

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

300 606

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:
A61J 1/00 (2006.01)

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2001-1363**
(22) Přihlášeno: **09.10.1999**
(30) Právo přednosti: **17.10.1998 DE 19981/9847968**
17.10.1998 DE 19981/9847970
14.12.1998 US 19981/112380
(40) Zveřejněno: **17.10.2001**
(Věstník č. 10/2001)
(47) Uděleno: **18.05.2009**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **24.06.2009**
(Věstník č. 25/2009)
(86) PCT číslo: **PCT/EP1999/007589**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2000/023037**

(56) Relevantní dokumenty:
EP 0778221; US 4727985; US 2362103; US 5533994; US 3842836; DE 19615422.

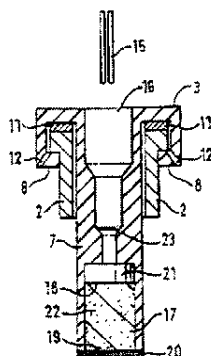
(73) Majitel patentu:
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO.
KG., Ingelheim am Rhein, DE

(72) Původce:
Hochrainer Dieter, Bingen am Rhein, DE
Zierenberg Bernd, Bingen am Rhein, DE

(74) Zástupce:
KOREJZOVÁ & SPOL., v.o.s., JUDr. Zdeňka
Korejzová, advokátka, Korunní 810/104 E, Praha 10,
10100

(54) Název vynálezu:
Zařízení složené z uzávěru a zásobníku

(57) Anotace:
U zařízení sestávajícího z uzávěru (3) a zásobníku (2) ve formě patrony pro oddělené skladování účinné látky a farmakologicky přijatelné kapaliny má uzávěr (3) nátrubek (7), který během nasunutí uzávěru (3) na hrdlo zásobníku (2) vytlačí část obsahu zásobníku. V tomto nátrubku (7) je vytvořena naváděcí trubice (16) pro protáhnutí kapiláry nebo kanyly (15) uzávěrem (3), která vede až ke komoře (17), která je pevně spojená s nátrubkem (7) nebo je do něho integrovaná a obsahuje alespoň jeden otvor. Komora (17) je pevně uzavřena pohyblivým pístem (21) a naváděcí trubice (16) vede až k pístu (21).



CZ 300606 B6

Zařízení složené z uzávěru a zásobníkuOblast techniky

5

10

Předkládaný vynález se týká zařízení skládající se z uzávěru a zásobníku ve formě dvoukomorové patrony, ve které se může účinná látka a rozpouštědlo odděleně skladovat až do použití zařízení v rozprašovači, a koncentrátu účinné látky bez hnacího plynu, ve kterém je účinná látka pro účel skladování o vysoké koncentraci. Patrona podle vynálezu slouží zvláště jako kontejner pro formulaci farmaceutického prostředku pro použití v rozprašovačích pro přípravu aerosolů pro inhalování nebo nazální aplikaci, zejména pro použití v rozprašovačích bez hnacího plynu.

Dosavadní stav techniky

15

20

25

V mezinárodní patentové přihlášce WO 91/14468 „Atomizing Device and Methods“ stejně jako v WO 97/12687, na obrázcích 6a a 6b a v příslušném popisu, se popisuje zařízení pro podávání dávkovaného množství tekutého farmaceutického prostředku pro inhalativní použití bez hnacího plynu. V takovém rozprašovači se roztok farmaceutického prostředku převádí pomocí vysokého tlaku na aerosol vhodný pro plíce a rozprašuje se. Pro takové účely použití se požaduje, aby se roztoky s obsahem účinné látky plnily do zásobníku tak, aby se uzavíraly jen s malými zbytky vzduchu a plynu. Zásobníky vhodné pro tento účel jsou zveřejněné v mezinárodní patentové přihlášce PCT/EP95/03183, na které se předkládaný vynález výslovně odkazuje. Zásobníky popsané ve výše uvedené přihlášce jsou vhodné především pro takové farmaceutické prostředky, které jsou ve formě vodného nebo ethanolickeho roztoku skladovatelné delší dobu.

30

35

Aby se zvýšila skladovatelnost účinných látek v roztoku, který se již po několika měsících rozkládá, zveřejňuje DE 196 15 422 patronu, která má dvě komory pro oddělené uchovávání rozpouštědla a účinné látky ve formě prášku nebo jako lisovanou tabletu. Patrona je konstruována takovým způsobem, že se při použití patrony do zařízení pro tvorbu aerosolu (inhalátoru) komora, která obsahuje účinnou látku, prorazí kanylou na inhalátoru, přičemž účinná látka přijde do kontaktu s rozpouštědlem v zásobníku a rozpustí se. Ačkoliv má tato patrona mnoho výhod pro skladování inhalačních formulací, může se občas kanyla určitého inhalátoru ucpat, když se prorazí komorou, která obsahuje účinnou látku. Z tohoto důvodu se nemohou v uvedené komoře skladovat žádné suspenze farmaceutického prostředku. Navíc nelze vždy zajistit, aby se účinné látky formulované jako pevné látky dostatečně rychle rozpustily v rozpouštědle, takže se žádané koncentrace účinné látky dosáhne jen při časové prodlevě. Tím se může ztížit plynulé používání inhalátoru opatřeného patronou.

40

Podstata vynálezu

45

50

55

Podstatu vynálezu tvoří zařízení složené z uzávěru a zásobníku ve formě patrony pro oddělené skladování účinné látky a farmakologicky přijatelné kapaliny, zařízení má uzávěr, nátrubek, který během nasunutí uzávěru na hrdlo zásobníku vytlačí část obsahu zásobníku, v nátrubku je vytvořena naváděcí trubice pro protáhnutí kapiláry nebo kanyly uzávěrem, která vede až ke komoře, která je pevně spojena s nátrubkem nebo je do něho integrovaná a obsahuje alespoň jeden otvor, přičemž komora je pevně uzavřena pohyblivým pístem a naváděcí trubice vede až k pístu.

Vynález se týká zejména zařízení, která se skládá z uzávěru a zásobníku, a která se může používat jako patrona (kontejner) pro rozprašovač. V patroně se může odděleně skladovat minimálně jedna účinná látka a jedno rozpouštědlo terapeutické formulace určené pro inhalativní nebo nazální aplikaci tak dlouho, dokud se patrona nezabuduje do určitého rozprašovače. Jako rozprašovače jsou zvláště vhodné vysokotlaké rozprašovače a zejména vysokotlaké rozprašovače podle WO 91/14468 a WO 97/12687, na obrázcích 6a a 6b s příslušným popisem. Přitom je

- patrona konstruovaná tak, že se odděleně skladované složky mohou během používání patrony v inhalátoru vzájemně smísit, aniž to způsobí ucpání kanyly, takže se během velmi krátké doby, výhodně během několika minut a případně během několika sekund, vytvoří použitelný farmaceutický prostředek. V kontextu předkládaného vynálezu není důležité, zda je aplikovaná formulace farmaceutického prostředku roztok nebo suspenze, rozhodující je, aby se při aplikované formulaci jednalo o tekutou formulaci, kterou lze rozprašovačem výše uvedeného druhu převést na aerosol pro inhalativní nebo nazální aplikaci. Pro inhalativní použití prostřednictvím výše popsaného inhalátoru mají však obecně výhodu formulace v roztoku oproti formulacím v suspenzi.
- V rámci tohoto popisu se výrazy rozprašovač, inhalátor a vysokotlaký rozprašovač, stejně tak dávkovaný aerosol a aerosol používají vedle sebe jako synonyma, pokud není vyznačeno jinak.
- Předkládaný vynález je vytvořen podobně jako vynález již uvedené DE 196 15 422, na kterou se tímto v jejím celku výslovně odvolává. Stejně jako v DE 196 15 422 obsahuje patrona podle vynálezu alespoň dvě možnosti pro uchování formulací popř. složek formulací: zásobník patrony a další komoru, která je vytvořená v uzávěru patrony. Několik složek aplikované formulace se skladuje až do použití v uvedené komoře, zbylé složky v zásobníku, z toho je největší částí tekutá složka. Tato tekutá složka obsahuje rozpouštědlo nebo suspendující prostředek předpokládaný pro aplikaci, popř. z největší části, výhodně rozpouštědlo a popřípadě další složky, které budou dále níže uvedeny. Pod pojmem „z největší části“ se rozumí část formulace pro aplikaci, která již není společně s účinnou látkou v komoře. V následujícím se nebude přísně rozlišovat mezi rozpouštědlem a směsí rozpouštědel, tzn. pojem rozpouštědlo zahrnuje směs rozpouštědel, pokud není vyznačeno jinak. Obráceně se však směs rozpouštědel skládá vždy z minimálně dvou kapalných, chemicky rozdílných složek.
- V uvedené komoře se mohou farmaceuticky stabilní účinné látky skladovat delší dobu například několik měsíců nebo případně roků, zejména účinné látky, které se nemohou skladovat v ethanolicích roztocích po uvedenou dobu jako farmaceuticky stálé. Komoře je výhodně vytvořená v uzávěru, může se však nacházet také na jiném místě patrony, např. uvnitř zásobníku.
- Pro jednoduchost se bude v dalším průběhu popisu používat výraz komora jak pro jednu komoru, tak také pro více komor stejného tvaru a v bezprostředním vzájemném sousedství, pokud není vyznačeno jinak.
- Komoře má alespoň jeden, výhodně však dva otvory. Uzávěr je vytvořen tak, že lze obsah komory převést jedním otvorem, který je vytvořen v každém případě, a vnějším působením do zásobníku, i když je uzávěr zásobníku uzavřen. Tento otvor se v následujícím textu nazývá krátce vnitřní otvor.
- Vedle toho může mít komora navíc další otvor. Tímto otvorem lze v uzavřeném stavu patrony vytvořit spojení mezi komorou a vnějším okolím, takže např. jím lze dostat předmět, jako např. píst, zátku, kanylu, kapiláru nebo kolíček z vnějšího okolí do komory. Tento otvor se v následujícím textu bude nazývat vnější otvor. Výslovně se poukazuje na to, že pojmy „vnitřní otvor“ a „vnější otvor“ slouží výlučně k rozlišení pojmů a nepřipouštějí žádný bezprostřední vliv na polohu nebo vzájemnou orientaci otvorů. Případně může vnitřní otvor převzít funkci vnějšího otvoru.
- Ve výhodné formě provedení se vyznačuje komora tím, že jeden z otvorů, (popř. ve variantách jen s jedním otvorem, tentýž), je uzavřen pohyblivým pístem těsně uzavírající otvor, kterým lze pro účel otevření komory pohybovat pomocí externí kanyly nebo externím kolíčkem do komory nebo zpět.
- Vnitřní otvor komory může být uzavřen buď pohyblivou zátkou, prostupnou, snadno protrhnutelnou přepážkou, nebo jiným pohyblivým prvkem. Navíc vytvořený vnější otvor je uzavřen pístem, který je dimenzován takovým způsobem, že jednak těsně uzavírá komoru, ale na druhé straně se však při použití síly může pohybovat do komory.

Ve výhodné formě provedení může být tento píst uvnitř dutý a mít otvor. V takových variantách může píst docela přesně vyplňovat celou komoru a v něm se pak nachází účinná látka. Případně je píst uspořádán tak, že se současně těsně uzavírá vnější a vnitřní otvor a nejsou už nutné žádné další těsnicí prvky k tomu, aby se účinná látka pro skladování v dutém prostoru pístu těsně uzavřela.

Nasadí-li se patrona do inhalátoru, pronikne kanyla vytvořená na inhalátoru nebo kolíček uzávěrem a otevře tím přímo nebo nepřímo těsnicí prvek vnitřního otvoru. To lze například dosáhnout tím, že kanyla těsnicí prvek vycházející výhodně z vnější strany komory protrhne, prostoupí, otevře nebo odstraní. Případně však může kanyla těsnicí prvek otevřít z vnitřní strany komory. Těsnicí prvek může být například pečetní fólie.

Alternativně se může kanyla při zastrčení patrony do inhalátoru vtlačit píst do komory, takže se tím otevře vnitřní otvor, např. ve kterém se těsnicí prvek buď přímo pístem natrhne, protrhne nebo otevře nebo se otevře na základě přetlaku vytvořeného v komoře. Píst se přitom posune pomocí kanyly komorou buď zcela až projde vnitřním otvorem do zásobníku, nebo zůstane v komoře tak, že nevádí při odběru tekutiny kanylou.

Místo pístu uzavírajícího vnější otvor může nebo mohou také existovat jeden nebo více jiných ekvivalentů pro řešení úkolu jehož základem je tento prvek. K tomu patří zátky, koule, trny, destičky nebo ucpávky různého druhu jako např. pečetní fólie, svorkové, zástrčkové nebo šroubové uzávěry a podobně.

