

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

(19) BG

(11) **61862 B1**
6(51) A 61 K 31/57
A 61 K 9/12



ОПИСАНИЕ КЪМ ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Регистров № 98897
(22) Заявено на 08.07.94
(24) Начало на действие
на патента от: 02.02.94

Приоритетни данни

(31) 9202519 (32) 06.02.92 (33) GB

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 2 на 28.02.95
(45) Отпечатано на 30.11.98
(46) Публикувано в бюлетин № 8
на 31.08.98
(56) Информационни източници:
GB 1047519; GB 2107715; GB 1429184
DE 3018550; EP 0039369; EP 0172672
WO86/03750; GB 2076422

(62) Разделена заявка от рег. №

(73) Патентоприитежател(и):
GLAXO GROUP LIMITED
GREENFORD, MIDDLESEX (GB)

(72) Изобретател(и):
Philip John Neale
Anthony James Taylor
Ware, Hertfordshire (GB)

(74) Представител по индустриална
собственост:
Румяна Стефанова Слабова, 1124
София, ул. "Леонардо да Винчи" 3

(86) № и дата на PCT заявка:
PCT/EP93/00223, 02.02.93

(87) № и дата на PCT публикация:
WO93/15741, 19.08.93

(54) ЛЕКАРСТВЕНИ СРЕДСТВА

(57) Изобретението се отнася до аерозолни форми за приложение на лекарствени средства чрез инхалация и по-специално до фармацевтична аерозолна форма за приложение, съдържаща: а) беклометазон дипропионат монохидрат като размерът на частиците на по същество цялото количество монохидрат е по-малко от 20 микрона, б) най-малко 0,015 % от теглото на формата вода, освен кристализационната вода свързана с монохидрата и в) флуоровъглерод или съдържащ водород хлорофлуоровъглерод като пропелант. Изобретението се отнася и до метод за лечение на респираторни заболявания, който се състои в прилагане чрез инхалация на ефективно количество от фармацевтична аерозолна форма за приложение както е дефинирана и описана.

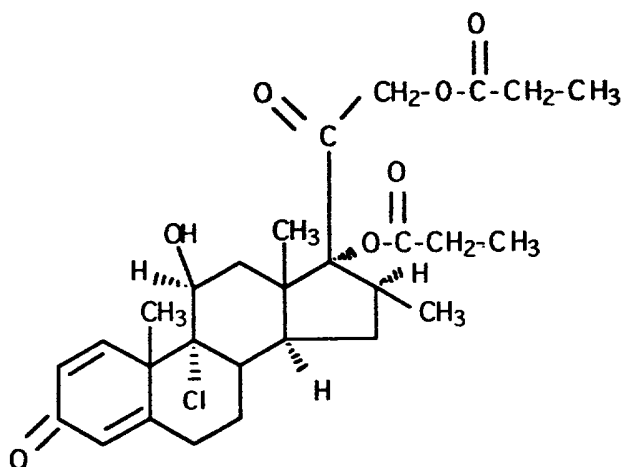
20 претенции

BG 61862 B1

(54) ЛЕКАРСТВЕНИ СРЕДСТВА

Настоящото изобретение се отнася до фармацевтични състави, съдържащи беклометазонов естер и до подобрения в тях. По-специално изобретението се отнася до нови аерозолни форми за прилагане на беклометазон дипропионат чрез инхалация.

Беклометазон дипропионатът е 9 α -хлоро-16 β -метил-1,4-прегнадиен-11 β ,17 α ,21-триол-3,20-дион 17 α ,21-дипропионат и може да се представи с формула 1.



(1)

Известно е, че кортикостеронът с формула I притежава изкарана противвъспалителна активност и е описан в GB 1047519. При лечение на астматични състояния е установено, че е ефективен, когато съединението се прилага под форма на сухи прахове или аерозоли, съдържащи малки частици от **лекарственото** средство, обикновено получени чрез микро-
низиране. Известно е, обаче, че частиците, съдържащи безводен беклометазон дипропионат, се увеличават при съхранение, което се дължи на формирането на солвати до степен, **когато частиците** на лекарственото средство стават много големи за проникване в бронхиалната система.

