 až 5 % hmotnostních z hmotnosti hnacího činidla polárního pomocného rozpouštědla, například etanolu, zvláště výhodně 0,1 až 5 % hmotnostních, například kolem 0,1 až 1 % hmotnostního.

25 Jak je osobám v oboru zcela zřejmé může léčivá forma pro použití podle předkládaného vynálezu obsahovat, pokud je to žádoucí, salmeterol nebo jeho sůl v kombinaci s jedním nebo více dalšími farmakologicky aktivními činidly. Tyto léky mohou být vybrány z jakéhokoliv vhodného léku použitelného
30 při inhalační terapii. Vhodné 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 kromoglykát, ketotifen nebo nedokromil; proti infekčním činidel, jako jsou například cefalosporiny, peniciliny, streptomycin, sulfonamidy, tetracykliny a pentamidin; antihistaminů, jako je například methapyrilen; proti zánětlivých činidel, jako je například beklomethason (například dipropionát), flunisolid, budesonid, tipredan nebo triamcinolonacetonid; antitusiv, jako je například noskapin; bronchodilatačních látek, jako je například salbutamol, efedrin, adrenalin, fenoterol, formoterol, isoprenalin, metaproterenol, fenylefrin, fenylpropanolamin, pirbuterol, reproterol, rimiterol, terbutalin, isoetharin, tulobuterol, orciprenalin, nebo (-)-4amino-3,5-dichloro- α -[[[6-[2-(2-pyridinyl)etoxy]hexyl]amino]metyl]benzenemetanol; diuretik, jako je například amilorid; anticholinergentů, jako je například ipratropium, atropin nebo oxitropium; hormonů, jako je například kortison, hydrokortison nebo prednisolon; xantinů, jako je například aminofylin, cholinteofyllinát, lysinteofyllinát nebo teofyllin, a terapeutických proteinů a peptidů, jako je například insulin a glukagon. Osobám v oboru znalým by mělo být zřejmé, že tam kde je to vhodné mohou být léky použity ve formě solí (například jako soli alkalických kovů nebo aminů nebo jako soli 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 činidlu.

Zvláště výhodné lékové formy obsahují salmeterol nebo jeho fyziologicky přijatelnou sůl v kombinaci s proti

zánětlivým steroidem, jako je flutikasonpropionát nebo beklomethasondipropionát nebo jejich fyziologicky přijatelné solváty.

5 Zvláště výhodnou lékovou kombinací je salmeterolxinafoát a flutikasonpropionát.

10 Zde použitý termín "hnací činidla" označuje farmakologicky netečné kapaliny s teplotami varu od přibližně teploty místnosti (25°C) do přibližně -25°C, které samostatně nebo v kombinaci vytvářejí vysoký tlak par při teplotě místnosti. Po aktivaci MDI systému vytlačuje vysoký tlak par hnacího činidla v MDI odměřené množství lékové formy ven skrz odměřovací ventil a potom se hnací činidlo velmi rychle odpařuje, přičemž rozptyluje částice léku. Hnací činidla
15 použitá podle předkládaného vynálezu jsou fluorované uhlovodíky s nízkou teplotou varu, zejména 1,1,1,2-tetrafluoroetan rovněž známý jako "hnací činidlo 134a" nebo "P 134a" a 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propan rovněž známý jako "hnací činidlo 227" nebo "P227".

20 Lékové formy pro použití podle předkládaného vynálezu mohou být bez nebo v podstatě bez excipientů, například povrchově aktivních činidel a pomocných rozpouštědel a podobně. Takové lékové formy jsou výhodné, protože mohou být v podstatě bez chuti a zabarvení, mohou být méně dráždivé a
25 méně toxické než formy obsahující excipient. Tedy výhodná léková forma sestává v podstatě ze salmeterolu, nebo jeho fyziologicky přijatelné soli, například xinafoátové soli, případně v kombinaci s jedním nebo více dalšími farmakologicky aktivními činidly, zejména
30 flutikasonpropionátem (nebo jeho fyziologicky přijatelným solvátém), a fluorouhlovodíkového hnacího činidla. Výhodnými

hnacími činidly jsou 1,1,1,2-tetrafluoroetan, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propan nebo jejich směsi, a zejména 1,1,1,2-tetrafluoroetan.