Zařízení podle vynálezu se může použít jako patrona pro inhalátory jak pro monopreparáty, tak také pro kombinované preparáty. V případě monopreparátů se účinná látka uchovává výhodně ve stabilní formulaci v komoře, další složky aplikovaného farmaceutického prostředku v zásobníku, z největší části tekuté složky.

V případě kombinovaných preparátů se mohou aktivní složky jako stabilní formulace uchovávat buď v jediné, nebo v různých komorách. Mají-li používané účinné látky značně rozdílnou skladovatelnost, lze citlivější účinnou látku uchovávat v zásobníku, jak je výše uvedeno. Druhá stabilnější účinná látka se může skladovat společně s rozpouštědlem nebo suspendujícím prostředkem, který se nachází v zásobníku. Přirozeně se předpokládá, že má v roztoku požadovanou skladovatelnost několika měsíců nebo roků.

Tím, že se mohou citlivé látky uchovávat v jiné než v aplikované formulaci tak dlouho, dokud se patrona nevloží do inhalátoru, lze dobu skladování takto plněné patrony oproti hotovému farmaceutickému prostředku podstatně prodloužit. Účinná látka se může v komoře uchovávat jako prášek, granulát, ve formě tablety, roztoku nebo jako suspenze. Obecně mají pro skladování látky nebo látek v komoře výhodu galenické formulace, které po spojení s rozpouštědlem podporují jednoduché a rychlé rozpouštění účinné látky v rozpouštědle. Výhodu mají koncentráty účinné látky, které představují další aspekt předkládaného vynálezu.

Koncentrát účinné látky podle vynálezu obsahuje jednu nebo více účinných látek, které jsou inhalativně akceptovatelné a mohou se výhodně použít pro inhalativní terapii. Proto se týká vynález také použití takového koncentrátu účinné látky v inhalační terapii.

Koncentrát účinné látky se může zředěním s farmakologicky přijatelnou kapalinou, která případně obsahuje farmaceutické pomocné látky a přísady, převést na farmaceutický prostředek (aerosolovou formulaci), který se pomocí rozprašovače převede na inhalovatelný aerosol. Toto ředidlo se nachází při použití patrony podle vynálezu výhodně v zásobníku 2. Přitom určují aplikovaný farmaceutický prostředek spolu s koncentrátem účinné látky přesné složení ředícího prostředku.

Koncentrát účinné látky podle vynálezu se týká roztoků nebo suspenzí, ve kterých je účinná látka o vysoké koncentraci rozpuštěná nebo suspendovaná ve farmakologicky přijatelné kapalině, která se vyznačuje tím, že se v ní může účinná látka skladovat po dobu několika měsíců popřípadě až několika roků, aniž by se tím ovlivnila farmaceutická kvalita.

5

Pod pojmem „koncentrát účinné látky“ se rozumí roztok nebo suspenze jednoho nebo více účinných látek, které existují ve vysoké koncentraci jako roztok nebo suspenze ve farmakologicky přijatelné kapalině. Výhodnější jsou suspenze, protože se projevují zvláště dobrou skladovatelností.

10

Pod pojmem „vysoce koncentrovaný“ se rozumí koncentrace účinné látky, která je obvykle příliš vysoká na to, aby se odpovídající roztok nebo suspenze mohly bez zředění použít terapeuticky zastupitelným způsobem pro inhalativní účely. V koncentrátu účinné látky může koncentrace účinné látky (účinných látek) překračovat koncentraci farmaceutického prostředku pro aplikaci 10 až 500 krát, výhodně 100 až 400 krát. Podle vynálezu leží koncentrace účinné látky v koncentrátu účinné látky pro suspenzi mezi 10 a 1000 mg/ml, výhodně mezi 75 a 1000 mg/ml, výhodněji mezi 75 a 500 mg/ml, zvláště výhodně mezi 100 a 400 mg/ml a nejvýhodněji mezi 250 a 350 mg/ml. U roztoků leží oblast koncentrací výhodně 10 a 500 mg/ml, výhodněji mezi 75 a 500 mg/ml, zvláště výhodně mezi 75 a 200 mg/ml a nejvýhodněji mezi 75 a 150 mg/ml. Tak může např. formoterol ve formě provedení formulace podle vynálezu existovat v koncentraci mezi 10 a 500 mg/ml, výhodně mezi 75 a 500 mg/ml, zvláště výhodně mezi 100 a 400 mg/ml a nejvýhodněji mezi 250 a 350 mg/ml. Pro účel inhalace se potom musí tato formulace zředit na koncentraci ca. 0,9 až 1,5 mg/ml. Údaje o koncentracích se vztahují na mg volné báze formoterolu na ml koncentrátu účinné látky.

20

25 Jako účinné látky se mohou použít všechny látky, které jsou vhodné pro inhalativní použití a jsou rozpustné v daném rozpouštědle nebo suspendujícím prostředku. U výhodných účinných látek se jedná zejména o betamimetika, anticholinergika, antialergika, antagonisty leukotrienů a zejména o steroidy a jejich kombinace.

30 Jako příklady se jednotlivě uvádějí:

Tiotropiubromid, 3-[(hydroxydi-2-thienylacetyl)oxy]-8,8-dimethyl-8,8-azoniabicyklo[3.2.1]-oct-6-en-bromid

Jako betamimetika:

35	Bambuterol	Bitolterol	Kacbuterol	Formoterol
	Klenbuterol	Feniterol	Hexoprenalin	Prokaterol
	Ibuterol	Pirbuterol	Salmeterol	Tolubuterol
	Reproterol	Salbutamol	Sulfonterol	Terbutalin

40 1-(2-Fluor-4-hydroxyfenyl)-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]ethanol,
erytro-5'-hydroxy-8'-(1-hydroxy-2-isopropylaminobutyl)-2H-1,4-benz-oxazin-3-(4H)-on,
1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethylfenyl)-2-terc.-butyl-amino)ethanol,
1-(4-ethoxykarbonylamino-3-kyan-5-fluorfenyl)-2-(tert.-butylamino)ethanol.

45 Jako anticholinergika:

Ipratropiumbromid

Oxitropiumbromid

Tropiumchlorid

N-β-fluorethyl-nortropinester methobromid kyseliny benzolové

	Jako antialergika:	
	Dinatriumkromoglikát	
	Nedokromil	
5	Epinastin	
	Jako steroidy:	
	Flunisolid	Dexamethason–21–isonikotinát
	Seratrodast	Mykofenolát mofetil
10	Pranlukast	Zileuton
	Butoxokort	Budesonid
	Deflazakort	Budesonid
	Flutokason	Promedrol
	Mometason furoát	Tipredan
15	Beklometason (popř. 17,21–dipropionát)	
	Beklomethason, Douglas	Ikomethason enbulát
	Ciklomethason	Kloprednol
	Fluokortin butyl	Halometason
	Deflazakort	Alklometason
20	Ciklometason	Alisaktid
	Prednikarbat	Hydrokortison–butyrátpropionát
	Tixokortol–pivalát	Alklometason–dipropionát
	Lotrison	Kanesten–HC
	Deprodon	Flutikason–propionát
25	Methylprednisolon–aceponát	Halopredon–acetát
	Mometason	Mometason–fuorát
	Hydrokortison–aceponát	Mometason
	Ulobetasol–propionát	Aminoglutethimid
	Triamkinolon	Hydrokortison
30	Meprednison	Fluorometholon
	Dexamethason	Betamethason
	Medryson	Flukloron acetonid
	Fluokonolon acetonid	Paramethason–acetát
	Deprodon propionát	Aristokort–diacetát
35	Fluokinonid	Mezipredon
	Difluprednát	Betamethason valerát
	Dexamethasonisonikotinát	Beklomethason–dipropionát
	Fluokortolonkapronát	Formokortal

- | | | |
|----|--------------------------|--------------------------|
| | Triamkinolon–hexacetonid | Kloprednol |
| | Formebolon | Klobetason |
| | Endrison | Flunisolid |
| | Halcinonid | Fluazakort |
| 5 | Klobetasol | Hydrokortison–17–butyrát |
| | Diflorason | Fluokortin |
| | Amkinonid | Betamethason dipropionát |
| | Kortivazol | Betamethason adamantóát |
| | Fluodexan | Trilostan |
| 10 | Budesonid | Klobetason |
| | Demetex | Trimakinolon benetoid |
- Methylester–17–propionát kyseliny 9.alfa.–chloro–6–alfa.–fluoro–11.beta.17.alfa.–dihydroxy–16.alfa.–methyl–3–oxo–1,4–androstadien–17.beta.–karboxylové
- 15 Salbutamol, tiotropium a/nebo formoterol a jejich soli, zejména formoterol, se v koncentrátu formuluje s výhodou jako suspenze.
- Pod pojmem „farmakologicky přijatelná kapalina“ se ve smyslu předkládaného vynálezu rozumí rozpouštědlo nebo suspendující prostředek, který není zkapalněným hnacím plynem. Přednost 20 mají polární kapaliny, zvláště výhodné jsou protické kapaliny.
- Příklady polárních rozpouštědel nebo suspendujících prostředků pro koncentrát účinné látky jsou např. dimethylsulfoxid nebo sloučeniny, které obsahují hydroxylové skupiny nebo jiné polární skupiny, například vodu nebo alkoholy–zejména ethanol; isopropylalkohol, glykoly–zejména 25 propylenglykol, polyethylenglykol, polypropylenglykol, glykolether, glycerol, polypyetylenalkoholy a polyoxyethylenestery mastných kyselin a jiné.
- Příklady protických kyselin, které jsou v kontextu vynálezu ty nejvýhodnější rozpouštědla popř. 30 suspendující prostředky, jsou voda, vodné roztoky solí s jednou nebo více farmakologicky přijatelných solí, ethanol nebo jejich směs.
- V případě vodných ethanolových směsí leží objemový poměr ethanolu a vody popř. vodného roztoku soli mezi 5:95 a 99:1, výhodně mezi 40:60 a 96:4, zvláště výhodně mezi 75:25 a 96:4. Nejvýhodnější poměr leží mezi 40:60 a 60:40.
- 35 Pro roztok soli jako rozpouštědlo nebo suspendující prostředek nebo jako jeho složka jsou zvláště vhodné takové soli, které po aplikaci nerozvíjejí žádný nebo jen zanedbatelně malý farmakologický účinek.
- 40 Roztoky solí se s výhodou používají u suspenzních koncentrátů. Přídavkem soli se rozpouštěcí schopnost vody pro účinnou látku výrazně redukuje, takže se dosáhne efektu stabilizující suspenované částice. Množství soli závisí přitom na přesném složení rozpouštědla nebo suspendujícího prostředku a schopnosti rozpouštět účinnou látku. Například by mělo ve vodné suspenzi formoterolu ve smyslu koncentrátu účinné látky podle vynálezu být rozpuštěno méně než 0,5 % 45 formoterolu, výhodně méně než 0,1 %, přičemž se údaje vztahují na celkové množství (hmotnost) formoterolu. Leží-li rozpuštěné množství přece jen nad uvedenými hodnotami, lze přídavkem soli klesnout pod tyto hodnoty.
- Zpravidla může přídavkem soli klesnout rozpustnost na polovinu, v některých případech na 50 pětinu nebo níže.

Výhodné jsou roztoky solí s obsahem soli až 50 % hmotn., zvláště výhodně až 20 % hmotn.

5 Jako soli se mohou použít jak anorganické, tak také organické soli. Výhodné jsou anorganické soli jako chlorid sodný, halogenované soli alkalických kovů nebo amonia. Zvláště výhodný je chlorid sodný. Jako organické soli jsou vhodné například sodné, draselné nebo amoniové soli následujících kyselin: Kyseliny askorbové, citronové, jablečné, vinné, maleinové, jantarové, octové, mravenčí a/nebo propionové.

10 K rozpouštědлу nebo suspendujícímu prostředku se mohou přidat směsná rozpouštědla (Co-Solventien). Směsná rozpouštědla jsou vhodná na to, aby zvýšila rozpustnost pomocných látek a případně účinné látky (účinných látek).

15 Výhodná směsná rozpouštědla jsou taková, která obsahují jiné polární skupiny, například alkoholy—zejména isopropylalkohol, glykoly—zejména propylenglykol, polyethylenglykol, polypropylenglykol, glykolether, glycerol, polyoxyethylenalkoholy a polyoxyethylenestery mastných kyselin, pokud již nejsou rozpouštědlem nebo suspendujícím prostředkem.

Ke koncentrátu účinné látky se mohou přidat také další pomocné látky a přísady.