Предложени са редица решения на проблема. При съставите под форма на сухи прахове, съдържащи беклометазон дипропионат, е предложено преодоляване на проблема чрез използване на беклометазон дипропионат под форма на неговия монохидрат (GB 2107715). При аерозолните препарати е предложено използването на микронизирани солвати на беклометазон дипропионат, например хлорофлуоровъглеродни солвати (GB 1429184), етилацетатен солват (DE-3018550), C₅₋₈ алканови солвати (EP-0039369), диизопропилетерен солват (EP-0172672) и C₁₋₅ алкохолни солвати (WO 86/03750). В GB 2076422 е описан метод за получаване на хлорофлуоровъглеродни аерозоли, при който има нискотемпературен (5 до -40°C) етап, което също спомага за увеличаване кристалния растеж.

Известно е, че присъствието на вода в обичайните аерозолни форми за приложение е свързано с редица потенциални проблеми, а е прието, че тези препарати трябва да се поддържат по същество свободни от вода. Абсолютното изключване на атмосферната влага както при приготвянето, така и при съх-

ранението на такива форми за приложение увеличава трудностите при получаването на съществителни аерозоли, съдържащи лекарственото средство и увеличават общата цена на крайния продукт.

Сега е намерено, че някои нови аерозолни форми за приложение, съдържащи беклометазон дипропионат и вода, са неочаквано стабилни.

Съгласно изобретението е създадена аерозолна форма за приложение, съдържаща :

а) беклометазон дипропионат монохидрат, като частиците на по същество цялото количество **монохидрат са** :
по-малки от 20 микрона;

б) най-малко 0,015 % от теглото на формата вода, освен кристализационната вода, свързана с монохидрата, и

в) флуоровъглерод или съдържащ водород хлорофлуоровъглерод като пропелант.

Беклометазон дипропионат монохидратът може да се получи по известни на специалистите методи, например както е описано в GB 2107715. Размерът на частиците на кристалния монохидрат може да се намали, като се използват обичайни методи, например чрез микронизиране, а методът трябва да бъде такъв, че да позволява инхалиране на по същество цялото количество лекарствено средство в белите дробове след прилагане на аерозолната форма. Така желателно е размерът на частиците да бъде от порядъка на 1 до 10 микрона, например 1 до 5 микрона.

Крайната аерозолна форма за приложение е желателно да съдържа 0,005-10 тегловни %, за предпочитане 0,005-5 тегловни %, по-специално 0,01-1,0 тегловни % беклометазон дипропио-

нат монохидрат спрямо общото тегло на формата за приложение.

Аерозолната форма за приложение съгласно изобретението съдържа най-малко 0,015 % (напр. 0,015 до 0,1%) от теглото на формата вода (като се изключи кристализационната вода свързана с беклометазон дипропионат монохидрата), за предпочитане най-малко 0,02 тегловни %, напр. 0,025 тегловни % или повече добавена вода. Изненадващо, аерозолните форми за приложение с микронизиран беклометазон дипропионат монохидрат и флуоровъглерод или съдържащ водород хлорофлуоровъглерод като пропелант, приготвени по същество без вода, напр. с по-малко от 0,005 тегловни %, показват нарастване на кристалите при съхранение и са неприемливи. Предпочитаните форми за приложение съгласно изобретението съдържат най-малко 0,026 тегловни %, например 0,026 до 0,08 тегловни % вода, освен кристализационната вода, свързана с беклометазон дипропионат монохидрата.

Все пак, ясно е, че водоразтворимостта на отделните флуоровъглерод и **водородсъдържащ** хлорофлуоровъглерод, използвани като пропеланти, не е еднаква и съобразно това минималното количество вода, което се изисква, за да се стабилизира аерозолната форма за приложение съгласно изобретението ще зависи от специфичния пропелант, който се използва. Така например, аерозолните форми за приложение, съдържащи беклометазон дипропионат монохидрат и 1,1,1,2-тетрафлуоретан като пропелант, за предпочитане съдържат поне 0,026 тегловни %, например 0,03 до 0,08 тегловни % добавена вода. Аерозолни форми за приложение, съдържащи беклометазон дипропионат монохидрат и 1,1,1,2,3,3,5-хептафлуоро-норм.пропан като пропелант, съдържат най-малко 0,015 тегловни %, напр. 0,02 до 0,05 тег-

ловни % добавена вода.