5 Další léčivé formy pro použití podle předkládaného vynálezu mohou být bez nebo v podstatě bez povrchově aktivního činidla. Tedy další výhodná léčivá forma zahrnuje nebo sestává v podstatě ze salmeterolu (nebo jeho fyziologicky přijatelné soli), případně v kombinaci s jedním
10 nebo více dalšími farmakologicky aktivními činidly, fluorouhlovodíkového hnacího činidla a z 0,01 až 5 % hmotnostních z hmotnosti hnacího činidla polárního pomocného rozpouštědla, přičemž tato forma je v podstatě bez povrchově aktivního činidla. Výhodnými hnacími činidly jsou
15 1,1,1,2-tetrafluoroetan, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propan nebo jejich směsi, a zejména 1,1,1,2-tetrafluoroetan nebo 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propan.

 Nejčastěji jsou MDI nádobka a víčko vyrobeny z hliníku nebo slitiny hliníku, ačkoliv mohou být použity i
20 jiné kovy, které nejsou nepříznivě ovlivňovány léčivou formou, například nerezová ocel, slitina mědi nebo pocínovaný plech. MDI může být rovněž vyroben ze skla nebo plastu. Výhodně jsou ale MDI nádoby použité podle předkládaného vynálezu vyrobeny z hliníku nebo jeho slitiny. Výhodně může
25 být použita MDI nádobka z tvrzeného hliníku nebo slitiny hliníku. Takové tvrzené MDI nádobky jsou schopné vydržet obzvláště náročné podmínky při potahování a vytvrzování, například zvláště vysoké teploty, které mohou být požadovány pro určité fluorouhlovodíkové polymery. Tvrzené MDI nádobky,
30 které mají snížený sklon k poškození při vysokých teplotách, zahrnují MDI nádobky s bočními stěnami a základnou se

zvětšenou tloušťkou a MDI nádoby s v podstatě eliptickou základnou (což zvětšuje úhel mezi bočními stěnami a základnou nádoby) spíše než s polokulovou základnou standardních MDI nádobek. MDI nádoby mající eliptickou základnu nabízejí
5 další výhodu v tom, že usnadňují proces potahování.

Lékový odměřovací ventil sestává z dílů, které jsou obvykle vyrobeny z nerezové oceli, polymeru farmakologicky netečnému a odolnému proti hnacímu činidlu, jako je acetal, polyamid (například Nylon®), polykarbonát, polyester,
10 fluorouhlovodíkový polymer (například Teflon®), nebo z kombinací těchto materiálů. Dále jsou v tomto ventilu a kolem tohoto ventilu použita těsnění a "O" kroužky z různých materiálů (například nitrilových pryží, polyuretanu, acetylové pryskyřice, fluorouhlovodíkových polymerů) nebo
15 dalších elastomerních materiálů.

Fluorouhlovodíkové polymery pro použití podle předkládaného vynálezu zahrnují fluorouhlovodíkové polymery, které jsou vytvořeny z násobků jedné nebo více následujících monomerických jednotek: tetrafluoroetylen (PTFE), fluorovaný
20 etylenpropylen (FEP), perfluoroalkoxyalkan (PFA), etylentetrafluoroetylen (ETFE), vinyldienfluorid (PVDF), a chlorovaný etylentetrafluoretylen. Fluorované polymery, které mají relativně velký poměr atomů fluoru k atomům uhlíku, jako jsou perfluorouhlovodíkové polymery, například PTFE, PFA a
25 FEP, jsou výhodné.

Fluorovaný polymer může být smíchán s nefluorovanými polymery, jako jsou polyamidy, polyimidy, polyetersulfony, polyfenylensulfidy a aminformaldehydové termosetové
30 pryskyřice. Tyto přídatné polymery zlepšují adhezi polymerního potahu na stěny nádoby. Výhodnými směsmi

polymerů jsou PTFE/FEP/polyamidimid, PTFE/polyetersulfon (PES) a FEP/benzoguanamid.

Zvláště výhodnými potahy jsou čistý PFA, FEP a směsi PTFE a polyetersulfonu (PES).

5 Fluorouhlovodíkové polymery jsou prodávány pod obchodními značkami, jako je Teflon®, Tefzel®, Halar®, Hostaflon®, Polyflon® a Neoflon®. Stupně polymeru zahrnují FEP DuPont 856-200, PFA DuPont 857-200, PTFE-PES DuPont 3200-100, 10 PTFE-FEP-polyamidimid DuPont 856P23485, FEP prášek DuPont 532 a PFA Hoechst 6900n. Tloušťka potahu je v rozsahu od přibližně 1 μm do přibližně 1 mm. Výhodně je tloušťka potahu v rozsahu od přibližně 1 μm do přibližně 100 μm , například 1 μm až 25 μm . Potahy mohou být nanášeny v jedné nebo více potahových vrstvách.