20 Pod pomocnými látkami a přísadami se v této souvislosti rozumí každá farmakologicky přijatelná a terapeuticky smysluplná látka, která není účinnou látkou, ale může se společně s účinnou látkou (účinnými látkami) formulovat ve farmakologicky přijatelném rozpouštědle nebo suspendujícím prostředku, aby se zlepšily kvalitativní vlastnosti koncentrátu účinné látky nebo farmaceutického prostředku, který je vhodný pro inhalativní aplikaci a může se získat rozpuštěním. Výhodně nerozvíjejí tyto látky žádné nebo v kontextu s požadovanou terapií žádný pozoruhodný nebo přinejmenším nežádáný farmakologický účinek. K pomocným látkám nebo přísadám patří např. povrchově aktivní látky pro stabilizaci suspenzí, ostatní stabilizátory, komplexotvorné látky, antioxidanty a/nebo konzervační látky, které prodlužují dobu použití hotové formulace farmaceutického prostředku chuťové látky, vitamíny a/nebo ostatní přísady známé ze stavu techniky.

Jako povrchově aktivní látky může koncentrát účinné látky obsahovat v různých koncentracích například sojový lecitin, kyselinu olejovou, ester sorbitanu, jako sorbitantrioleát nebo jiné povrchově aktivní látky (surfactants) známé ze stavu techniky.

35 Ukázalo se, že přidavek organické nebo anorganické kyseliny, výhodně v kombinaci s komplexotvornou látkou, vede k zlepšení stability (skladovatelnosti) několika farmaceutických prostředků, které obsahují jako rozpouštědlo ethanol, zejména farmaceutické prostředky s obsahem steroidů. To zvláště platí pro farmaceutické prostředky, které jako účinnou látku obsahují fermoterol, flunisolid popř. jeho hydrát nebo hemihydrát nebo budenosid.

Příklady pro příslušné výhodné anorganické kyseliny jsou:

Kyselina chlorovodíková, dusičná, sírová a/nebo fosforečná.

45 Příklady pro zvláště vhodné organické kyseliny jsou:

Kyselina askorbová, citronová, jablečná, vinná, maleinová, jantarová, fumarová, octová, mravenčí a/nebo propionová a jiné. Výhodné kyseliny jsou kyselina chlorovodíková a/nebo fumarová.

50 Koncentrace kyselin se volí tak, že má koncentrát účinné látky hodnotu pH 2,0 až 7,0, výhodně mezi 4,0 a 6,0 a nejvýhodněji mezi 4,5 a 5,5.

Jako komplexotvorné látky, které se mohou používat samotné nebo v kombinaci s kyselinami, jsou například EDTA (kyselina ethylendiamintetraoctová, popř. její sůl, jako např. dvojsodná

sůl), kyselina citronová, kyselina nitrilotrioctová a její soli. Výhodná komplexotvorná látka je EDTA.

5 Konzervační látky se mohou použít, aby se koncentrát chránil před kontaminací s patogenními zárodky. Jako konzervační látky jsou vhodné ty, které jsou známy ze stavu techniky, zejména benzalkoniumchlorid nebo kyselina benzoová popř. benzoáty jako benzoát sodný.

10 Jako antioxidanty jsou vhodné známé farmakologicky přijatelné antioxidanty, zvláště vitaminy nebo provitaminy jaké se vyskytují v lidském organismu, například kyselina askorbová nebo vitamin E.

Existuje-li účinná látka nebo účinné látky v koncentrátu účinné látky jako suspenze, formuluje se velikost částic až 20, výhodně až 10 a zvláště výhodně až 5 μm .

15 Výhodné koncentráty účinné látky obsahují jen jednu nebo dvě účinné látky, zvláště výhodné jsou koncentráty účinné látky s jednou účinnou látkou.

Nejvýhodnější koncentráty účinné látky jsou suspenze.

20 Koncentrát účinné látky podle vynálezu má tu výhodu, že lze účinnou látku formulovat tak, že zůstane stabilní po delší dobu. Přitom není nutné, aby koncentrát bez ohledu na koncentraci účinné látky odpovídal složení hotového farmaceutického prostředku. Například se může koncentrát výrazně odchylovat ve své hodnotě pH od hodnoty pH aplikovaného farmaceutického prostředku, pokud se tím umožní vznik stabilnějšího roztoku nebo suspenze účinné látky.

25 Koncentrát účinné látky podle vynálezu není jako takový přímo vhodný pro lékařské použití, zejména pro inhalativní aplikaci. Jak již bylo uvedeno, spočívá použití koncentrátu účinné látky v tom, že se převede na farmaceutický prostředek (aerosolovou formulaci). Přitom se pod pojmem „farmaceutický prostředek“ rozumí formulace farmaceutického prostředku, která je vhodná pro inhalativní aplikaci, a při které se může aplikovat farmaceutický prostředek nebo směs farmaceutických prostředků v požadované a/nebo doporučené koncentraci.

Výhodný farmaceutický prostředek je takový, který je pomocí vhodného rozprašovače aplikovatelný inhalativně.

35 Výhodné opatření pro převedení koncentrátu účinné látky na aplikovatelný farmaceutický prostředek představuje zředění koncentrátu účinné látky podle vynálezu farmakologicky přijatelným rozpouštědlem nebo suspendujícím prostředkem.

40 Aby se získal aplikovatelný farmaceutický prostředek, zředí se koncentrát účinné látky tak, že vznikne hotový farmaceutický prostředek pro inhalaci. Farmaceutický prostředek pro aplikaci určuje společně s koncentrátem účinné látky v komoře 17 přesné složení ředícího prostředku v zásobníku 2.

45 Příklady pro formulace, které jsou vhodné pro aplikaci, se zveřejňují v WO 97/01329, na kterou se tímto výslovně odvolává. Mají-li se takové formulace v kontextu s předkládaným vynálezem aplikovat, je třeba koncentrát účinné látky v komoře 17 a ředící prostředek v zásobníku 2 volit tak, že vytvoří, pokud se vzájemně smíchají, formulaci podle nebo analogicky k WO 97/01329.

50 V takové aplikovatelné formulaci je podíl rozpuštěné léčivé látky na hotovém farmaceutickém prostředku mezi 0,001 a 5 % – výhodně mezi 0,05 a 3 %, zejména 0,01 a 2 %, přičemž se údaje vztahují na % hmotnostní. V případě roztoků jako hotového farmaceutického prostředku je pro dosažení žádaného terapeutického účinku maximální koncentrace léčivé látky závislá na rozpustnosti v rozpouštědle a na požadovaném dávkování.

55

Jako rozpouštědla nebo suspendující prostředky pro hotový farmaceutický prostředek ve smyslu předkládaného vynálezu, tzn. pro farmaceutický prostředek vhodný pro inhalativní nebo nazální aplikaci, se mezi jinými požadují roztoky nebo vodné solné roztoky, výhodně vodné roztoky, které mohou obsahovat ethanol. Výhodně jsou roztoky s obsahem minimálně 30 % (v/v) ethanolu, zvláště výhodně s obsahem 50 % (v/v). Nejvýhodnější jsou roztoky s obsahem ethanolu nad 95 % (v/v). Údaje o koncentracích jsou v objemových procentech (v/v), přičemž zbytek je voda popř. vodný roztok soli. Nejvýhodnější je ethanol, který již obsahuje malé množství vody – například 96 % ethanolu, 4 % vody (v/v) – takže už není hyroskopický a odpařuje se azeotropicky.

Farmaceutický prostředek pro aplikaci určuje spolu s koncentrátem účinné látky komory 17 přesné složení ředícího prostředku v zásobníku 2.

Formulace farmaceutického prostředku pro použití je výhodně připravit teprve při vložení patrony do inhalátoru, protože teprve tím se složky komory 17 smíchají s těmi v zásobníku 2. Na tomto místě lze poznamenat, že jednotlivé složky nebo látky obsažené v ředícím prostředku se definují tak, jak je uvedeno v souvislosti s koncentrátem účinné látky, pokud tam byly tyto složky nebo obsažené látky popsány nebo pokud není vyznačeno jinak.

Rozpouštědla nebo suspendující prostředky výhodně pro účel zředění jsou kapaliny bez hnacího plynu, výhodně polární, zvláště výhodně protické kapaliny.

Zvláště výhodně ředící prostředky jsou voda, vodné solné roztoky s jedním nebo více farmakologicky přijatelnými solemi, ethanol nebo jejich směs, zvláště výhodně jsou směsi voda-ethanol. V případě vodných ethanolových směsí je objemový poměr ethanol k vodě popř. k vodnému roztoku soli takový, že se hotový farmaceutický prostředek pro inhalaci formuluje s minimálně 30 % (v/v) ethanolu, zvláště výhodně s minimálně 50 % (v/v). Zejména výhodné jsou farmaceutické prostředky s obsahem ethanolu nad 95 % (v/v). Údaje o koncentraci jsou v objemových procentech (v/v), přičemž zbytek je voda popř. vodný roztok soli. Nejvýhodnější je ethanol, který již obsahuje malé množství vody – například 96 % (v/v) ethanol, takže už není hyroskopický a odpařuje se azeotropicky.

Není ani samozřejmé ani nutné, aby byl ředící prostředek identický s rozpouštědlem nebo suspendujícím prostředkem koncentráту účinné látky. Případně může mít jen jeden nebo několik složek ředícího prostředku.

Na tomto místě lze výslovně poukázat na to, že směsná rozpouštědla a/nebo pomocné látky nebo přísady a/nebo účinné látky uvedené v souvislosti s koncentrátem účinné látky podle vynálezu mohou také nebo jen v rozpuštěné nebo suspendované formě existovat v ředícím prostředku.

Výhodné formy provedení ředícího prostředku obsahují konzervační prostředky a/nebo komplexotvorné látky.

Případně může v ředícím prostředku existovat pufrová látka, jako např. trinitriumfosfát, dinatriumhydrogenfosfát, natriumdihydrogenfosfát, Na-EDTA, EDTA, jejich směsi a.j. látky známé ze stavu techniky. Výhodně jsou natriumdihydrogenfosfát, dinatriumhydrogenfosfát, trinitriumfosfát, kaliumdihydrogenfosfát, dikaliumhydrogenfosfát, trikaliumfosfát a jejich směsi. Pufrové látky mají výhodu zvláště tehdy, když skladovatelný koncentrát účinné látky podle vynálezu má hodnotu pH, která se zřetelně odchyluje od hodnoty žádané pro aplikaci, např. když zvyšuje stabilitu účinné látky během skladování. V tomto případě existuje pufrová látka v ředícím prostředku v takové koncentraci, že po smíchání koncentráту účinné látky s ředícím prostředkem vznikne aerosolová formulace pro aplikaci o žádné hodnotě pH, výhodně mezi 2,0 a 7,0, zvláště výhodně mezi 4,0 a 6,0 a nejvýhodněji mezi 4,5 a 5,5.

