

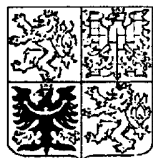
# PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

**285 209**

(19)

ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **265-91**

(22) Přihlášeno: **04. 02. 91**

(30) Právo přednosti:  
**03. 02. 90 DE 90/4003270**

(40) Zveřejněno: **15. 09. 91**  
(Věstník č. 9/91)

(47) Uděleno: **12. 04. 99**

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: **16. 06. 99**  
(Věstník č. 6/99)

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>:

**C 09 K 3/30**

**C 07 C 19/08**

**A 61 K 9/12**

(73) Majitel patentu:

**BOEHRINGER INGELHEIM KG, Ingelheim  
am Rhein, DE;**

(72) Původce vynálezu:

**Weil Hans-Hermann, Gau-Bickelheim, DE;  
Daab Ottfried Dr., Ingelheim am Rhein, DE;**

(74) Zástupce:

**Korejzová Zdeňka JUDr., Spálená 29, Praha  
1, 11196;**

(54) Název vynálezu:

**Použití 1,1,1,2,3,3,3-heptafluorpropanu  
jako hnacího plynu pro farmaceutické  
prostředky**

(57) Anotace:

**Řešení se týká použití 1,1,1,2,3,3,3-heptafluorpropanu jako hnacího plynu pro farmaceutické prostředky ve formě aerosolu.**

**CZ 285 209 B6**

**Použití 1,1,1,2,3,3,3-heptafluorpropanu jako hnacího plynu pro farmaceutické prostředky**Oblast techniky

5

Vynález se týká použití 1,1,1,2,3,3,3-heptafluorpropanu (TG 227) jako hnacího plynu pro farmaceutické prostředky ve formě aerosolu.

10

Dosavadní stav techniky

Aerosoly s obsahem práškových (mikronizovaných) léčiv se často užívají například při léčení obstruktivních onemocnění dýchacích cest. V případě, že se aerosol nezískává rozprášením prášku nebo rozprášením roztoků, užívá se suspenzí účinných látek ve zkapalněných hnacích plynech. Z hnacího plynů se užívají převážně směsi TG 11 (trichlorfluormethan), TG 12 (dichlordifluormethan) a TG 113 (1,2-dichlor-1,1,2,2-tetrafluorethan), popřípadě spolu s nižšími alkany, jako jsou butan nebo pentan, nebo také spolu s dimethyletherem (DME). Směsi tohoto typu jsou známy například z DE 1 178 975.

20

Vzhledem ke svým negativním účinkům na atmosféru, zejména rozrušení ozonové vrstvy, se stalo použití chlorovaných a fluorovaných uhlovodíků problémem, takže jsou hledány jiné hnací plyny nebo jejich směsi, které by neměly negativní účinky, nebo měly tyto účinky jen v nepatrné míře.

25

Vyhledávání takových plynů však naráží na velké obtíže vzhledem k tomu, že hnací plyny, které mají být užity k léčebným účelům, musí splňovat řadu podmínek, které není snadno současně splnit, jako toxicitu, stálost, tlak par, hustotu a chování při rozpouštění.

30

Nyní bylo zjištěno, že 1,1,1,2,3,3,3-heptafluorpropan je zvláště vhodnou látkou pro použití jako hnací plyn ve farmaceutických prostředcích vzhledem k tomu, že je málo toxický, stálý, neškodný pro ozonovou vrstvu a současně má vhodný tlak par a vhodné chování při rozpouštění.

35

Toxikologické zkoušky na pokusných zvířatech i na lidských dobrovolnících prokázaly, že plyn velmi rychle proniká do krve, avšak současně se velmi rychle vylučuje plicemi. Metabolizuje se jen z nepatrné části za vzniku hexafluoracetonu. Na žádném orgánu u lidí, ani u zvířat nebylo možno při tom pozorovat žádné změny, které by bránily využití uvedené látky ve farmaceutických prostředcích ve formě aerosolu.

40

Podstata vynálezu

Podstatu vynálezu tvoří použití 1,1,1,2,3,3,3-heptafluorpropanu jako hnacího plynu pro farmaceutické prostředky.

45

Složky, které se užijí kromě TG 227, se přidávají v tom případě, že je zapotřebí modifikovat vlastnosti hnacího plynu, například v případě, že je nutno změnit hustotu zkapalněných hnacích plynů, dosáhnout jiného tlaku nebo jiného rozpouštění. Farmaceutické prostředky na bázi nového hnacího plynu obsahují účinnou složku v jemně rozptýlené formě, většinou jako suspenzi a mimoto obvykle obsahují povrchově aktivní látku, například fosfolipid, jako lecithin, ester polyalkoholu, jako sorbitu s vyšší nasycenou nebo nenasyčenou alifatickou kyselinou, například stearovou, palmitovou nebo olejovou, například sorbitan trioleát nebo ester polyethoxysorbitanu s vyšší, s výhodou nenasyčenou alifatickou kyselinou. Pomocná látka může být ve směsi rozpuštěna nebo nerozpuštěna. Suspenze, získané při použití nového hnacího plynu, mají sklon

k částečnému oddělení. Prokázalo se však, že takové suspenze je možno protřepáváním opět snadno převést na homogenní suspenzi.