15 Výhodně jsou fluorouhlovodíkové polymery pro použití podle předkládaného vynálezu potaženy na MDI nádobky vyrobené z kovu, zejména na MDI nádobky vyrobené z hliníku nebo jeho slitiny.

20 Velikost částic částicového léku (například mikromletého) by měla být taková, aby umožňovala inhalování v podstatě veškerého léku do plic při podání aerosolové formy a tudíž bude menší než 100 μm , výhodně menší než 20 μm a zvláště výhodně v rozsahu 1 až 10 μm , například 1 až 5 μm .

25 Finální léková forma výhodně obsahuje 0,005 až 10 % hmotnostních, zejména 0,005 až 5 % hmotnostních a zvláště výhodně 0,01 až 1,0 % hmotnostního léku vzhledem k celkové hmotnosti formy.

30 Podle dalšího aspektu předkládaného vynálezu je navržen inhalátor odměřených dávek, který má část nebo

všechny ze svých vnitřních kovových povrchů potaženy jedním nebo více fluorouhlovodíkovými polymery, případně v kombinaci s jedním nebo více nefluorouhlovodíkovými polymery, pro rozptýlení inhalační lékové formy zahrnující salmeterol nebo jeho sůl, a fluorouhlovodíkové hnací činidlo, případně v kombinaci s jedním nebo více dalšími farmakologicky aktivními činidly a jedním nebo více excipienty.

Zvláštním aspektem předkládaného vynálezu je MDI, který má část nebo v podstatě všechny ze svých vnitřních kovových povrchů potaženy s-PFA nebo FEP, nebo míchanými fluoropolymerickými pryskyřicovými systémy, jako je PTFE-PES, s nebo bez základního potahu z polyamidimidu nebo polyetersulfonu pro podávání lékové formy, jak je definováno výše. Výhodné lékové formy pro použití v tomto MDI sestávají v podstatě ze salmeterolu (nebo jeho soli, například xinafoátové soli), případně v kombinaci s jedním nebo více dalšími farmakologicky aktivními činidly, zejména flutikasonpropionátem nebo jeho fyziologicky přijatelným solvátém, a fluorouhlovodíkového hnacího činidla, zejména jako je 1,1,1,2-tetrafluoroetan, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropan nebo jejich směsi, a zejména 1,1,1,2-tetrafluoroetan. Výhodně je MDI nádobka vyrobena z hliníku nebo jeho slitiny.

MDI nádobka může být potažena prostřednictvím v oboru známých kovových potahů. Například kov, jako je hliník nebo nerezová ocel, může být předem potažen jako vinutý materiál a vytvrzen předtím, než je lisován nebo tažen do tvaru nádobky. Tento postup je velmi vhodný pro velkoobjemovou výrobu a to ze dvou důvodů. Za prvé obor potahování vinutého materiálu je dobře rozvinutý a několik výrobců může dodat potažené kovové

vinuté materiály s vysokými standardy stálosti a ve velkém rozsahu tlouštěk. Za druhé může být předem potažený materiál lisován nebo tažen s vysokými rychlostmi a přesností v podstatě stejnými postupy, které jsou používány pro tažení nebo lisování nepotaženého materiálu.

Další technikou pro získání potažených nádobek je elektrostatické potahování suchým práškem nebo rozprašování, které se provádí uvnitř MDI nádobek s potahovými směsmi fluorovaného polymeru a polymeru, a potom vytvrzování. Předem vytvořené MDI nádobky mohou být rovněž ponořeny do potahové směsi fluoruhlovodíkového polymeru a polymeru a vytvrzeny, čímž se stanou potaženými na vnitřku a vnějšku. Směs fluoruhlovodíkového polymeru a polymeru může být rovněž nalita dovnitř MDI nádobek a potom odvedena ven, přičemž zanechává vnitřky s polymerickým potahem. Výhodně, pro usnadnění výroby, jsou MDI nádobky potahovány rozprašováním směsi fluorovaného polymeru a polymeru.

Směs fluoruhlovodíkového polymeru a polymeru může být rovněž vytvořena na místě na stěnách nádobky s použitím plazmové polymerace fluoruhlovodíkových monomerů. Film fluoruhlovodíkového polymeru může být nafouknut dovnitř MDI nádobek, aby zde tvořil kapsu. Různé fluoruhlovodíkové polymery, jako je ETFE, FEP a PTFE, jsou dosažitelné ve formě filmu.