- Ve výhodné formě provedení obsahuje farmaceutický prostředek komplexotvornou látku, která se volí výhodně z komplexotvorných látek uvedených v souvislosti s koncentrátem účinné látky. Množství komplexotvorných látek činí až 100 mg/100 ml, výhodně až 50 mg/100 ml. Výhodnou komplexotvornou látkou je EDTA. Výhodný farmaceutický prostředek obsahuje například ve farmaceutickém prostředku pro aplikaci 1,667 % hmotn. flunisolidu, 0,01 mg/100 ml EDTA a ethanol (96% v/v) jako rozpouštědlo. Přídavkem kyseliny (kyseliny chlorovodíkové) je hodnota pH nastavená mezi 3,0 až 4,0, výhodně 4,0.
- Obsahuje-li ředicí prostředek jednu nebo více účinných látek, může ředicí prostředek obsahovat pro stabilizaci organickou nebo anorganickou kyselinu, výhodně v kombinaci s komplexotvornou látkou, zejména u farmaceutických prostředků s obsahem steroidů. To platí zvláště pro farmaceutické prostředky, které obsahují jako účinnou látku formoterol, flunisolid popř. jeho hydrát nebo hemihydrát nebo budenosid.
- Jak již bylo uvedeno, určuje farmaceutický prostředek pro aplikaci společně s koncentrátem účinné látky přesné složení ředícího prostředku.
- Výhodné farmaceutické prostředky obsahují jednu nebo dvě účinné látky, zvláště výhodné jsou farmaceutické prostředky o jedné účinné látce.
- Ani skladovatelný koncentrát účinné látky podle vynálezu, ani farmaceutický prostředek pro aplikaci získaný zředěním neobsahuje hnací prostředek.
- Výhodně se smíchání koná při okolní teplotě a za normálního tlaku. Výhoda koncentráту účinné látky podle vynálezu spočívá v tom, že se může zředěním během velmi krátké doby, například během několika minut nebo případně během několika sekund převést na terapeuticky účinnou formulaci a/nebo formulaci vhodnou pro použití v rozprašovači. Přitom mohou smíchání provést i pacienti, kteří zpravidla nemají žádné farmaceutické vzdělání.
- Alternativně se k dosud uvedenému rozdělení jednotlivých složek farmaceutického prostředku pro aplikaci pro účel inhalace může v zásobníku 2 skladovat účinná látka, výhodně jako skladovatelný roztok nebo suspenze, která nemusí nutně odpovídat farmaceutickému prostředku pro aplikaci. Koncentrace účinné látky odpovídá v tomto případě již koncentraci výše uvedenému farmaceutickému prostředku pro aplikaci (plus/mínus 10 % hmotn.). Komora 17 pak obsahuje další pomocné látky a přísady, výhodně ty výše uvedené, aby se připravil farmaceutický prostředek pro aplikaci. Ty mohou existovat ve formě prášku, tablet, suspenzí nebo roztoků.
- Například se může účinná látka uchovávat jako roztok nebo suspenze v zásobníku 2 při hodnotě pH, která je kyslejší nebo bazičtější než hodnota pH farmaceutického prostředku pro aplikaci. V tomto případě obsahuje komora 17 například pufrové látky, výhodně ty, které jsou uvedené výše. Při zastrčení patrony do inhalátoru se pak smícháním látky obsažené v komoře 17 s formulací v zásobníku 2 nastaví hodnota pH žádaná pro aplikaci. Například se může skladovat tekutá formulace s tiotropiumbromidem jako účinná látka v zásobníku 2 při hodnotě pH menší nebo rovné 3,0. V komoře 17 se potom nacházejí pufrové látky, jako např. výše uvedené, například sodné a draselné di a monohydrogenfosfáty, v množství, která zaručují, že se při smíchání těchto pufrových látek s formulací tiotropia nastaví hodnota pH 3,0 až 7,0, výhodně 3,0 až 4,0. Tyto údaje představují pouze výběr z možností formulací pro tiotropiumbromid a nejsou nutně identické pro jiné uvedené látky. Také se může účinná látka skladovat v zásobníku 2 jako suspenze a v komoře 17 farmakologicky přijatelné rozpouštědlo, takže při smíchání vzniká výsledná formulace.
- Výhodný objem formulací v komoře 17 a v zásobníku 2 je rozhodně předem daný objemem komory 17 a zásobníku 2. Pro účel skladování ve výše uvedené patroně se ve výhodné formě provedení volí množství skladovatelného koncentrátu účinné látky podle vynálezu tak, že odpovídá objemu 0,00 až ca. 0,05 ml, výhodně 0,001 až 0,02 ml.

Výše uvedené příklady ukazují, že se v předkládané dvojkomorové patroně mohou odděleně skladovat různé složky formulace účinné látky pro aplikaci až do nasazení patrony do určitého inhalátoru. Přitom není nutné, aby byly takto skladované složky samy o sobě aplikovatelné.

5 Podstatné je pouze to, aby se takto skladované složky při použití patrony smíchaly vzájemně tak, že přitom vznikne žádaná formulace pro aplikaci.

Popis patrony podle vynálezu v detailu

10 Následně se vynález blíže objasní za pomoci konkrétních příkladů provedení.

Přehled obrázků na výkresech

15 Obr. 1 ukazuje axiální řez podélnou osou patrony podle vynálezu 1 skládající se ze zásobníku 2 pro rozpouštědlo a uzávěru 3, který je v podstatě pouze naznačen. Další charakteristika uzávěru 3 bude blíže popsána v následujících obr. 3 až 11.

Obr. 2 ukazuje formu provedení uzávěru 3 alternativní technikou uzávěru, přičemž analogicky k obr. 1 je detailní provedení pouze uzávěru. Zásobník 2 je pouze naznačen.

20 Obr. 3 ukazuje formu provedení uzávěru 3 s komorou 17, pístu 21 a naváděcí trubice 16 v axiálním řezu.

Obr. 4a až 4g ukazují různé formy provedení pístu 21 v axiálním řezu.

Obr. 5 ukazuje formu provedení uzávěru 3 s dutým pístem 21 v axiálním řezu.

Obr. 6 ukazuje další formu provedení uzávěru 3 s dutým pístem 21 v axiálním řezu.

25 Obr. 7 ukazuje další formu provedení uzávěru 3 s dutým pístem 21 v axiálním řezu.

Obr. 8 ukazuje další formu provedení uzávěru 3 s dutým pístem 21 v axiálním řezu.

Obr. 9 ukazuje formu provedení uzávěru 3 s pístem 21, naváděcí trubicí 16 a komorou 17, ve které jsou vytvořené dvě části, v axiálním řezu.

30 Obr. 10 ukazuje formu provedení uzávěru 3 bez lícující vodící kolejnicí pro kanylu 15 v axiálním řezu.

Obr. 11 ukazuje formu provedení uzávěru 3, u kterého má komora 17 pouze jeden otvor, který je uzavřen pístem 21.

Obr. 12 ukazuje formu provedení s odtrhnutelnou komorou 17 na nátrubku 7.

35

Příklady provedení vynálezu

Obrázek 1 ukazuje axiální řez podélnou osou patrony podle vynálezu 1, která se skládá ze zásobníku 2 pro rozpouštědlo a uzávěru 3. Na výkresu jsou zobrazeny jen takové charakteristiky uzávěru 3, které jsou nutné pro uzavření zásobníku 2. K další bližší charakteristice uzávěru 3 dojde teprve na následujících obrázcích.

40

Zásobník 2 podle vynálezu se skládá z „pláště“ 4 a ze snadno tvarovatelného vnitřního sáčku 5. Vnitřní sáček 5 vykládá vnitřní stěnu pláště 4, není až na oblast hrdla zásobníku 2 a přepážky 6 pevně spojen s pláštěm 4. Výhoda takto upevněného, ztvarovaného vnitřního sáčku spočívá v tom, že se z něho může odebírat kapalina přes kanylu, aniž by uvnitř vznikl podtlak, který by působil proti dalšímu odběru, nebo aniž by se vnitřní sáček během odběru kapaliny nevýhodně zhroutil.

45

V následujícím, zejména v následujících patentových nárocích, se už nedělá rozdíl mezi „zásobníkem 2“, „pláštěm 4“ a „vnitřním sáčkem 5“, nýbrž se používá výlučně pojem „zásobník 2“.

Uzávěr 3 má zařízení – zde ve formě ponořujícího se nátrubku 7 –, kterým se během procesu uzavírání část obsahu vytlačí ze zásobníku 2. Výhodný je takový nátrubek 7, který – když uzávěr 3 pevně uzavírá hrdlo zásobníku 2 – se nedotýká vnitřního pláště hrdla zásobníku 2 nebo pouze dotýká tak, že v uzavřeném stavu patrony vzniká štěrbina mezi vnitřním pláštěm zásobníku 2 a nátrubkem 7, která umožňuje, aby během procesu uzavírání unikl podél nátrubku plyn nebo kapalina zevnitř zásobníku 2. Alternativně může nátrubek 7 na svém povrchu mít jeden nebo více zářezů probíhajících kolmo přes celou délku zásobníku 7, kterými může během procesu uzavírání unikat plyn nebo kapalina zevnitř zásobníku 2 (nezobrazeno). V tomto případě může vnější průměr nátrubku 7 odpovídat vnitřnímu průměru hrdla zásobníku.

V uzavřeném stavu uzavírá uzávěr 3 zásobník 2 těsně tak, že už nemůže zevnitř zásobníku 2 vystupovat žádný plyn nebo žádná kapalina.

Vnitřní obklopující zesílení 8 na spodním okraji hlavy uzávěru 3 zapadá v uzavřené pozici pod válcový kroužek 9 obklopující vnější stranu hrdla zásobníku. V uzavřené poloze se meziprostor mezi plochým dílem uzávěru 3 a horním okrajem hrdla zásobníku, který se příp. pro lepší utěsnění opatří obklopujícím vroubkem 10, vyplní těsnicím kroužkem a tím se vnitřní prostor zásobníku 2 utěsní. Vnitřní průměr těsnicího kroužku 11 se volí podle účelu tak, aby k nátrubku 7 těsně přiléhá. Jedním nebo několika odvodušovacími otvory 12 na hlavě uzávěru 3 může při procesu uzavírání unikat zevnitř zásobníku 2 vytlačované médium (plyn, vzduch nebo kapalina). Odvodušovací otvory 12 se mohou také nacházet na jiných místech patrony a sice na straně válcového dílu zátky.

Obr. 2 ukazuje formu provedení v axiálním příčném řezu, kde je uzávěr 3 uzavřen varhánkovitým pouzdem 13 z hliníku. Na výkrese jsou opět zobrazeny pouze charakteristiky uzávěru 3, které jsou nutné pro uzavírání zásobníku 2. Všechny další charakteristiky uzávěru 3 se blíže objasní na následujících obrázcích. Zásobník 2 je pouze naznačen.

Pouzdro 13 je vytvořeno tak, že má středový otvor 14 pro protažení kanyly 15. Pokračování otvoru 14 jako naváděcí trubice 16 pro kanylu 15 uzávěrem 3 je pouze naznačeno.

Otvor 14 může být uzavřen přepážkou jako původní uzávěr nebo pro ochranu před prachem a jinými nečistotami. Tato technika uzavírání je například známá u injekčních ampulí. Takový původní uzávěr může být také vyobrazen v uzávěru podle obr. 1.

V následujících obrázcích 3 až 11 jsou zobrazeny různé formy provedení uzávěru 3 v axiálním řezu. Komora 17 je zobrazena jako integrální součást nátrubku 7. Zásobník 2 není vyobrazen. Všechny obrázky ukazují uzávěr s uzavíracím systémem, jaký je zobrazen na obr. 1. Analogické formy provedení mohou také mít uzavírací systém podle obr. 2, nejsou však zobrazené.

Obr. 3 ukazuje formu provedení uzávěru 3 v axiálním řezu. Centrální prvek uzávěru 3 je komora 17, kterou uzavírá pata nátrubku 7, a která obsahuje výše uvedené složky, u kterých se může jednat např. o jednu nebo více účinných látek (22), pomocných látek, přísad, které mohou existovat např. jako roztok nebo suspenze koncentrátu, jako prášek, granulát nebo v jiných výše uvedených formách. Výhodně obsahuje komora výše popsaný koncentrát účinné látky. Komora 17 má dva otvory 18 a 19. Otvorem 18 se může přivést předmět z vnějšku do komory 17, otvorem 19 se může obsah komory 17 vyprázdnit do zásobníku 2. Otvor 19 je uzavřen dělicí přepážkou 20, která jej překrývá, a která je pevně spojena s nátrubkem 7. Otvor 18 je uzavřen pístem 21. Ze strany hlavy uzávěru 3 vede naváděcí trubice 16 pro kapiláru nebo kanylu 15 pro odběr kapaliny až k pístu 21. V naváděcí trubici 16 může být přepážka nebo těsnění ve tvaru kroužku O 23.

Poloha dělicí přepážky 20 popř. pístu 21 se může v dalších oblastech vnitřního prostoru nátrubku 7 měnit, je však výhodné uspořádat polohu v závislosti na množství složek 22 tak, aby vnitřní prostor tvořený dělicí přepážkou 20 popř. dělicí přepážkou 20 a pístem 21 obsahoval co možná nejmenší objem plynu (vzduchu), výhodně žádný objem plynu.

5

Dělicí přepážka 20 může být například fólie, která se tlakem nebo špičatým nebo ostrým předmětem snadno protrhne. Výhodné jsou navařené difuzně těsné pečetní fólie. Takové pečetní fólie mohou např. obsahovat vrstvu hliníku. Ve formě provedení může dělicí přepážka 20 mít na svém spojení ke straně nátrubku 7 slabá místa, takže se v těchto slabých místech protrhne, když se na ně působí tlakem nebo silou. Alternativně k pečetní fólii může být otvor 19 uzavřen zátkou nebo pístem (není zobrazeno).

10

Píst 21 je z materiálu, který je tak tvrdý, že ho zaoblená kanyla nemůže propíchnout, popř. tak neelastický, že píst nepřilne na kanylu, když na něho kanyla tlačí. Výhodným materiálem je elastomer, měkký plast a/nebo plastické hmoty jako polyethylen, silikon, EPDM (ethylen-propylen-dien-kopolymer).