Като пропеланти съгласно изобретението може да се използва който и да е флуоровъглерод или съдържащ водород хлорофлуоровъглерод или техни смеси, притежаващи достатъчно налягане от пари, за да ги направи ефективни като пропеланти. За предпочитане пропелантът не трябва да бъде разтворител за беклометазон дипропионат монохидрата. Подходящи пропеланти са напр. C_{1-4} съдържащи водород хлорофлуоровъглероди като CH_2ClF , $CClF_2CHClF$, CHF_2CClF_2 , CF_3CHClF , $CHClFCHF_2$, CF_3CH_2Cl и $CClF_2CH_3$, C_{1-4} съдържащи водород флуоровъглероди като CHF_2CHF_2 , CF_3CH_2F , CHF_2CH_3 и $CF_3CHF_2CF_3$ и перфлуоровъглероди като CF_3CF_3 и $CF_3CF_2CF_3$.

Когато се използват смеси от флуоровъглероди или съдържащи водород хлорофлуоровъглероди, те могат да бъдат смеси от гореситираните съединения или смеси, за предпочитане бинерни смеси, с други флуоровъглероди или съдържащи водород хлорофлуоровъглероди, напр. $CHClF_2$, CH_2F_2 и CF_3CH_3 . За предпочитане е да се използва един флуоровъглерод или съдържащ водород хлорофлуоровъглерод като пропелант. Особено предпочитани пропеланти са C_{1-4} съдържащ водород флуоровъглероди като 1,1,1,2-тетрафлуороетан (CF_3CH_2F) и 1,1,1,2,3,3,3-хептафлуоро-норм.пропан ($CF_3CH_2CF_3$).

Желателно е формата за приложение съгласно изобретението да не съдържа компоненти, които могат да предизвикат разпадане на озона в стратосферата. Особено е желателно формите за приложение по същество да не съдържат хлорофлуоровъглероди, по-специално несъдържащи водород хлорофлуоровъглероди като CCl_3F , CCl_2F_2 и CF_3CCl_3 . Както е използван тук изразът "по същество да не съдържат" означава

по-малко от 1 тегловен % спрямо флуоровъглерода или съдържащи водород халогенфлуоровъглерод използвани като пропеланти, по-специално по-малко от 0,5 %, напр. 0,1 % или по-малко.

В даден случай пропелантът може да съдържа добавка с по-висока полярност и/или по-висока точка на кипене, отколкото пропелантът. Полярните добавки, които могат да се използват са (напр. C_{2-6}) алифатни алкохоли и полиоли като етанол, изопропанол и пропиленгликол, за предпочитане етанол. Най-общо, само малки количества полярна добавка (напр. 0,05-3,0 тегловни %) могат да се използват, за да се подобри стабилността на дисперсията - използване на количества повече от 5 тегловни % може да доведе до разтваряне на лекарственото средство. Формите за приложение съгласно настоящото изобретение могат да съдържат за предпочитане по-малко от 1 тегловен %, напр. около 0,1 тегловен % от полярната добавка. Все пак, формите за приложение съгласно изобретението за предпочитане по същество не съдържат полярни добавки, по-специално етанол. Подходящи летливи добавки са наситени въглеводороди като пропан, норм.бутан, изобутан, пентан и изопентан и алкилови етери като диметиллов етер. Най-общо, до 50 тегловни % от пропеланта може да бъде летливата добавка, напр. 1 до 30 тегловни % летлив наситен C_{1-6} въглеводород.

