



HU000227383B1

(19) **HU****MAGYAR KÖZTÁRSASÁG**
Szellemi Tulajdon Nemzeti Hivatala(11) Lajstromszám: **227 383**(13) **B1**

SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszáma: **P 94 01742**(22) A bejelentés napja: **1992. 12. 04.**(40) A közzététel napja: **1995. 04. 28.**(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlöny és Védjegyértéktobben: **2011. 05. 30.**(65) Közzétételi szám: **T/67 534**(51) Int. Cl.: **A61K 9/00** (2006.01)**A61K 9/12** (2006.01)**A61K 311/35** (2006.01)**A61K 31/56** (2006.01)**A61P 11/00** (2006.01)

(86) A nemzetközi (PCT) bejelentési szám:

PCT/EP 92/02808

(87) A nemzetközi közzétételi szám:

WO 9311743

(30) Elsőbbségi adatok:

	1994. 07. 01.	HU
91/26378	1991. 12. 12.	GB
91/26405	1991. 12. 12.	GB
92/02522	1992. 02. 06.	GB

(72) Feltaláló(k):

Wyatt, David Andrew, Ware, Hertfordshire (GB)
Akehurst, Rachel Ann, Ware, Hertfordshire (GB)
Taylor, Anthony James, Ware, Hertfordshire (GB)

(73) Jogosult(ak):

Glaxo Group Ltd., Greenford, Middlesex (GB)

(74) Képvisező:

**dr. Fehérvári Flóra, DANUBIA Szabadalmi és
Védjegy Iroda Kft., Budapest**(54) **Inhalálással beadható gyógyászati készítmény, ezt tartalmazó edény és készülék, valamint eljárás a
készítmény elállítására**

(57) Kivonat

A találmány tárgya aeroszol gyógyászati készítmény, amely hatóanyagok inhalálással történő beadására alkalmas, és amely lényegében finomra őrölt hatóanyagot, mégpedig salmeterol vagy gyógyászatilag elfogadható sója és flutikazon-propionát kombinációját, valamint hajtóanyagként 1,1,1,2-tetrafluoretánt tartalmaz, és a készítmény felületaktív anyagtól mentes, amely készítmény a hatóanyagot a készítmény teljes tömegére vonatkoztatva 0,01 tömeg% és 1 tömeg% közötti mennyiségben tartalmazza. A találmány tárgyához tartozik ezenkívül a fenti aeroszol gyógyászati készítmény előállítása. A találmány kiterjed továbbá a készítmény beadására alkalmas tartóedényre és dózisszagoló légzőkészülékre is.

984 01742

NYOMDAPÉLDÁNY

B

KÉRVISELŐ:

DANUBIA SZABADALMI ÉS

VÉDJÉGY IRODA KFT

BUDAPEST

INHALÁLÁSSAL BEADHATÓ GYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNY, EZT
TARTALMAZÓ EDÉNY ÉS KÉSZÜLÉK, VALAMINT ELJÁRÁS A
KÉSZÍTMÉNY ELŐÁLLÍTÁSÁRA

Feltalálók:

AKEHURST Rachel Ann,

TAYLOR Anthony James,

WYATT David Andrew,

Ware, Hertfordshire, GB

A nemzetközi bejelentés napja: 1992. 12. 04.

Elsőbbsége: 1991. 12. 12. (9126378.0) GB

1991. 12. 12. (9126405.1) GB

1992. 02. 06. (9202522.0) GB

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/EP92/02808

A nemzetközi közzététel száma: WO 93/11743

79532-5194-FE/KmO

A találmány tárgya inhalációs beadásra szánt aeroszol formájú gyógyászati készítmény .

A találmány szerinti gyógyászati készítmények hatóanyagként salmeterolt, salbutamolt, flutikazon propionátot, beklometazon-

A találmány tárgya inhalálással beadható aeroszol gyógyászati készítmény.

A találmány szerinti gyógyászati készítmények hatóanyagként salmeterol vagy gyógyászatilag megfelelő sója és flutikazon-propionát kombinációját, továbbá hajtóanyagként 1,1,1,2-tetrafluoretánt tartalmaznak.

Az aeroszol formájában beadott gyógyászati készítmények évtizedek óta ismertek. Ezen aeroszol gyógyászati készítmények általában egy hatóanyagot, hajtóanyagként egy vagy több klór-fluor-szénhidrogént, továbbá egy felületaktív anyagot vagy oldószert, mint például etanolt tartalmaznak. A gyógyászati készítményekhez legáltalánosabban alkalmazott aeroszol hajtóanyagok közül megemlítjük a 11 jelzésű hajtóanyagot (CCl_3F) és/vagy a 114 jelzésű hajtóanyagot ($\text{CF}_2\text{ClCF}_2\text{Cl}$), valamint a 12 jelzésű hajtóanyagot (CCl_2F_2). Feltételezések szerint azonban ezek a hajtóanyagok elbontják a sztratoszférában lévő ózont; így szükségessé vált olyan aeroszol gyógyászati készítmények előállítására, amelyek "ózonbarát" hajtóanyagot tartalmaznak.