15

Tvar pístu 21 může být např. válcovitý. V každém případě je vytvořen tak, aby byl otvor, pro který je určen, těsně uzavřen. Výhodně má píst 21 délku, které je větší než průměr, např. o faktor mezi 1,2 až 2,0, výhodně o faktor 1,5. Tím se píst 21, když se pohybuje, vede podél své plochy pláště a zabráňuje zpříčení. Na obr. 4a až 4g jsou zobrazeny další formy provedení pístu 21, u kterých je vyobrazen jeden nebo více trnů nebo vrubů (obr. 4a a 4b), u kterých je jedna strana sešikmená (obr. 4c) nebo u kterého se píst sbíhá do špičky (obr. 4d). Vyobrazené trny nebo zářezy mohou mít malé průměry (μm až mm) a jsou nanejvýš tak dlouhé, aby ve výchozí pozici pístu 21, t.zn. dříve než se bude píst 21 pohybovat pomocí kanyly 15, dosahovaly až k dělicí přepážce 20 nebo těsně před ní.

20

25

Další výhodná forma provedení pístu 21 je zobrazena na obr. 4e. Píst má vyhloubení 28 ve formě dutiny, která je z jedné strany otevřená. Otvor vyhloubení 28 směřuje k hlavě uzávěru 3, tedy ve směru kapiláry nebo kanyly 15. Vnitřní průměr otvoru popř. vyhloubení 28 je větší než vnější průměr kanyly 15. V příčném řezu má píst 21 tvar U příp. s rohově vyobrazenými hranami. Dno vyhloubení 28 tvoří místo pístu 21, na kterém může kanyla 15 působit, aby se píst 21 tlačil do nebo skrz komoru 17. Výhoda tohoto uspořádání spočívá v tom, že lze píst 21 tlakem kanyly 15 na dno vyhloubení 21 na protilehlém konci snadno zmenšit, tedy na té straně pístu, která otvor 18 bezprostředně uzavírá. To znamená, že tlakem kanyly 15 přechází v příčném řezu tvar pístu 21 z tvaru U přibližně do tvaru V. Tím se otvorem 18 dosáhne zjednodušené pasáže pístu 21. Další výhodou této změny tvaru pístu 21 způsobeného tlakem kanyly 15 spočívá v tom, aby se snížil tlak pístu 21 na stěny, které ho drží, tak aby sám vznikl pevně sedící píst 21 a aby se mohl pohybovat kanylou 15 bez zpříčení. Tato forma provedení má zvláštní výhodu tehdy, když píst 21, jak zobrazuje např. obr. 3, uzavírá komoru 17 zevnitř proti otvoru 18.

30

35

40

Na obr. 4f je zobrazen píst 21 s dutým prostorem 24, který přesně nebo přibližně přesně vyplňuje celou komoru 17 co do délky i šířky. Pod pojmem přesně se v této souvislosti rozumí, že píst 21 má stejné vnější rozměry jako vnitřek komory 17 nebo je případně o až 5 % širší než komora 17. Pod pojmem přibližně přesně se rozumí, že je píst 21 v průměru a/nebo v délce nepatrně menší než vnitřek komory 17. Výhodně je píst 21 vyobrazen jako přesný píst. Taková varianta může být výhodná při plnění uzávěru 3, ale také při protahování pístu komorou 17 pomocí kanyly 15. Píst 21 může být přitom v komoře usazen tak, že se otvor dutiny 24 uzavře dělicí přepážkou 20 (obr. 5), nebo že se otvor dutiny 24 těsně uzavře boční stěnou komory 7 (obr. 5), nebo že se otvor dutiny 24 těsně uzavře boční stěnou komory 7 (obr. 6). Varianta 4g ukazuje jinou formu provedení pístu 21 způsobem zobrazeným na obr. 4f v axiálním řezu, přičemž je dutina 24 rozdělena dělicí stěnou na dvě komory pro oddělené uchovávání různých složek komory 17. Také zde utěsňuje dělicí přepážka 20 píst na své otevřené straně. Otvor pístu 21 podle obr. 4f a obr. 4g se může rozprostírat buď přes celou šířku (zobrazeno), nebo jen přes jeho část (nezobrazeno).

45

50

55

Aby se zabránilo zpříčení pístu 21, mohou se na pístu a/nebo boční stěně komory 17 vytvořit naváděcí přípravky, např. vodící kolejničky nebo vodící drážky (nevyobrazeno).

Pro zlepšení klouzání pístu 21 otvorem 18 a komorou 17 může se na píst 21 nebo stěnu komory 17 nanést farmakologicky přijatelným mazadlem. Taková mazadla jsou známá ze stavu techniky a obsahují např. ester sorbitanu, např. sorbitantrioléat, kyselinu olejovou, lecitin a jiné mastné kyseliny, mastné alkoholy, estery mastných kyselin a podobně.

Naváděcí trubice 16 pro kanyly nebo kapiláry se může vytvořit tak, že se přesná kanyla 15 těsně zapečetí k nátrubku 7, do kterého se předtím prostrčí. Případně se naváděcí trubice 16 s rostoucím odstupem od hlavy uzávěru 3 zmenší. Alternativně nebo pro doplnění lze do naváděcí trubice 16 na libovolné místo umístit protrhnutelnou membránu popř. elastické těsnicí kroužek O 23. Pro jednoduchost se v dalším průběhu popisu výraz „přepážka 23 „bude zastupitelně používat pro oba výrazy, jak pro propíchnutelnou membránu tak pro elastický těsnění ve tvaru kroužku O 23. Úkolem naváděcí trubice 16 je, jak již název vyjadřuje, vést kanylu nebo kapiláru 15 bez komplikací danou cestou uzávěrem 3.

Na otevřené straně směrem ke konci hlavy může být naváděcí trubice 16 opatřena původním uzávěrem nebo ochranou před nečistotami. Případně se také mohou tyto úkoly převzít přepážkou 23.

Ve výhodné formě provedení vynálezu má komora 17 po celé podélné ose stejný vnitřní průměr. Otvory 18 a 19 se nacházejí kolmo k podélné ose na vrchní straně popř. spodní straně komory 17. Oba otvory se rozprostírají přes celý průměr komory 17. Píst 21 může mít nepatrně větší vnější průměr než vnitřní průměr komory 17, zejména když se umístění uzávěru nachází uvnitř komory 17 (obr. 3). Tím se dosáhne lepšího uzavření otvoru 18. Navíc to má tu výhodu, že píst 21 úplně vyprázdní komoru 17, když se jí protáhne.

Jak již bylo popsáno, jsou na obrázcích 5 a 6 zobrazeny formy provedení s dutým pístem 21, u kterých se složky 22 skládají v dutině 24 pístu, místo přímo v komoře 17. V takových formách provedení posunuje kanyla 15 píst 21 celou komorou 17 až se píst dostane do zásobníku 2 a obsah pístu 21 se rozpustí rozpouštědlem v zásobníku 2 nebo se suspenduje.

Taková varianta se může vytvořit tak, že píst úplně neprojde komorou 17, nýbrž jen tak daleko, aby se obsah mohl do zásobníku 2 nalít (nezobrazeno). V tomto případě se na vnější stěnu pístu 21 a/nebo vnitřní stěnu komory 17 připevní vodící kolejničky a/nebo aretace, které zabrání, aby se píst 21 zcela protlačil komorou 17 (nezobrazeno). V tomto případě může mít také boční stěna komory 17 otvor, který se pístem 21 těsně uzavře tak dlouho, dokud se píst 21 neodsune kanylou. Přitom je otvor vytvořen tak, že se jím pak hotová aerosolová formulace může pomocí kanyly odebírat. Píst 21, komora 17, kanyla 15 a vodící kolejničky a/nebo aretace se přitom vytvoří tak, že píst 21 nemůže blokovat kanylu 15, poté co se pomocí kanyly posunul na svou konečnou pozici. Případně způsobuje kanyla 15 pouze počáteční pohyb pístu 21 komorou 17 a následně padá píst 21 např. na základě tíhové síly nebo na základě dalšího mechanismu do aretace konečné pozice. Tím se zabrání, aby píst 21 blokoval kanylu 15.

Na obr. 7 je zobrazena další varianta s dutým pístem 21, který komoru 17 zcela vyplní. Píst 21 se svým otvorem nastrčí na zátkovitý výstupek vytvořený v nátrubku 7, který současně drží píst 21 v komoře 17 a těsně uzavírá otvor pístu 21. V této variantě je otvor pístu 21 vytvořen tak, že jen část boční stěny je otevřená. Naváděcí trubice 16 vede píst až k zavřené části boční stěny pístu 21, takže se kanyla 15 může nasadit na tomto místě, aby se píst 21 uvolnil pomocí výstupku 27 ze svého ukotvení a strčil do zásobníku 2. Píst 21 může také mít více otvorů, které jsou uzavřené příslušnými zátkovitými výstupky 27 (obr. 8).

V takových variantách se nemusí vnitřní otvor 19 nutně uzavírat dělicí přepážkou 20, ale mohlo by tomu tak být (nezobrazeno).

Obr. 9 ukazuje formu provedení uzávěru 3 zobrazené podobně jako na obr. 3, u které je komora 17 rozdělená dělicí přepážkou 25 na dvě části. Dělicí přepážka 25 se dá podobně jako dělicí přepážka 20 snadno otevřít nebo odstranit. Části slouží k oddělení příjmu dvou nebo více účinných látek nebo přísad. Analogicky se mohou také vytvořit více než dvě části (nezobrazeno).

Ve formě provedení, při kterém má komora 17 alespoň dvě části, může se v jedné z obou částí, např. v této části, která není uzavřena dělicí přepážkou 20 (horní část), skladovat farmakologicky přijatelné rozpouštědlo s velmi dobrou rozpouštěcí schopností pro účinnou látku. Takovým rozpouštědlem může být např. rozpouštědlo definované výše uvedeným způsobem nebo jiné rozpouštědlo známé ze stavu techniky, např. čistý ethanol.

V takové formě provedení se může píst 21 opatřit jedním nebo více trny nebo vruby. Ve dvou-stupňovém mechanismu se píst 21 nejprve zatlačí do komory tak daleko, že se otevře pouze dělicí přepážka 25 a rozpouštědlo teče z horní části do dolní části a rozpustí nebo suspenduje účinnou látku 22, která se zde nachází. Ve druhé kroku se pak píst 21 dále pohybuje, takže se otevře dělicí přepážka 20 a rozpuštěná nebo suspendovaná účinná látka nateče do zásobníku 2.

V tomto případě lze také místo pístu 21 vytvořit propíchnutelnou přepážku. Rozměr naváděcí trubice 16 a horní části je v tomto případě takový, aby mohla kanyla 15 propíchnout nebo protrhnout dělicí přepážku 25, takže rozpouštědlo teče do dolní části a rozpustí nebo suspenduje účinnou látku. Dělicí přepážka 20 je pak uzpůsobena nebo spojena s nátrubkem tak, že se rozpouštědlem zruší vazba dělicí přepážky 20 s nátrubkem 7, takže může právě popsaný roztok nebo suspenze účinné látky úplně natéct do zásobníku 2. Naposledy popsané varianty mají výhodu tehdy, když je účinná látka v komoře 17 pevnou látkou, která se nerozpouští nebo nesuspenduje dostatečně rychle v rozpouštědle stanoveném pro farmaceutickou formulaci.

Alternativně se může promíchání rozpouštědla v horní části se složkou nebo složkami 22 v dolní části provést také bezprostředně před vložením patrony do inhalátoru, např. při kterém uživatel tlačí uzávěr 3 proti zásobníku 2 a tím příslušnou vhodnou mechanikou provede první stupeň mechanismu. Takový mechanismus se může vytvořit nezávisle na počtu částí v komoře 17, tzn. případně, že je v komoře 17 vytvořená pouze jediná část.

Obr. 10 ukazuje formu provedení analogicky k obr. 3, u které je na uzávěru 3 místo přesné naváděcí trubice 16 pro kanylu 15 vytvořená široká naváděcí trubice 26. V této formě provedení je píst 21 upevněn na straně orientované směrem k hlavě uzávěru 3 prostřednictvím propíchnutelné membrány popř. elastického těsnění ve tvaru kroužku O 23. Také v tomto případě se může naváděcí trubice 26 na svém otevřeném konci na hlavě uzávěru 3 uzavřít původním uzávěrem nebo ochranou před nečistotami.

V jiných formách provedení se nevytvoří žádná naváděcí trubice 16 popř. žádná trubice 26. V těchto případech se na vrchní straně uzávěru 3 integruje přepážka popř. elastické těsnění ve tvaru kroužku O 23, pod kterým se bezprostředně nachází píst 21 nebo komora 17. Taková forma provedení není výkresově zobrazná, velmi se podobá formě provedení, které je zobrazené na obr. 10.