Vhodná teplota vytvrzování je závislá na směsi fluoruhlovodíkového polymeru a polymeru, vybrané pro potahování, a na použitém způsobu potahování. Ovšem pro potahování vinutých materiálů a pro potahování rozprašováním jsou obvykle požadovány teploty překračující teplotu tavení polymeru, například přibližně 50°C nad teplotou tavení, po

dobu až kolem 20 minut, jako je kolem 5 až 10 minut, například kolem 8 minut, nebo podle požadavků. Pro shora uváděné výhodné a zvláště výhodné směsi fluorouhlovodíkového polymeru a polymeru jsou vhodné teploty vytvrzování v rozsahu od přibližně 300°C do přibližně 400°C, například kolem 350°C až 380°C, pro plazmovou polymeraci mohou být použity typicky teploty v rozsahu od přibližně 20°C do přibližně 100°C.

MDI popisované v tomto popisu mohou být vytvořeny postupy v oboru známými (například viz Byron výše, a US patent č. 5,345,980) při nahrazení běžných nádobek nádobkami potaženými směsí fluorovaného polymeru a polymeru. To znamená, že salmeterol nebo jeho sůl a další složky lékové formy jsou naplněny do aerosolové nádoby potažené směsí fluorovaného polymeru a polymeru. Tato nádoba je osazena sestavou víčka, která je usazována na místě. Suspenze léku ve fluorouhlovodíkovém hnacím činidle v kapalně formě může být přiváděna skrz odměřovací ventil, jak je popisováno v US 5,345,980, který je začleněn do tohoto popisu prostřednictvím odkazu.

V tomto popisu popisované MDI s vnitřky potaženými směsí fluorouhlovodíkového polymeru a polymeru mohou být v lékařské praxi používány podobným způsobem jako nepotažené MDI, které jsou nyní klinicky používány. Ovšem zde popisované MDI jsou obzvláště vhodné k tomu, aby obsahovaly a vydávaly inhalační lékové formy s hnacími činidly na bázi částečně fluorovaného alkenfluorovaného uhlovodíku, jako je například 134a, s málo nebo v podstatě s žádným excipientem, které mají sklon ukládat se nebo lnout k vnitřním stěnám a částem MDI systému. V určitých případech je výhodné podávat inhalační lék s v podstatě žádným excipientem, například když pacient

může být alergický na excipient nebo když lék reaguje s excipientem.

MDI obsahující lékové formy popsané výše, MDI systémy a použití těchto MDI systémů pro léčení respiračních chorob, například astmatu, zahrnují další aspekty předkládaného vynálezu.

Mělo by být zřejmé osobám v oboru znalým, že bez opuštění podstaty vynálezu mohou být snadno provedeny různé úpravy zde popsaného vynálezu. Ochrana se samozřejmě vztahuje na celou podstatu popsanou v tomto popisu včetně jakýchkoliv takových úprav.

Následující neomezující Příklady slouží pro lepší ilustraci předkládaného vynálezu.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Standardní 12,5 ml MDI nádobky (Presspart Inc. Cary, NC) byly potaženy rozprašováním (Livingstone Coatings, Charlotte, NC) základním potahem (DuPont 851-204) a vytvrzeny podle standardní maloobchodní procedury, potom byly dále potaženy rozprašováním s buď FEP nebo s PFA (DuPont 856-200 respektive 857-200) a vytvrzeny podle standardní maloobchodní procedury. Tloušťka potahu je přibližně 10 μm až 50 μm . Tyto nádobky byly potom zbaveny vzduchu (viz PCT přihláška č. WO94/22722 (PCT/EP94/00921)), ventily byly usazeny na místo a skrz ventil byla naplněna suspenze přibližně 4 mg salmeterolxinafoátu (hydroxynaftoátu) v přibližně 12 gm P134a.

Příklad 2

Standardní 0,46 mm silný hliníkový plech (United Aluminium) byl potažen rozprašováním (DuPont, Wilmington, DE) s FEP (DuPont 856-200) a vytvrzen. Tento plech byl potom
5 hlubokým tažením tvarován na nádobky (Presspart Inc., Cary, NC). Tloušťka potahu byla přibližně 10 μm až 50 μm . Tyto nádobky byly potom zbaveny vzduchu, ventily byly usazeny na místo a skrz ventil byla naplněna suspenze přibližně 2,5 mg salmeterolxinafoátu (hydroxynaftoátu) v přibližně 7,5 gm
10 P134a.