В даден случай, аерозолните форми за приложение съгласно изобретението могат да съдържат още едно или повече повърхностноактивни вещества. Повърхностноактивните вещества трябва да бъдат физиологично допустими за приемане чрез инхалация. В тази категория се включват повърхностноактивни вещества като олеинова киселина, сорбитантриолеат (Span®85), сорбитанмоноолеат, сорбитанмонолаурат, полиокси-

етилен(20)сорбитанмонолаурат, полиоксиетилен(20)сорбитан-
монолеат, природен лецитин, олеилполиоксиетилен(20)етер,
лаурилполиоксиетилен(4)етер, стеарилполиоксиетилен(2)етер,
лаурилполиоксиетилен(4)етер, блок-кополимери на оксиетилена или
оксипропилена, синтетичен лецитин, диетиленгликол диолеат,
тетрахидрофурфурилолеат, етилолеат, изопропилмиристат,
глицерилмонолеат, глицерилмоностеарат, глицерилмонори-
цинолеат, цетилов алкохол, стеарилов алкохол, полиетиленгли-
кол 400, цетилпиридиниев хлорид, бензалкониев хлорид, масли-
нено масло, глицерилмонолаурат, царевично масло, масло от
семена на памук и слънчогледово масло.

Ако се желае повърхностноактивното вещество може да
се включи в аерозолната форма във вид на повърхностно покри-
тие върху частиците на беклометазон дипропионат монохидрата.
В този случай, използването на по същество нейонно повърх-
ностноактивно вещество, което има умерена растворимост в по
същество неполярни разтворители често е изгодно, тъй като това
улеснява покриването на частиците на лекарственото средство,
като се използват разтвори на повърхностноактивни вещества в
неполярни разтворители, в които лекарственото средство има
ограничена или минимална растворимост.

Така съгласно друг аспект на изобретението, аерозолни-
те форми за приложение могат да се приготвят чрез суспендира-
не на микронизиран беклометазон дипропионат монохидрат с
разтвор на повърхностноактивно вещество като лецитин в по
същество неполярен разтворител (напр. нисш алкан като изопен-
тан или хлорфлуоровъглерод като трихлорфлуорометан), в да-
ден случай хомогенизиране на суспензията (напр. чрез ултра-
звук), отстраняване на разтворителя и ако е необходимо едно-

временно или/или след това разрушаване на получената в резултат твърда утайка и диспергиране на така полученото покритие с повърхностноактивно вещество лекарственото средство в избрания пропелант в подходящ аерозолен контейнер, напр. с помощта на ултразвук. Може да се предпочете прибавянето на съразтворителя, след като са смесени покритият солват и пропелантът, с оглед да се намали до минимум солубилизиращият ефект на съразтворителя и по такъв начин да се увеличи стабилността на дисперсията.

Количеството на използваното повърхностноактивно вещество за покриване на частиците на лекарственото средство е желателно да бъде от порядъка 0,1 до 10 тегловни %, за предпочитане 1 до 10 тегловни % спрямо лекарственото средство. Когато повърхностноактивното вещество се намира като повърхностно покритие, количеството му може да бъде избрано изгодно така, че да се образува по същество мономолекулярно покритие с повърхностноактивното вещество.

Все пак, за предпочитане е формите за приложение съгласно изобретението по същество да не съдържат повърхностноактивни вещества. Особено предпочитано изпълнение съгласно изобретението е фармацевтична аерозолна форма за приложение състояща се по същество от беклометазон дипропионат монохидрат, най-малко 0,015 тегловни % вода и един или повече флуоровъглерод или съдържащ водород хлорофлуоровъглерод като пропелант.

Ясно е, че аерозолните форми за приложение съгласно изобретението могат, ако се желае, да съдържат една или повече допълнителни активни съставки. Аерозолните състави, съдържащи две активни съставки (в обичайна система пропелант),