V doposud popsaných formách provedení na obr. 3 až 10 se komora 17, otvor 18, otvor 19 a píst 21 dimenzují tak, aby píst 21 pevně uzavíral otvor 18, ale aby se mohl tlakem kapiláry 15 plně pohybovat komorou 17 a otvorem 19. V případě forem provedení na obr. 3 až 6 a 9 a 10 se pohybem pístu 21 do komory 17 na základě síly vyvinuté kapilárou popř. kanylou 15 otevře dělicí přepážka 20, která se protrhne např. zvětšením tlaku uvnitř komory 17 a/nebo se propíchně jedním nebo více trny nebo vruby vytvořených na pístu. Otevřením dělicí přepážkou 20 natéká obsah komory 17 do zásobníku 2 s rozpouštědlem. Uspořádání prvků, které se účastní tohoto procesu je takové, že kanyla 15 nepřijde do styku s obsahem komory 17, jak před tak také po smíchání s obsahem zásobníku 2. Tím se zabrání ucpání kanyly 15.

Jiná forma provedení je zobrazená na obr. 11 a týká se uzávěru 3, u kterého je nátrubek 7 dále dutý a tím tvoří komorou 17. Naváděcí trubice 16 vede do hlavy uzávěru 3 komorou 17 až k pístu 21, který drží spodní boční stěna komory 17 a komora 17 a naváděcí trubice 16 jsou těsně uzavřené. Píst 21 uzavírá současně naváděcí trubici 16 proti komoře 17. V naváděcí trubici se nachází membrána 23. Píst 21 je vytvořen tak, že se může pomocí kanyly nebo kapiláry 15 vtlačit do zásobníku 2. Případně se může komora 17 dělit dělicími stěnami (nezobrazeno), které se vytvoří paralelně k podélné ose nátrubku, na různé části, které se všechny pístem 21 zapečetí (nezobrazeno). Na obr. 12 je zobrazen uzávěr s nátrubkem 7, kde je vytvořena naváděcí trubice 16 s propíchnutelnou přepážkou 23. Naváděcí trubice 16 dosahuje až k patě nátrubku 7, kde je nad místem protrnutí 29 zavěšena komora 17. V této formě provedení leží otvor 19 paralelně k podélné ose nátrubku 7 a je těsně uzavřen dělicí přepážkou 20. Dělicí přepážka 20 vyčnívá přes otvor 19 a je na místě 30 pevně spojená s nátrubkem 7. Prorazí-li kapilára 15 přepážku 23 a tlačí-li na komoru 17 nebo dalším tlakem kanyly 15 se pak dělicí přepážka 20 přes otvor 19 roztáhne tak, že dělicí přepážka 20 zůstane nadále spojená s nátrubkem 7, komora však sama padá do zásobníku 2.

Případně se mohou místa protrnutí 29 vytvořit jako snadno protrhnutelná fólie nebo lepicí páska, které spojují komoru 17 s nátrubkem 7 na straně, která leží proti dělicí přepážce 20.

Alternativně může být komora 17 spojena s nátrubkem 7 výlučně dělicí přepážkou 20. V tomto případě chybí místa protrnutí 29.

Když se má účinná látka aplikovat jako roztok a uchovává se v komoře 17 jako suspenze, mají přednost formy provedení podle obr. 3, 4, 9 a 10, zejména takové, u kterých je dělicí přepážka 20 vytvořená ve formě pečetní fólie s vrstvou hliníku. Tyto formy provedení mají tu výhodu, že se tlakem pístu 21 v komoře 17 vytvoří přetlak, který vede k tomu, že se dělicí přepážka 20 protrhne a suspenze tlakem vystoupí z komory 17 a rychle se rozpouští v rozpouštědle v zásobníku 2.

Zásobník a uzávěr se obecně zhotovují z tvarovatelné plastické hmoty. Obložení stěn zásobníku se zhotovuje tak, že při odběru kapaliny dostatečně povolí popř. se zbortí. Dělicí přepážka 20 se skládá obecně z tenké fólie z plastické hmoty. Výhodně obsahuje dělicí přepážka 20 tenkou hliníkovou fólii.

Patrona podle vynálezu s formulacemi farmaceutických prostředků pro inhalátor má mít dlouhou skladovatelnost. Proto se požaduje, aby rozpouštědlo ze zásobníku 3 nemohlo před upotřebením difundovat do komory 17, která obsahuje účinnou látku. Vedle dostatečné síly stěny komory se může navíc nanést na vnější stěny nebo vnitřní stěny komory 17 hliníková vrstva.

Patrona se výhodně dimenzuje tak, že se může použít v inhalátorem výše zveřejněných. Výhodná kapacita zásobníku 2 činí ca. 5 ml, komory 17 0,001 ml až 0,5 ml, výhodně 0,001 ml až 0,2 ml, zvláště výhodně 0,001 ml až 0,05, nejvýhodněji 0,001 ml až 0,03 ml.

Pro výrobu takového zásobníku stejně jako pro uzávěr existují pro odborníka vhodné plastické hmoty – například polystyren (PS), polykarbonát (PC), polymethylmetakrylát (PMMA), kopolymery akrylnitril–butadien–styrenu (ABS), polyethylentereftalát (PET) a jiné.

Je třeba zdůraznit, že nasazení patrony s komorou 17 do inhalátoru vyžaduje pro pacienty v podstatě stejnou manipulaci jako při nasazování obvyklé patrony.

Příklady pro koncentrát účinné látky podle vynálezu

V následujícím se uvádějí například jednotlivé formulace s údaji o koncentracích nebo množstvích. Příklady však představují pouze výběr z výše uvedených možných kombinací formulací.

Příklad 1

5 mg formoterolu (velikost částic: 5 µm) se dávkuje jako suspenze s 0,015 ml vody do komory 17. Kyselinu fumarovou se nastaví hodnota pH na 5,0. Koncentrace formoterolu činí 333 mg/ml.

V zásobníku 2 se předloží 4,5 ml roztoku voda/ethanol 1:1 (v/v). Roztok obsahuje 0,45 mg benzalkoniumchloridu a 2,25 mg Na-EDTA a je nastaven pomocí HCl na hodnotu pH 5,0. Po smíchání činí koncentrace formoterolu formulace pro aplikaci ca 1,1 mg/ml.

Příklad 2

5 mg formoterolu (velikost částic: 5 µm) se jako suspenze dávkuje s 0,015 ml 20 % hmotn. vodného roztoku NaCl do komory 17. Pomocí HCl se nastaví hodnota pH na 5,0.

V zásobníku 2 se předloží 4,5 ml roztoku voda/ethanol 1:1 (v/v). Roztok obsahuje 0,45 mg benzalkoniumchloridu a 2,25 mg Na-EDTA a je pomocí HCl nastaven na hodnotu pH 5,0.

Analogicky se připraví patроны s formoterolem jako účinnou látkou, u kterých je výhodný obsah formoterolu 100 a 400 mg/ml, zvláště výhodně 250 a 350 mg/ml.

Příklad 3

V zásobníku 2 se ve 4,5 ml vody jako rozpouštědla formuluje 0, % hmotn. tiotropiumbromidu, 0,01 % hmotn. benzalkoniumchloridu, 0,05 % hmotn. EDTA.

Kyselinou chlorovodíkovou se nastaví hodnota pH na 3,0.

V komoře 17 se nachází 10 mg těžká tableta sestávající z 0,5 mg pufrové látky $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$ a 9,5 mg NaCl.

Při nasazení patроны do inhalátoru se pufrová látka komory 17 smíchá s roztokem v zásobníku 2 a tím se nastaví hodnota pH na 3,5.

Analogicky se připravují patроны s tiotropiumbromidem jako účinnou látkou, u kterých je obsah tiotropiumbromidu mezi 0,002 a 0,4 % hmotn., zvláště výhodně mezi 0,0005 a 0,2 % hmotn. Hodnota pH roztoku v zásobníku 2, před smícháním s pufrem v komoře 17, je v těchto případech výhodná pod 4,0, zvláště výhodná mezi 2,0 a 3,0 a nejvýhodnější mezi 2,5 a 3,0.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Zařízení složené z uzávěru (3) a zásobníku (2) ve formě patроны pro oddělené skladování účinné látky a farmakologicky přijatelné kapaliny, přičemž má uzávěr (3) nátrubek (7), který během nasunutí uzávěru (3) na hrdlo zásobníku (2) vytlačí část obsahu zásobníku, v tomto nátrubku (7) je vytvořena naváděcí trubice (16) pro protáhnutí kapiláry nebo kanyly (15) uzávěrem (3), která vede až ke komoře (17), která je pevně spojená s nátrubkem (7) nebo je do něho integrovaná a obsahuje alespoň jeden otvor, **vyznačující se tím**, že je komora (17) pevně uzavřená pohyblivým pístem (21) a naváděcí trubice (16) vede až k pístu (21).

2. Zařízení podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že se v uzávěru mezi pístem (21) a vnějším okolím nachází prorazitelná přepážka (23).

3. Zařízení podle některého z předcházejících nároků 1 a 2, **vyznačující se tím**, že je v naváděcí trubici (16) vytvořena prorazitelná přepážka (23) nebo elastické těsnění ve tvaru O-kroužku.
- 5 4. Zařízení podle některého z předcházejících nároků 1 až 3, **vyznačující se tím**, že komora obsahuje ještě další otvor, který je těsně uzavřen prorazitelnou, odtrhnutelnou nebo pohyblivou dělicí přepážkou (20).
- 10 5. Zařízení podle nároku 4, **vyznačující se tím**, že je dělicí přepážka (20) vytvořena jako těsnicí fólie.
- 15 6. Zařízení podle některého z předcházejících nároků 1 až 5, **vyznačující se tím**, že komora (17) obsahuje dvě nebo více částí, které jsou uspořádané nad sebou a jsou vzájemně těsně uzavřené prorazitelnou, roztržitelnou nebo pohyblivou dělicí přepážkou (25).
7. Zařízení podle některého z předcházejících nároků 1 až 6, **vyznačující se tím**, že píst (21) má tvar válce s poměrem délky k průměru 1,2 až 2,0.
- 20 8. Zařízení podle některého z předcházejících nároků 1 až 7, **vyznačující se tím**, že strana pístu (21) orientovaná směrem ke komoře (17) je zešíkmená, vybíhá do špičky a/nebo na straně, která je orientovaná směrem ke komoře (17), má jeden nebo více trnů nebo jeden nebo více vrubů.
- 25 9. Zařízení podle některého z předcházejících nároků 1 až 8, **vyznačující se tím**, že komora (17) je vyplněná přesným pístem (21), který obsahuje dutinu (24), která má na jedné straně otvor.
- 30 10. Zařízení podle některého z předcházejících nároků 1 až 9, **vyznačující se tím**, že otvor dutiny (24) je zapečetěn dělicí přepážkou (20) nebo boční stěnou komory (17).
11. Zařízení podle nároku 10, **vyznačující se tím**, že je dutina (24) dělicími stěnami rozdělena na dvě nebo více vzájemně těsně oddělených částí a že každá část je zapečetěna dělicí přepážkou (20) nebo boční stěnou komory (17).
- 35 12. Zařízení podle některého z předcházejících nároků 1 až 11, **vyznačující se tím**, že je v pístu (21) vytvořeno vyhloubení (28), které je orientováno svým otvorem směrem k hlavě uzávěru (3).
- 40 13. Zařízení podle některého z předcházejících nároků 1 až 12, **vyznačující se tím**, že píst (21) a/nebo stěna komory (17) je potažena farmakologicky přijatelným mazivem, výhodně kyselinou olejovou, lecitinem nebo esterem sorbitanu, jako např. sorbitanoleátem.
- 45 14. Zařízení podle některého z předcházejících nároků 1, 2, 3, 7, 8, 9, 10, 11, 12 nebo 13, **vyznačující se tím**, že komora (17) obsahuje pouze jeden otvor (19) na spodním konci nátrubku (7), který je těsně uzavřen pístem (21), a že naváděcí trubice (16) pro kapiláry nebo kanyly vede komorou (17) až k pístu (21).
- 50 15. Zařízení podle nároku 14, **vyznačující se tím**, že je komora rozdělena na více částí tak, že se všechny části uzavrou pístem (21).
16. Zařízení podle některého z nároků 9, 10, 11, 12, 13, 14 nebo 15, **vyznačující se tím**, že je píst (21) s dutinou (24) nad jedním nebo více otvory pístu (21) upevněn jedním nebo více zátkovitými výstupky (27), vytvořenými na nátrubku (7).

17. Zařízení podle některého z předcházejících nároků 1 až 16, **vyznačující se tím**, že je píst (21) až o 5 % širší než otvor, který uzavírá.