Příklad 3

Standardní 12,5 ml MDI nádobky (Presspart Inc. Cary, NC) byly potaženy rozprašováním se směsí PTFE-PES (DuPont)
15 jako jeden potah a vytvrzeny podle maloobchodní standardní procedury. Tloušťka potahu byla mezi přibližně 1 μm a přibližně 20 μm . Tyto nádobky byly potom zbaveny vzduchu, ventily byly usazeny na místo a skrz ventil byla naplněna suspenze přibližně 6,1 mg mikromletého salmeterolxinafoátu v
20 přibližně 12 g P134a.

Příklad 4

Standardní 12,5 ml MDI nádobky (Presspart Inc. Cary, NC) byly potaženy rozprašováním se směsí PTFE-FEP-polyamidimid (DuPont) a vytvrzeny podle maloobchodní
25 standardní procedury. Tloušťka potahu byla mezi přibližně 1 μm a přibližně 20 μm . Tyto nádobky byly potom zbaveny vzduchu, ventily byly usazeny na místo a skrz ventil byla naplněna suspenze přibližně 6,1 mg mikromletého salmeterolxinafoátu v přibližně 12 g P134a.
30

Příklad 5

Standardní 12,5 ml MDI nádoby (Presspart Inc. Cary, NC) byly potaženy rozprašováním s FEP práškem (DuPont FEP 532) s použitím elektrostatické pistole. Tloušťka potahu byla mezi přibližně 1 μm a přibližně 20 μm . Tyto nádoby byly potom zbaveny vzduchu, ventily byly usazeny na místo a skrz ventil byla naplněna suspenze přibližně 6,1 mg mikromletého salmeterolxinafoátu v přibližně 12 g Pl34a.

Příklad 6

Standardní 0,46 mm silný hliníkový plech byl potažen rozprašováním s FEP-Benzoguanaminem a vytvrzen. Tento plech byl potom hlubokým tažením tvarován na nádoby. Tyto nádoby byly potom zbaveny vzduchu, ventily byly usazeny na místo a skrz ventil byla naplněna suspenze přibližně 6,1 mg mikromletého salmeterolxinafoátu v přibližně 12 g Pl34a.

Příklad 7

Standardní 12,5 ml MDI nádoby (Presspart Inc. Cary, NC) byly potaženy rozprašováním s vodnou disperzí PFA (Hoechst PFA-6900n) a vytvrzeny. Tloušťka potahu byla mezi přibližně 1 μm a přibližně 20 μm . Tyto nádoby byly potom zbaveny vzduchu, ventily byly usazeny na místo a skrz ventil byla naplněna suspenze přibližně 6,1 mg mikromletého salmeterolxinafoátu v přibližně 12 g Pl34a.

Příklad 8

Standardní 12,5 ml MDI nádoby (Presspart Inc. Cary, NC) byly potaženy rozprašováním se směsí PTFE-PES (DuPont) jako jeden potah a vytvrzeny podle maloobchodní standardní procedury. Tloušťka potahu byla mezi přibližně 1 μm a

přibližně 20 μm . Tyto nádoby byly potom zbaveny vzduchu, ventily byly usazeny na místo a skrz ventil byla naplněna suspenze přibližně 4,25 mg mikromletého salmeterolxinafoátu v přibližně 8 g P134a.

5

Příklad 9

10

Standardní 12,5 ml MDI nádoby (Presspart Inc. Cary, NC) byly potaženy rozprašováním se směsí PTFE-FEP-polyamidimid (DuPont) a vytvrzeny podle maloobchodní standardní procedury. Tloušťka potahu byla mezi přibližně 1 μm a přibližně 20 μm . Tyto nádoby byly potom zbaveny vzduchu, ventily byly usazeny na místo a skrz ventil byla naplněna suspenze přibližně 4,25 mg mikromletého salmeterolxinafoátu v přibližně 8 g P134a.

15

Příklad 10

20

Standardní 12,5 ml MDI nádoby (Presspart Inc. Cary, NC) byly potaženy rozprašováním s FEP práškem (DuPont FEP 532) s použitím elektrostatické pistole. Tloušťka potahu byla mezi přibližně 1 μm a přibližně 20 μm . Tyto nádoby byly potom zbaveny vzduchu, ventily byly usazeny na místo a skrz ventil byla naplněna suspenze přibližně 4,25 mg mikromletého salmeterolxinafoátu v přibližně 8 g P134a.