са известни напр. за лечение на респираторни заболявания като астма. Съобразно това, съгласно настоящето изобретение са създадени аерозолни форми за приложение, които съдържат едно или повече допълнителни оситнени на частици лекарствени средства. Допълнителните лекарствени средства могат да се изберат от всички други подходящи лекарства за инхалационна терапия и които могат да бъдат представени във форма, която е по същество напълно неразтворима в избрания пропелант. Така подходящи лекарствени средства могат да се изберат например от аналгетиците като кодеин, дихидроморфин, **ерготамин**, фентанил или морфин, препарати против стенокардия като дилтиазем, антиалергични средства като хромогликат, кетотифен или недокромил, средства против инфекции като цефалоспорици, пеницилици, стрептомицин, сулфонамиди, тетрациклици и пентамидин, антихистамини като метапирилен, противовъзпалителни средства като флутиказон, флунизолид, будезонид, типредан или триамцинолон ацетонид, средства против кашлица като носкапин, бронходилататори като салметерол, сулбутамол, ефедрин, адреналин, фенотерол, формотерол, изспреналин, метапротеренол, фенилефрин, фенилпропаноламин, пирбутерол, репротерол, римитерол, тербуталин, изсетарин, тулобутерол, орципреналин или (-)-4-амино-3,5-дихлоро- α -[[[6-[2-(2-пиридинил)етокси]хексил]амино]метил]бензенметанол, диуретици като амилерид, антихолинергични средства като ипратропиум, атропин или окситропиум, хормони като кортизон, хидрокортизон или преднизолон, ксантици като аминофилин, холинтеофилинат, лизинтеофилинат или теофилин и терапевтични протеини и пептиди, напр. инсулин или глюкагон. За специалистите е ясно, че където е подходящо, лекарствени средства могат да се

използват под формата на соли (напр. като соли на алкален метатал или аминотал или присъединителни с киселинна соли), или естери (напр. алкилови естери), или като солвати (напр. хидрати), за да се оптимизира активността и/или да се сведе до минимум разтворимостта на лекарственото средство в пропеланта.

Особено предпочитаните аерозолни форми за приложение съдържат салбутамол (напр. като свободна база или сулфатна сол) или салметерол (напр. като ксинафоатна сол) в комбинация с беклометазон дипропионат монохидрат. Комбинациите на салметерол ксинафоат и беклометазон дипропионат монохидрат се предпочитат.

Формите за приложение съгласно изобретението могат да се приготвят чрез диспергиране на лекарственото средство и добавената вода в избрания пропелант в подходящ контейнер, напр. с помощта на ултразвук.

Формите за приложение съгласно изобретението образуват слабофлокулиращи суспензии при съхранение, но изненадващо за тези суспензии е установено, че лесно се редиспергират при внимателно разбъркване, като се осигуряват суспензии с превъзходни характеристики на освобождаване, подходящи за използване в инхалатори под налягане, дори при продължително съхранение. Свеждането до минимум и за предпочитане избягването на употребата на ексцепienti при приготвяне на формите, като напр. повърхностноактивни вещества, съразтворители и пр. при аерозолните форми за приложение съгласно изобретението също е изгодно, тъй като формите за приложение могат да бъдат по същество без вкус и мирис, по-малко дразнещи и по-малко токсични, отколкото обичайните форми за приложение.

Химическата и физическата стабилност и фармацевтичната приемливост на аерозолните форми за приложение съгласно изобретението могат да бъдат определени по техники, добре познати на специалистите. Така например, химическата стабилност може да бъде определена чрез високоефективна течна хроматография, напр. след продължително съхранение на продукта. Данните за физическата стабилност могат да се получат по други обичайни аналитични методи, като например изпитване за изтичане, измерване на количеството, пропуснато от клапана (средно тегло на изхвърленото количество при задействуване), чрез измерване на възпроизводимостта на дозата (активна съставка при задействуване) и анализ на разпределението на спрея.

Разпределението на размерите на частиците на аерозолните форми за приложение съгласно изобретението е особено впечатляващо и може да бъде измерено чрез обичайни техники, например чрез аналитичния метод каскадно изтласкване или посредством "двойно изтласкване". Както е посочен тук за справка методът "двойно изтласкване" означава "Определяне на отлагането на излъчената доза от инхалатори под налягане като се използва апаратът А", както е дефинирано в Британска фармакопея 1988, с. А204-207, допълнение XVIIIС. Такава техника позволява да се пресметне "вдишваната фракция" от аерозолната форма за приложение. Както е използвана тук "вдишвана фракция" означава количеството активна съставка, събрано в долната камера за изтласкване при задействуване, изразено като процент от общото количество активна съставка, освободена при задействане, като се използва методът на двойно изтласкване, споменат по-горе. Формите за приложение съгласно изобретението показват вдишвана фракция 20 тегловни % или повече, за

предпочитане 25 до 30%, напр. 30 до 60 %.