18. Zařízení podle některého z předcházejících nároků 1 až 17, **vyznačující se tím**, že komora (17) obsahuje koncentrát farmaceutického prostředku, výhodně suspenzi nebo roztok, zvláště výhodně suspenzi, ve farmakologicky přijatelné kapalině bez hnacího prostředku, výhodně ve vodě, vodném roztoku s farmakologicky přijatelnou solí, v ethanolu nebo v jejich směsi, s jednou nebo více účinnými látkami, přičemž jsou účinné látky vhodné zejména pro inhalační terapii.

19. Zařízení podle nároku 18, **vyznačující se tím**, že je účinná látka zvolená ze skupiny betamimetik, anticholinergik, antialergik, antagonistů leukotrienů a/nebo steroidů.

20. Zařízení podle nároku 18 nebo 19, **vyznačující se tím**, že je účinnou látkou formoterol, tiotropium a/nebo salbutamol a/nebo jejich sůl.

21. Zařízení podle některého z předcházejících nároků 18 až 20, **vyznačující se tím**, že je koncentrace účinné látky mezi 75 a 1000 mg/ml, zejména výhodně mezi 75 a 500 mg/ml, nejvýhodněji mezi 100 a 400 mg/ml.

22. Zařízení podle nároku 20 nebo 21, **vyznačující se tím**, že komora (17) obsahuje suspenzi formoterolu o koncentraci mezi 75 a 500 mg/ml, výhodně mezi 100 a 400 mg/ml, zejména výhodně mezi 250 a 350 mg/ml.

23. Zařízení podle některého z nároků 1 až 22, **vyznačující se tím**, že koncentrát účinné látky v komoře (17) obsahuje kyselinu, konzervační prostředek a/nebo komplexotvornou látku.

24. Zařízení podle některého z předcházejících nároků 1 až 23, **vyznačující se tím**, že zásobník (2) obsahuje farmakologicky přijatelnou kapalinu bez hnacího prostředku, výhodně vodu, vodný roztok soli, ethanol nebo jejich směs, která případně obsahuje kyselinu, komplexotvornou látku, konzervační prostředek, povrchově aktivní prostředek a/nebo pufrovou látku.

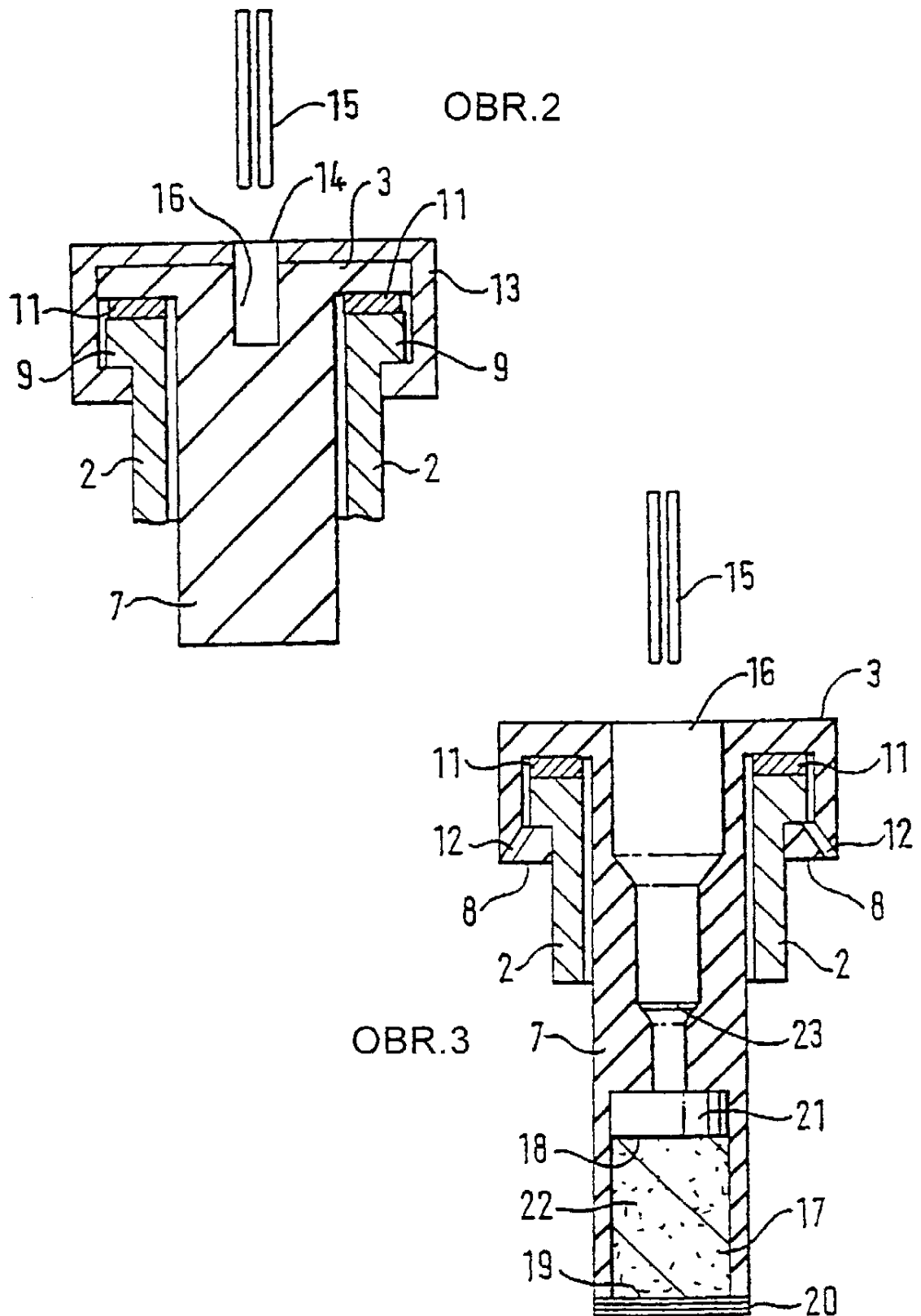
25. Zařízení podle nároku 24, **vyznačující se tím**, že rozpouštědlo nebo suspenzní prostředek obsahuje jednu nebo více léčivých látek, které jsou zvolené výhodně ze skupiny betamimetik, anticholinergik, antialergik, antagonistů leukotrienů a/nebo steroidů.

26. Zařízení podle některého z nároků 24 nebo 25, **vyznačující se tím**, že komora (17) obsahuje pufrovou látku, výhodně dihydrogenfosforečnan sodný nebo draselný a/nebo hydrogenfosforečnan sodný nebo draselný a/nebo jejich směsi.

27. Zařízení podle některého z nároků 18 až 26, **vyznačující se tím**, že zásobník obsahuje roztok tiotropiumbromidu s podílem mezi 0,002 a 0,4 % hmotn., výhodně mezi 0,0005 a 0,2 % hmotn., zvláště výhodně 0,1 % hmotn., který má hodnotu pI 2,0 až 4,0, výhodně 2,0 až 3,0 a zejména výhodně 2,8.

28. Zařízení podle některého z předcházejících nároků 1 až 27, **vyznačující se tím**, že uzávěr (3) společně se zásobníkem (2) tvoří patronu pro rozprašovač.

29. Použití zařízení podle některého z nároků 1 až 28 jako kontejneru pro kapalné lékové formy farmaceutických prostředků v inhalátorech pro tvorbu aerosolů vhodných pro lékařskou terapii, zejména pro inhalační terapii.



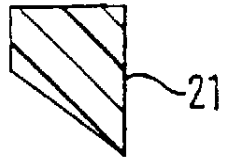
OBR.4a



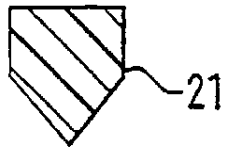
OBR.4b



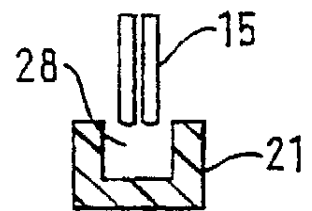
OBR.4c



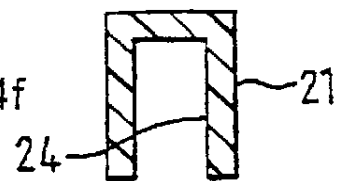
OBR.4d



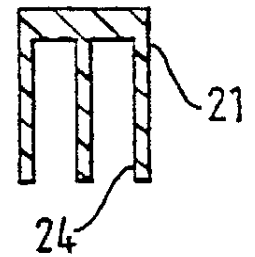
OBR.4e

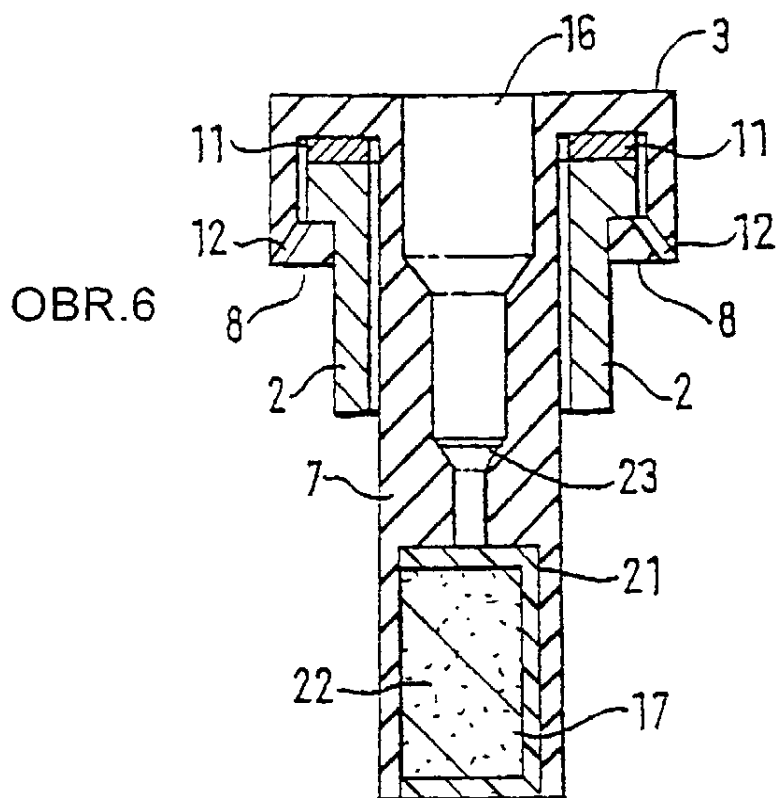
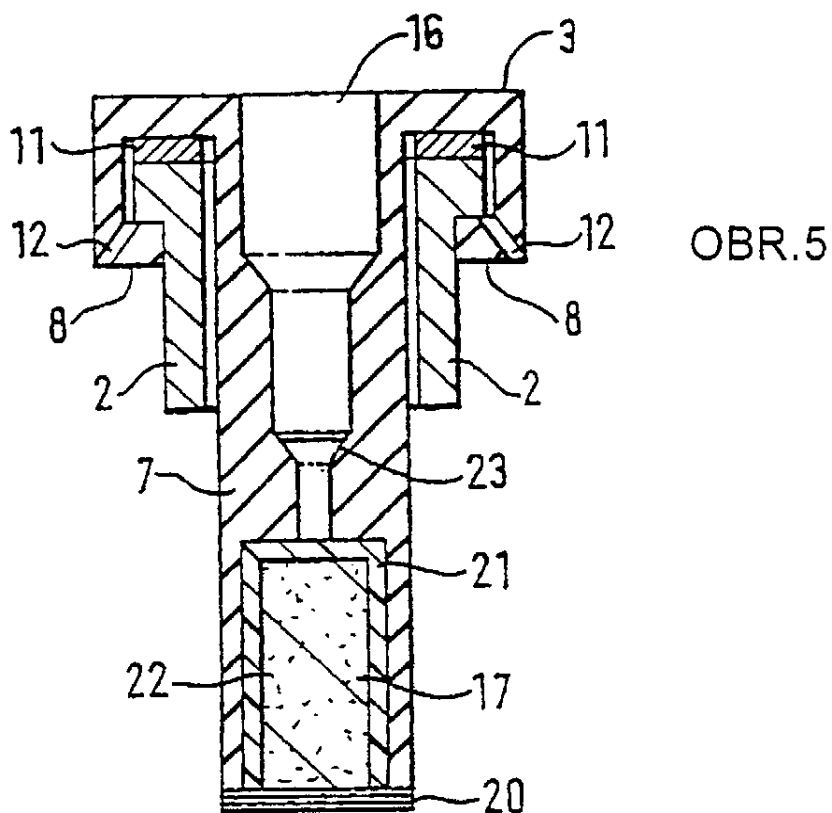