Příklad 11

25

30

Standardní 0,46 mm silný hliníkový plech byl potažen rozprašováním s FEP-Benzoguanaminem a vytvrzen. Tento plech byl potom hlubokým tažením tvarován na nádoby. Tyto nádoby byly potom zbaveny vzduchu, ventily byly usazeny na místo a skrz ventil byla naplněna suspenze přibližně 4,25 mg mikromletého salmeterolxinafoátu v přibližně 8 g P134a.

Příklad 12

Standardní 12,5 ml MDI nádoby (Presspart Inc. Cary, NC) byly potaženy rozprašováním s vodnou disperzí PFA (Hoechst PFA-6900n) a vytvrzeny. Tloušťka potahu byla mezi
5 přibližně 1 μ m a přibližně 20 μ m. Tyto nádoby byly potom zbaveny vzduchu, ventily byly usazeny na místo a skrz ventil byla naplněna suspenze přibližně 4,25 mg mikromletého salmeterolxinafoátu v přibližně 8 g P134a.

Příklad 13

Standardní 12,5 ml MDI nádoby (Presspart Inc. Cary, NC) byly potaženy rozprašováním se směsí PTFE-PES (DuPont) jako jeden potah a vytvrzeny podle maloobchodní standardní
10 procedury. Tloušťka potahu byla mezi přibližně 1 μ m a přibližně 20 μ m. Tyto nádoby byly potom zbaveny vzduchu,
15 ventily byly usazeny na místo a skrz ventil byla naplněna suspenze přibližně 6,4 mg mikromletého salmeterolxinafoátu s přibližně 8,8 mg, 22 mg nebo 44 mg mikromletého flutikasonpropionátu v přibližně 12 g P134a.

Příklad 14

Standardní 12,5 ml MDI nádoby (Presspart Inc. Cary, NC) byly potaženy rozprašováním se směsí PTFE-FEP-polyamidimid (DuPont) a vytvrzeny podle maloobchodní
20 standardní procedury. Tloušťka potahu byla mezi přibližně 1 μ m a přibližně 20 μ m. Tyto nádoby byly potom zbaveny vzduchu, ventily byly usazeny na místo a skrz ventil byla
25 naplněna suspenze přibližně 6,4 mg mikromletého salmeterolxinafoátu s přibližně 8,8 mg, 22 mg nebo 44 mg mikromletého flutikasonpropionátu v přibližně 12 g P134a.

Příklad 15

Standardní 12,5 ml MDI nádoby (Presspart Inc. Cary, NC) byly potaženy rozprašováním s FEP práškem (DuPont FEP 532) s použitím elektrostatické pistole. Tloušťka potahu byla mezi přibližně 1 μm a přibližně 20 μm . Tyto nádoby byly potom zbaveny vzduchu, ventily byly usazeny na místo a skrz ventil byla naplněna suspenze přibližně 6,4 mg mikromletého salmeterolxinafoátu s přibližně 8,8 mg, 22 mg nebo 44 mg mikromletého flutikasonpropionátu v přibližně 12 g P134a.

Příklad 16

Standardní 0,46 mm silný hliníkový plech byl potažen rozprašováním s FEP-Benzoguanaminem a vytvrzen. Tento plech byl potom hlubokým tažením tvarován na nádoby. Tyto nádoby byly potom zbaveny vzduchu, ventily byly usazeny na místo a skrz ventil byla naplněna suspenze přibližně 6,4 mg mikromletého salmeterolxinafoátu s přibližně 8,8 mg, 22 mg nebo 44 mg mikromletého flutikasonpropionátu v přibližně 12 g P134a.

Příklad 17

Standardní 12,5 ml MDI nádoby (Presspart Inc. Cary, NC) byly potaženy rozprašováním s vodnou disperzí PFA (Hoechst PFA-6900n) a vytvrzeny. Tloušťka potahu byla mezi přibližně 1 μm a přibližně 20 μm . Tyto nádoby byly potom zbaveny vzduchu, ventily byly usazeny na místo a skrz ventil byla naplněna suspenze přibližně 6,4 mg mikromletého salmeterolxinafoátu s přibližně 8,8 mg, 22 mg nebo 44 mg mikromletého flutikasonpropionátu v přibližně 12 g P134a.