Poměry množství jednotlivých složek směsi hnacího plynu je možno měnit v širokém rozmezí. Podíl (vždy v procentech hmotnostních) je pro TG 227 v rozmezí 10 až 100 %. Směs může mimoto obsahovat až 50 % propanu a/nebo butanu a/nebo pentanu a/nebo DME a/nebo TG 11, a/nebo TG 12, a/nebo TG 114. Uvnitř svrhu uvedených rozmezí se volí jednotlivé složky směsi tak, aby celek tvořil 100 %. Výhodné jsou směsi hnacích plynů, které obsahují 30 až 100 % plynu TG 227.

Podíl suspendované účinné složky ve výsledném prostředku se pohybuje v rozmezí 0,001 až 5, s výhodou 0,005 až 3 a zvláště 0,01 až 2 %. Povrchově aktivní látka se užije v množství 0,01 až 10, s výhodou 0,05 až 5 a zvláště 0,1 až 3 % (stejně jako v případě účinné složky jde o hmotnostní procenta ve výsledném prostředku). Jako účinná složka může být v prostředku užita jakákoliv látka, vhodná pro inhalační nebo nosní podání. Jde zejména o betamimetika, anticholinergika, steroidy, antialergika, látky, antagonistující PAF a kombinace těchto účinných látek.

Jako příklady jednotlivých typů sloučenin je možno užít následující účinné látky:

Jako betamimetika:

Bambuterol  
 Bitolterol  
 25 Carbuterol  
 Clenbuterol  
 Fenoterol  
 Hexoprenalin  
 Ibuterol  
 30 Pirbuterol  
 Procaterol  
 Reproterol  
 Salbutamol  
 Salmeterol  
 35 Sulfonterol  
 Terbutalin  
 Tolubuterol

1-(2-fluor-4-hydroxyfenyl)-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]ethanol,  
 40 erythro-5'-hydroxy-8'-(1-hydroxy-2-isopropylaminobutyl)-2H-1,4-benzoxazin-3-(4H)-on,  
 1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethylfenyl)-2-terc.butylamino)ethanol,  
 1-(4-ethoxykarbonylamino-3-kyan-5-fluorfenyl)-2-(terc.-butylamino)ethanol.

Jako anticholinergika:

45 Ipratropiumbromid  
 Oxitropiumbromid  
 trospiumchlorid  
 N-β-fluorethyl-nortropinester-methobromid kyseliny benzylové.  
 50

Jako steroidy:

- Budesonit  
 Beclometason (nebo jeho 17,21–dipropionát)  
 5 Dexamethason–21–isonikotinát  
 Flunisolid.

Jako antialergika:

- 10 Dinatriumcromoglicat  
 Nedocromil.

Jako látky, antagonizující PAF:

- 15 WEB 2086  
 WEB 2170  
 WEB 2347.

- 20 Účinné látky je možno také kombinovat, je například možno použít současně betamimetika a anticholinergika nebo betamimetika a antialergické látky.

Dále budou uvedeny příklady možného složení farmaceutických prostředků (údaje jsou uvedeny vždy jako procenta hmotnostní).

25

Příklady provedení vynálezu

30

Příklad 1

0,10 % oxipropiumbromid  
 0,01 % sojový lecithin  
 4,0 % pentan  
 95,89 % TG 227.

35

Příklad 2

0,3 % Fenoterol  
 0,1 % sojový lecithin  
 10,0 % pentan  
 70,0 % TG 227  
 19,6 % TG 12.

40

Příklad 3

0,1 % Ipratropiumbromid  
 0,1 % sojový lecithin  
 20,0 % propan  
 20,0 % butan  
 49,8 % TG 11.

45

Příklad 4

0,3 % Fenoterol  
 0,1 % sojový lecithin  
 30,0 % TG 11  
 69,6 % TG 227.

50

Příklad 5

1,5 % dinatriumcromoglicat  
 0,1 % Tween 20  
 98,4 % TG 227.

Příklad 6

0,3 % Salbutamol  
 0,2 % Span 85  
 20,0 % pentan  
 60,0 % TG 227  
 19,5 % TG 12.

Příklad 7

0,15 % Fenoterol  
0,06 % Ipratropiumbromid  
5 0,10 % sojový lecithin  
40,00 % TG 11  
19,69 % Propan  
40,00 % TG 227.

10

Příklad 8

0,1 % Ipratropiumbromid  
0,1 % sojový lecithin  
15,3 % propan  
30,5 % TG 11  
54,0 % TG 227.

PATENTOVÉ NÁROKY

15

1. Použití 1,1,1,2,3,3,3-heptafluorpropanu jako hnacího plynu pro farmaceutické prostředky.

20

---

Konec dokumentu

---