Формите за приложение съгласно настоящото изобретение могат да се напълнят в метални съдове, подходящи за освобождаване на аерозолните фармацевтични форми. Съдовете най-общо са контейнер, способен да издържа на парното налягане на избрания пропелант, като пластмасови или покрити с пластмаса стъклени бутилки или за предпочитане метален съд, напр. алуминиев съд, който може по избор да бъде анодизиран, покрит с лак и/или покрит с пластмаса, който контейнер е затворен с измерваща клапа. Измерващите клапи са направени така, че да освобождават измереното количество от формата при задействане и включва в себе си уплътнение за предотвратяване изтичането на пропеланта през клапата. Уплътнението може да бъде от който и да е еластомерен материал, като напр. полиетилен с ниска плътност, хлорбутил, **черен и бял** бутадиенакрилонитрилов каучук, бутилов каучук и неопрен. Подходящите клапи са търговско достъпни от добре познати в аерозолната промишленост производители, напр. Valois, Франция (напр. DF10, DF30, DF60), Bepak plc, Великобритания (напр. BK300, BK356) и 3M-Neotechnic Ltd, Великобритания (напр. SpraymiserTM).

Обичайните мащабни методи за производство и машини, добре познати на специалистите от областта на производството на фармацевтични аерозоли, могат да се използват за приготвяне на големи партии за търговска продукция на напълнени съдове. Така например при един мащабен метод за производство измерващата клапа се поставя на алуминиев съд и така се получава празната опаковка. Оситненото на частици лекарствено средство и водата се поставят в зареждащ съд, а от зареждащия съд под налягане се вкарва втечнен пропелантът в произвеждания

съд. Лекарствената суспензия се омесва преди рециркулация в пълначната машина и аликвотна част от суспендираното лекарствено средство се напълва след това през мерителната клапа в празната опаковка. При алтернативен машабен метод водата се разтваря във втечнения пропелант преди приготвянето на суспензията от лекарството в съдържащия вода пропелант. Лекарствената суспензия след това се напълва под налягане в празните опаковки по обичаен начин. Обикновено при партии, приготвени за фармацевтична употреба, всяка напълнена опаковка се проверява на тегло, кодира се с партиден номер и се нарежда в тави за съхранение преди изпитване за освобождаване.

Всеки напълнен съд обикновено се снабдява с подходящо устройство преди употреба, така че да се получи инхалатор с измервани дози за прилагане на лекарственото средство в белите дробове или устната кухина на пациента. Подходящо устройство е това, което съдържа напр. задействаща клапа и цилиндричен или конусоподобен канал, през който лекарственото средство може да бъде доставено от напълнения съд през измерващата клапа към носа или устата на пациента, напр. пусков мундшук. Инхалаторите с измервана доза са направени така, че да доставят фиксирана единична доза от лекарственото средство за едно задействане или "духване", напр. от порядъка на 10 до 5000 микрограма лекарствено средство за едно "духване".

Лекарственото средство може да се прилага за лечение на леки, умерени или тежки, остри или хронични симптоми или за профилактично третиране. Разбира се, точната приета доза ще зависи от възрастта и състоянието на пациента, специфич-

ното оситнено лекарство, което се използва, и честотата на използване и в крайна сметка се определят лекуващия лекар. Когато се използват комбинации от лекарствени средства, дозата на всеки компонент от комбинацията е най-общо такава, каквато би била, ако компонентът се използва самостоятелно. Обикновено приемането може да бъде на един или повече пъти, напр. от 1 до 8 пъти дневно, като се правят по 1, 2, 3 или 4 духвания всеки път.