Příklad 18

Standardní 12,5 ml MDI nádoby (Presspart Inc. Cary, NC) byly potaženy rozprašováním se směsí PTFE-PES (DuPont) jako jeden potah a vytvrzeny podle maloobchodní standardní procedury. Tloušťka potahu byla mezi přibližně 1 μm a přibližně 20 μm . Tyto nádoby byly potom zbaveny vzduchu, ventily byly usazeny na místo a skrz ventil byla naplněna suspenze přibližně 4 mg mikromletého salmeterolxinafoátu s přibližně 5,5 mg, 13,8 mg nebo 27,5 mg mikromletého flutikasonpropionátu v přibližně 8 g P134a.

Příklad 19

Standardní 12,5 ml MDI nádoby (Presspart Inc. Cary, NC) byly potaženy rozprašováním se směsí PTFE-FEP-polyamidimid (DuPont) a vytvrzeny podle maloobchodní standardní procedury. Tloušťka potahu byla mezi přibližně 1 μm a přibližně 20 μm . Tyto nádoby byly potom zbaveny vzduchu, ventily byly usazeny na místo a skrz ventil byla naplněna suspenze přibližně 4 mg mikromletého salmeterolxinafoátu s přibližně 5,5 mg, 13,8 mg nebo 27,5 mg mikromletého flutikasonpropionátu v přibližně 8 g P134a.

Příklad 20

Standardní 12,5 ml MDI nádoby (Presspart Inc. Cary, NC) byly potaženy rozprašováním s FEP práškem (DuPont FEP 532) s použitím elektrostatické pistole. Tloušťka potahu byla mezi přibližně 1 μm a přibližně 20 μm . Tyto nádoby byly potom zbaveny vzduchu, ventily byly usazeny na místo a skrz ventil byla naplněna suspenze přibližně 4 mg mikromletého salmeterolxinafoátu s přibližně 5,5 mg, 13,8 mg nebo 27,5 mg mikromletého flutikasonpropionátu v přibližně 8 g P134a.

Příklad 21

Standardní 0,46 mm silný hliníkový plech byl potažen rozprašováním s FEP-Benzoguanaminem a vytvrzen. Tento plech byl potom hlubokým tažením tvarován na nádobky. Tyto nádobky byly potom zbaveny vzduchu, ventily byly usazeny na místo a skrz ventil byla naplněna suspenze přibližně 4 mg mikromletého salmeterolxinafoátu s přibližně 5,5 mg, 13,8 mg nebo 27,5 mg mikromletého flutikasonpropionátu v přibližně 8 g P134a.

Příklad 22

Standardní 12,5 ml MDI nádobky (Presspart Inc. Cary, NC) byly potaženy rozprašováním s vodnou disperzí PFA (Hoechst PFA-6900n) a vytvrzeny. Tloušťka potahu byla mezi přibližně 1 μ m a přibližně 20 μ m. Tyto nádobky byly potom zbaveny vzduchu, ventily byly usazeny na místo a skrz ventil byla naplněna suspenze přibližně 4 mg mikromletého salmeterolxinafoátu s přibližně 5,5 mg, 13,8 mg nebo 27,5 mg mikromletého flutikasonpropionátu v přibližně 8 g P134a.

Příklady 23 - 28

Byly opakovány příklady 3 až 7 až na to, že skrz ventil byla naplněna suspenze přibližně 9,6 mg mikromletého salmeterolxinafoátu v přibližně 21,4 g P227.

Příklady 29 - 33

Byly opakovány příklady 3 až 7 až na to, že skrz ventil bylo naplněno 9,6 mg mikromletého salmeterolxinafoátu v přibližně 182 mg etanolu a přibližně 18,2 g P134a.

Příklady 34 - 64

Byly opakovány příklady 3 až 27 až na to, že byly použity upravené 12,5 ml MDI nádoby, které měly v podstatě eliptickou základnu (Presspart Inc., Cary, NC).

Bylo zjištěno, že podávaná dávka z MDI testovaných za simulovaných podmínek použití je konstantní ve srovnání s kontrolními MDI naplněnými do nepotažených nádobek, které vykazují podstatné snižování podávané dávky během užívání.