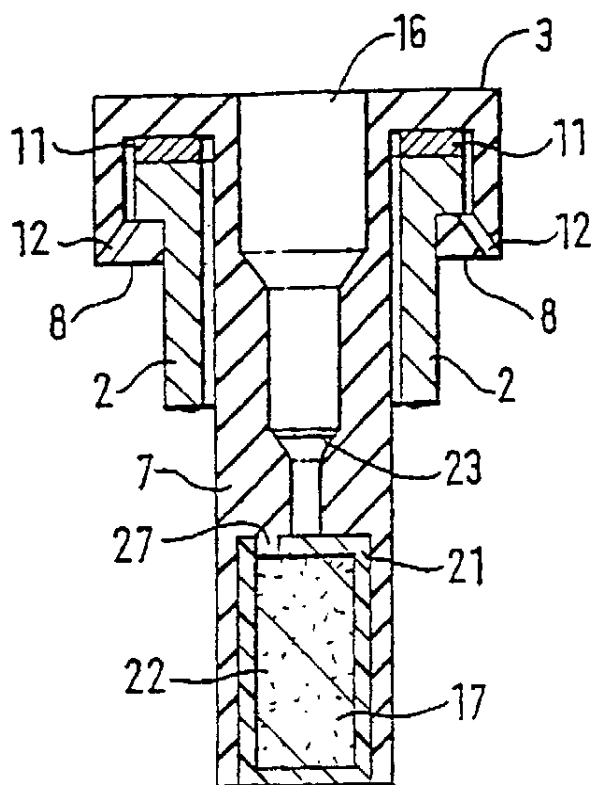
OBR.4f



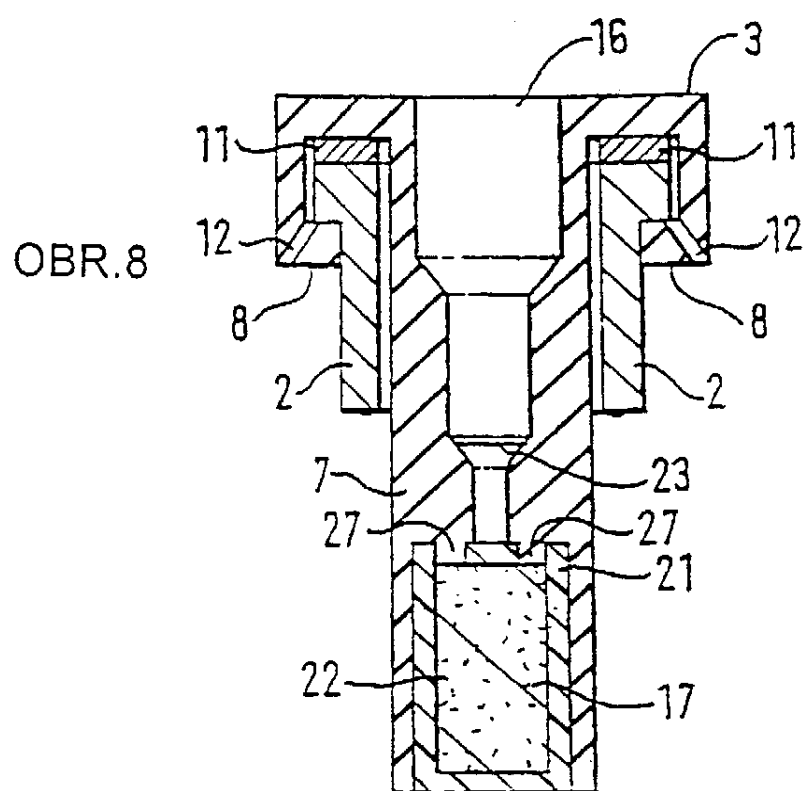
OBR.4g



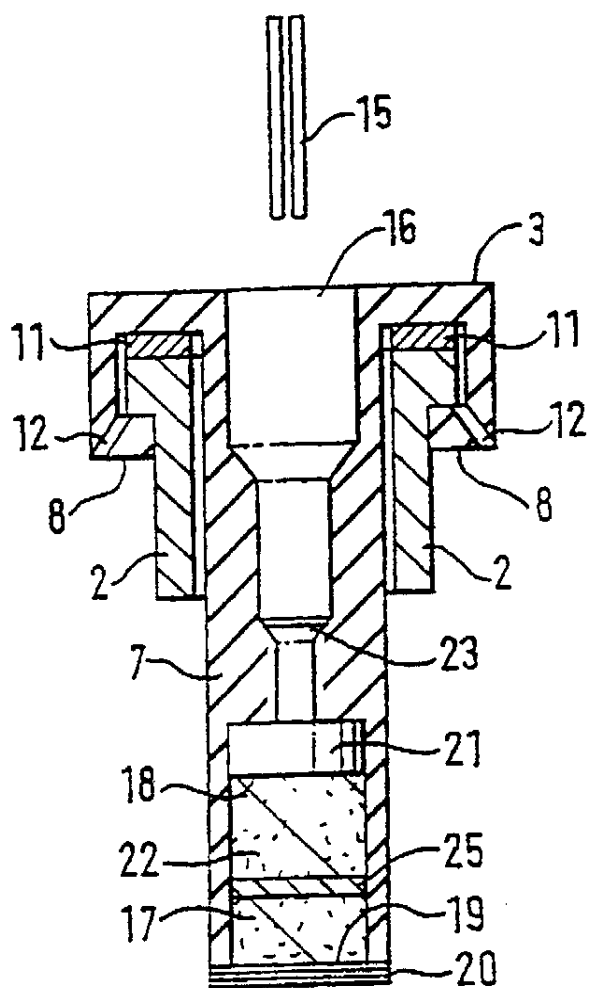




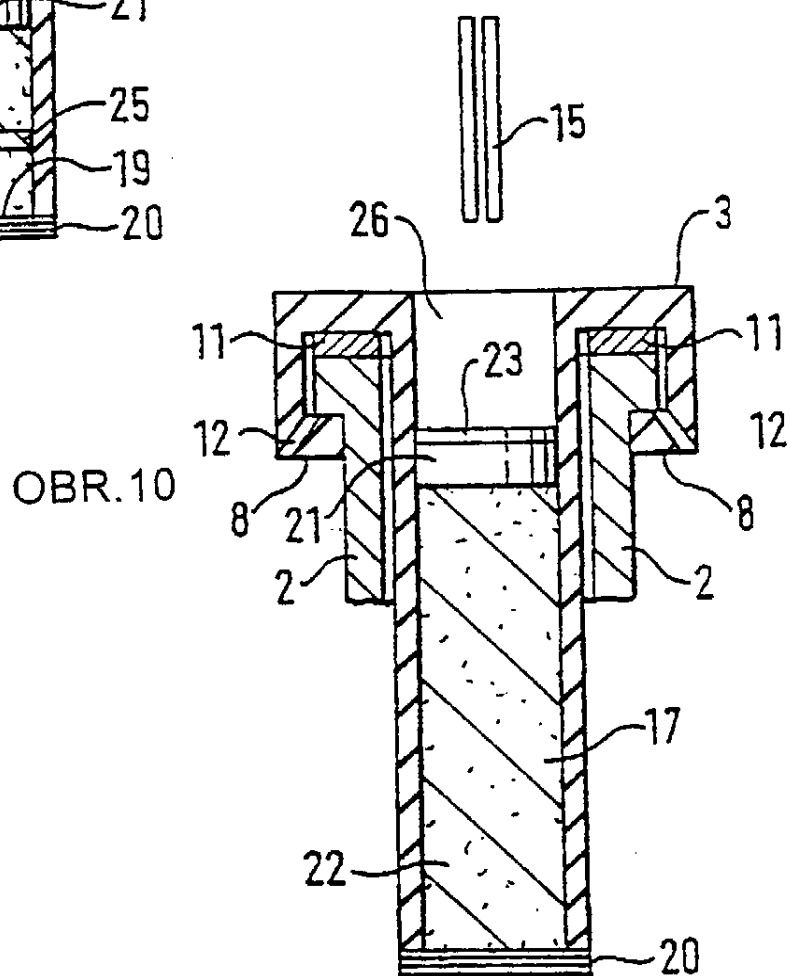
OBR.7



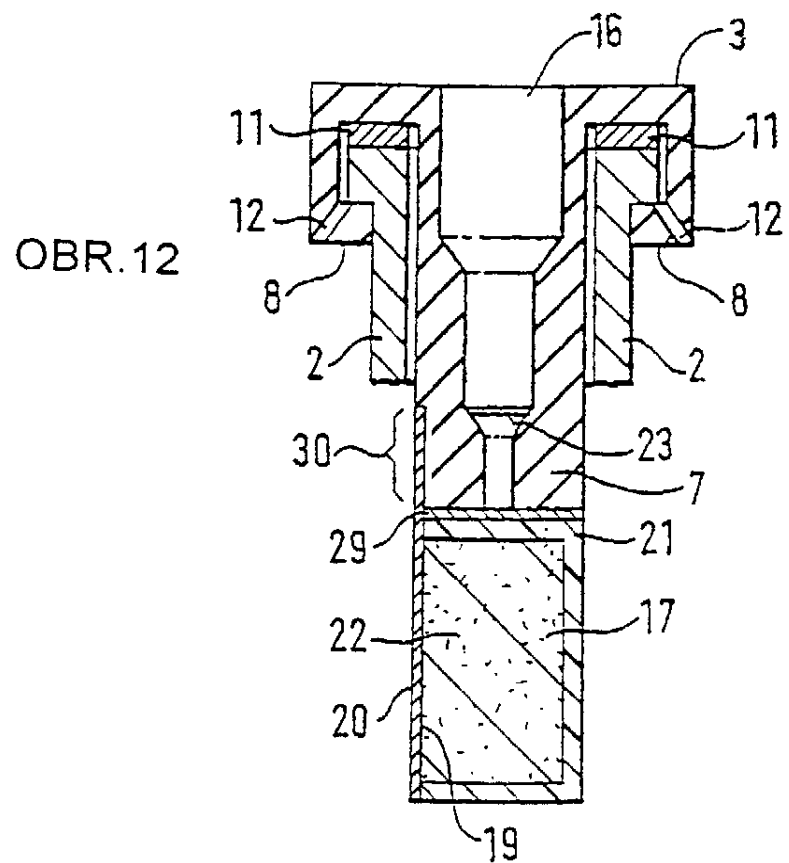
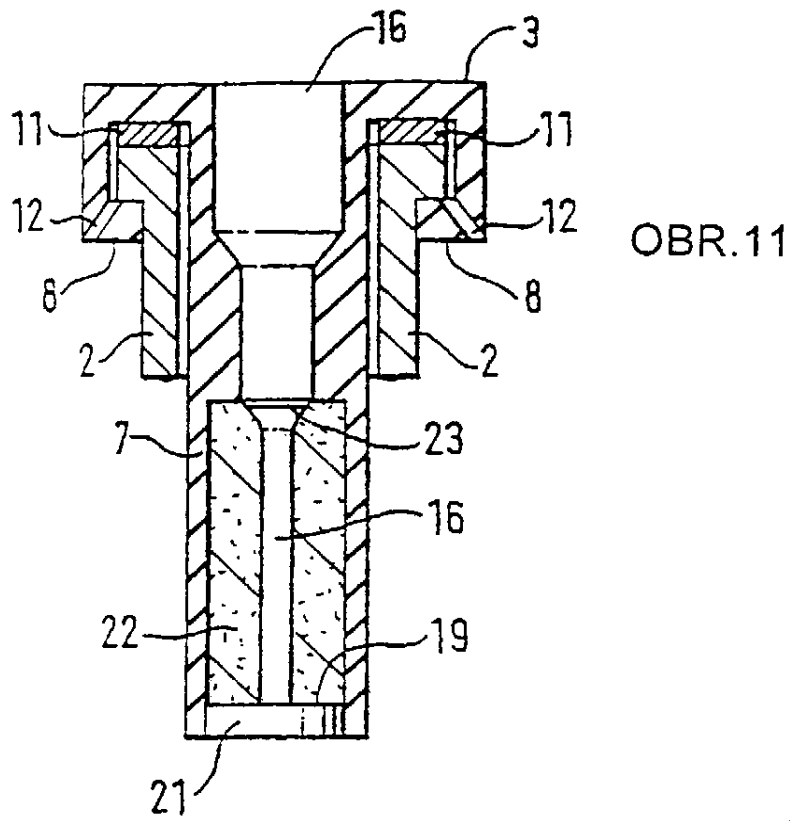
OBR.8



OBR.9



OBR.10



Konec dokumentu