Подходящи дневни дози могат да бъдат например в порядъка от 100 до 2000 микрограма беклометазон дипропионат, в зависимост от тежестта на заболяването.

Така например всяко задействане на клапата може да достави 50, 100, 200 или 250 микрограма беклометазон дипропионат. Обикновено всеки съд, напълнен за използване, като инхалатор с измервана доза, съдържа 100, 160 или 240 измерени дози или "духвания" на лекарственото средство.

Пълните съдове и инхалаторите за измервани дози, описани тук, са друг аспект на настоящото изобретение.

Един друг аспект на настоящото изобретение е метод за лечение на респираторни заболявания като например астма, който се състои в приемане чрез инхалация на ефективно количество от формите за приложение, както са описани тук.

Следващите примери илюстрират изобретението, без да го ограничават.

ПРИМЕР 1.

В чиста, суха, покрита с пластмаса стъклена бутилка се претегля микронизиран беклометазон дипропионат монохидрат (68 mg) заедно с вода (6,1 mg). От вакуумирана колба се прибавя сух (приблизително 17 ppm H₂O) 1,1,1,2-тетрафлуор-

роетан (до 18,2 g). Бутилката се затваря бързо с измерваща клапа. Полученият в резултат аерозол (330 ррт H_2O) освобождава 250 микрограма беклометазон дипропионат (като монохидрат) за 75,8 mg действие.

ПРИМЕР 2.

Микронизиран беклометазон дипропионат монохидрат (52,2 g), вода (44 ml) и 1,1,1,2-тетрафлуороетан (до 72,8 g) се прибавят в съд под налягане и се смесват напълно с бъркалка с висока раздробяваща способност. Аликвотни части (18,2 g) от суспензията се напълват в алуминиеви съдове, затворени с измерваща клапа, като пълненето става под налягане през клапата, като се използва обичайна апаратура. Получените в резултат инхалатори съдържат 605 ррт добавена вода и 13,04 mg беклометазон дипропионат монохидрат. Всеки аерозол освобождава 50 микрограма беклометазон дипропионат за 75,8 mg действие.

ПРИМЕР 3.

Микронизиран беклометазон дипропионат монохидрат (260,7 g), вода (44 ml) и 1,1,1,2-тетрафлуороетан (до 72,8 kg) се поставят в съд под налягане и се смесват напълно с бъркалка с висока разделителна способност. Аликвотни части (18,2 g) от суспензията се напълват в алуминиеви съдове, затворени с измерваща клапа, като пълненето става под налягане през клапата, като се използва обичайна апаратура. Получените в резултат инхалатори съдържат 605 ррт добавена вода и 65,2 mg беклометазон дипропионат монохидрат. Всеки аерозол освобождава 250 микрограма беклометазон дипропионат за 75,8 mg действие.

ПРИМЕР 4.

Микроиндулран беклометазон дипропионат монохидрат (62 мг) се претегля директно в отворен алуминиев съд заедно с 6 микролитра вода. След това се закрепва на мястото на мерителната клапа и през клапата под налягане се вкарва 1,1,1,2,3,3,3-хептафлуороетан (до 21,4 g). Полученият аерозол съдържа 258,3 микрограма беклометазон дипропионат монохидрат за 89,2 мг задействане.

ПАТЕНТНИ ПРЕТЕНЦИИ

1. Фармацевтична аерозолна форма,
характеризираща се с това, че съдържа:

а) беклометазон дипропионат монохидрат, като размерът на частиците на по същество цялото количество монохидрат е по-малък от 20 микрона;

б) най-малко 0,015 % от теглото на формата вода, освен кристализационната вода, свързана с монохидрата, и

в) флуоровъглерод или съдържащ водород хлорофлуоровъглерод като пропелант.

2. Фармацевтична аерозолна форма,
характеризираща се с това, че съдържа беклометазон дипропионат монохидрат, най-малко 0,015 тегловни % вода и един или повече флуоровъглерод или съдържащ водород хлорофлуоровъглерод като пропелант.

3. Форма съгласно претенция 1 или претенция 2, характеризираща се с това, че съдържа 0,015 до 0,1 тегловни % добавена вода.