Zastupuje :



P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Inhalátor odměřených dávek, který má část nebo všechny ze svých vnitřních povrchů potaženy jedním nebo více fluorouhlovodíkovými polymery, případně v kombinaci s jedním nebo více nefluorouhlovodíkovými polymery, pro podání inhalační lékové formy zahrnující salmeterol, nebo jeho fyziologicky přijatelnou sůl, a fluorouhlovodíkové hnací činidlo, případně v kombinaci s jedním nebo více dalšími farmakologicky aktivními činidly nebo jedním nebo více excipienty.
2. Inhalátor podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje uvedenou lékovou formu.
3. Inhalátor podle nároku 2, v y z n a č u j í c í s e t í m , že léková forma dále zahrnuje povrchově aktivní činidlo.
4. Inhalátor podle nároku 2 nebo 3, v y z n a č u j í c í s e t í m , že léková forma dále zahrnuje polární pomocné rozpouštědlo.
5. Inhalátor podle nároku 2, v y z n a č u j í c í s e t í m , že léková forma dále zahrnuje 0,01 až 5 % hmotnostních z hmotnosti hnacího činidla polárního pomocného rozpouštědla, přičemž tato léková forma je v podstatě bez povrchově aktivního činidla.
6. Inhalátor podle kteréhokoliv z nároků 2 až 5, v y z n a č u j í c í s e t í m , že léková forma zahrnuje salmeterol nebo jeho fyziologicky přijatelnou sůl v kombinaci s proti zánětlivým steroidem nebo proti alergickým činidlem.

7. Inhalátor podle nároku 6, v y z n a č u j í c í s e
t í m , že léková forma zahrnuje salmeterolxinafoát v
kombinaci s flutikasonpropionátem.

5 8. Inhalátor podle nároku 2, v y z n a č u j í c í s e
t í m , že léková forma sestává v podstatě z salmeterolu
nebo jeho fyziologicky přijatelné soli, případně v kombinaci
s jedním nebo více dalšími farmakologicky aktivními činidly,
a z fluorouhlovodíkového hnacího činidla.

10 9. Inhalátor podle nároku 8, v y z n a č u j í c í s e
t í m , že léková forma sestává v podstatě ze salmeterolu
nebo jeho fyziologicky přijatelné soli v kombinaci s proti
zánětlivým steroidem nebo proti alergickým činidlem.

15 10. Inhalátor podle nároku 9, v y z n a č u j í c í s e
t í m , že léková forma sestává v podstatě ze salmeterolu
nebo jeho fyziologicky přijatelné soli v kombinaci s
flutikasonpropionátem nebo jeho fyziologicky přijatelným
solvátem.

20 11. Inhalátor podle nároku 2, v y z n a č u j í c í s e
t í m , že léková forma sestává ze salmeterolu nebo jeho
fyziologicky přijatelné soli a z fluorouhlovodíkového hnacího
činidla.

25 12. Inhalátor podle kteréhokoliv z nároků 2 až 11,
v y z n a č u j í c í s e t í m , že salmeterol je ve
formě xinafoátové soli.

30 13. Inhalátor podle kteréhokoliv z nároků 2 až 12,
v y z n a č u j í c í s e t í m , že fluorouhlovodíkovým
hnacím činidlem je 1,1,1,2-tetrafluoroetan nebo
1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propan nebo jejich směsí.

14. Inhalátor podle nároku 13, v y z n a č u j í c í s e
t í m , že fluorouhlovodíkovým hnacím činidlem je
1,1,1,2-tetrafluoroetan.

5 15. Inhalátor podle kteréhokoliv z nároků 1 až
14, v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje nádobku
vyrobenou z kovu, u které část nebo všechny vnitřní kovové
9 povrchy jsou potaženy.

10 16. Inhalátor podle nároku 15, v y z n a č u j í c í s e
t í m , že kovem je hliník nebo jeho slitina.

17. Inhalátor podle kteréhokoliv z nároků 1 až
16, v y z n a č u j í c í s e t í m , že
fluorouhlovodíkovým polymerem je perfluorouhlovodíkový
polymer.

15 18. Inhalátor podle nároku 17, v y z n a č u j í c í s e
t í m , že fluorouhlovodíkový polymer je vybrán z PTFE,
PFA, FEP a jejich směsí.

20 19. Inhalátor podle kteréhokoliv z nároků 1 až
18, v y z n a č u j í c í s e t í m , že
fluorouhlovodíkový polymer je v kombinaci s
nefluorouhlovodíkovým polymerem vybraným z polyamidimidu a
polyetersulfonu.

25 20. Inhalátor podle kteréhokoliv z nároků 1 až
19, v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje v
podstatě eliptickou základnu.

21. Inhalační systém odměřených dávek,
v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje inhalátor
podle kteréhokoliv z nároků 1 až 20 nasazený do vhodného
usměrňovacího zařízení pro orální nebo nosní inhalaci lékové
5 formy.

22. Použití inhalačního systému odměřených dávek podle
nároku 21 pro léčení respiračních onemocnění.

Zastupuje :

10

15

20

25

30