4. Форма съгласно някоя от претенции 1 до 3, характеризираща се с това, че съдържа най-малко 0,026 тегловни % добавена вода.

5. Форма съгласно някоя от претенции 1 до 4, характеризираща се с това, че съдържа 0,026 до 0,06 тегловни % добавена вода.

6. Форма съгласно някоя от претенции 1 до 5, характеризираща се с това, че пропелантът представлява C₁₋₄ съдържащ водород флуоровъглерод.

7. Форма съгласно претенция 6, характеризираща се с това, че пропелантът е 1,1,1,2,3,3,3-хептафлуоро-н пропан.

8. Форма съгласно претенция 6, характеризираща се с това, че пропелантът е 1,1,1,2-тетрафлуороетан.

9. Форма съгласно претенция 1 или претенция 2, характеризираща се с това, че съдържа 0,03 до 0,08 тегловни % добавена вода и 1,1,1,2-тетрафлуороетан като пропелант.

10. Форма съгласно претенция 1 или претенция 2, характеризираща се с това, че съдържа 0,02 до 0,05 тегловни % добавена вода и 1,1,1,2,3,3,3-хептафлуоро-н пропан като пропелант.

11. Форма съгласно някоя от претенции 1 до 10, характеризираща се с това, че беклометазон дипропионат монохидратът е в количество от 0,005 до 10 тегловни % спрямо общото тегло на формата.

12. Форма съгласно някоя от претенции 1 до 11, характеризираща се с това, че съдържа една или повече допълнителни активни съставки.

13. Форма съгласно претенция 12, характеризираща се с това, че съдържа салметерол или салбутамол или тяхна физиологичноприемлива сол в комбинация с беклометазон дипропионат монохидрат.

14. Форма съгласно претенция 13, характеризираща се с това, че съдържа салбутамол и беклометазон дипропионат монохидрат.

15. Форма съгласно претенция 13, характеризираща се с това, че съдържа салметерол ксинафат

и беклометазон дипропионат монохидрат.

16. Форма съгласно някоя от претенции 1 до 15, характеризираща се с това, че съдържа вдишвана фракция 20 тегловни % от лекарственото средство.

17. Съд, подходящ за освобождаване на аерозолна фармацевтична форма, характеризиращ се с това, че се състои от контейнер, способен да издържа на парното налягане на използвания пропелант, като контейнерът е затворен с измерваща клапа и съдържа фармацевтична аерозолна форма за приложение, съдържаща:

а) беклометазон дипропионат монохидрат, като размерът на частиците на по същество цялото количество монохидрат е по-малък от 20 микрона;

б) най-малко 0,015 % от теглото на формата вода, освен кристализационната вода, свързана с монохидрата и

в) флуоровъглерод или съдържащ водород хлорофлуоровъглерод като пропелант.

18. Дозиращ инхалатор характеризиращ се с това, че се състои от съд съгласно претенция 17, снабден с подходящо провеждащо устройство.

19. Метод за лечение на респираторни заболявания, характеризиращ се с това, че чрез инхалация се прилага ефективно количество от фармацевтична аерозолна форма, съдържаща:

а) беклометазон дипропионат монохидрат, като размерът на частиците на по същество цялото количество монохидрат е по-малък от 20 микрона;

б) най-малко 0,015 % от теглото на формата вода, освен кристализационната вода, свързана с монохидрата, и

БЕЛГІЯСЫЗДЫҚА ЖАҢА СЫЗБАНЫ БЕРГІЗДІ. ҚАЗІР ҚАЗАҚСТАН
БЕЛГІСІЗДІК ҚАҒАЗЫН АЛДЫ.

20. Метод за получаване на фармацевтична аерозолна форма съгласно някоя от претенции 1 до 16, характеризиращ се с това, че лекарственото средство се диспергира и се добавя вода в пропелант.

Издание на Патентното ведомство на Република България
1113 София, бул. "Д-р Г. М. Димитров" 52-Б

Експерт: М. Станкова

Пор. № 39222

Тираж: 40 экз