Azon hajtóanyagok közül, amelyekről feltételezzük, hogy a hagyományos, ismert klór-fluor-szénhidrogénekhez viszonyítva minimális mennyiségben károsítják az ózon réteget, megemlítjük a fluor-szénhidrogéneket, valamint a klór-fluor-szénhidrogéneket; számos aeroszol formában készült gyógyászati készítmény ezen hajtóanyagokat tartalmazza, így például azok, amelyek a 0372777 számú európai szabadalmi leírásban, a WO 91/04011, a WO

91/11173, a WO 91/11495 és a WO 91/14422 számú közzétett nemzetközi bejelentésben kerültek ismertetésre. Ezen közzétett szabadalmi bejelentésekben nyomás alatt álló aeroszol gyógyászati készítmények előállítását ismertetik, aholis megkísérlik az újfajta hajtóanyagokkal kapcsolatos problémákat megoldani, különösen a gyógyászati készítmények stabilitásával összefüggő nehézségek megoldására törekednek. A fenti bejelentésekben ismertetett készítmények egy vagy több adjuvánst tartalmaznak; adjuvánsként alkoholokat, alkánokat, dimetil-étert, továbbá felületaktív anyagokat (ezek közül említjük meg a fluorozott vagy nem fluorozott felületaktív anyagokat, karbonsavakat, polietoxilátokat és így tovább) használnak; ezen kívül a hajtóanyagként alkalmazott hagyományos klór-fluor-szénhidrogének esetében is a lehetséges ózon károsítást csökkenteni igyekeznek.

Így például a 0 372 777 számú európai szabadalmi bejelentésben 1,1,1-2-tetrafluor-etán alkalmazását ismertetik, ahol e vegyületet olyan oldószerezrel együtt alkalmazzák, amelynek polaritása nagyobb az 1,1,1,2-tetrafluor-etánénál (így például erre a célra alkoholt vagy rövid szénláncú alkánt használnak), és ahol a készítményben a fenti komponensek mellett egy felületaktív anyag is van jelen, amelynek segítségével stabil poralakú gyógyászati készítményt kívánnak előállítani. A fent említett leírás 3. oldalának 7. sorában olvasható: "azt találtuk, hogy a 134a jelzésű hajtóanyagból (1,1,1,2-tetrafluor-etán) és egy hajtóanyagból álló biner elegy készítésével vagy fenti hajtóanyagot hagyományos felületaktív anyaggal, mint például szorbitán-trioleáttal elegyítve nem alakítható ki olyan gyógyászati

készítmény, amely olyan tulajdonságokkal rendelkezne, amelyek alkalmassá tennék nyomás alatt működő inhaláló berendezésben való használatra". A szakember számára általában elfogadott, hogy az aeroszol készítmények lényeges komponensét képezik a felületaktív anyagok, amelyeknek feladata nemcsak a hatóanyag aggregációjának csökkentése, hanem az alkalmazott szelepeknek a kenése is, aminek révén a szelep működése reprodukálhatóvá, és a leadott dózis mennyisége pontossá tehető. A WO91/11173, WO91/11495 és a WO91/14422 számú közzétett nemzetközi bejelentésekben olyan készítményeket írnak le, amelyek egy hatóanyag és felületaktív anyag elegyét tartalmazzák, a WO91/04011 számú közzétett nemzetközi bejelentés olyan aeroszol gyógyászati készítményt ismertet, amelyben a hatóanyagot előzőleg felületaktív anyaggal vonják be, mielőtt 1,1,1,2-tetrafluor-etánban diszpergálnák.

A WO92/08447 számú nemzetközi közzétételi iratban egy felületaktív anyaggal bevont felületű hatóanyagot és egy részben fluorozott szénhidrogén hajtóanyagot tartalmazó készítményt ismertettek. A WO91/11496 számú nemzetközi közzétételi iratban a hajtóanyag egyik változataként HFA227-et használtak adott esetben ez másik hajtóanyaggal összekeverve. Az US 3320125 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalomban CFC-t tartalmazó aeroszol gyógyászati készítményeket ismertettek, amelyekben a 11-es hajtóanyag 5-50 % koncentrációban történő alkalmazásával elkerülték szorbitán-trioleát alkalmazását.

Arra a meglepő felismerésre jutottunk, hogy ellentétben a technika állásából megismerhető adatokkal, bizonyos hatóanyagok megfelelő diszperziója előállítható fluorozott szénhidrogénekkal, például 1,1,1,2-tetrafluoretánnal, anélkül, hogy valamely felületaktív anyagot vagy oldószert kellene a készítményhez felhasználni, vagy a hajtóanyaggal való diszpergálás előtt a hatóanyagot előkezelésnek kellene alávetni.

A találmány egyik megvalósítási módja olyan aeroszol gyógyászati készítményekre vonatkozik, amely lényegében finomra őrölt hatóanyagot, mégpedig salmeterol vagy gyógyászatiilag elfogadható sója és flutikazon-propionát kombinációját, valamint hajtóanyagként 1,1,1,2-tetrafluoretánt tartalmaz, és a készítmény felületaktív anyagtól mentes, amely készítmény a hatóanyagot a készítmény teljes tömegére vonatkoztatva 0,01 tömeg% és 1 tömeg% közötti mennyiségben tartalmazza.

A találmány egy másik megvalósítási módja olyan aeroszol gyógyászati készítményekre vonatkozik, amely finomra őrölt hatóanyagot, mégpedig salmeterol vagy gyógyászatiilag elfogadható sója és flutikazon-propionát kombinációját, valamint hajtóanyagként 1,1,1,2-tetrafluoretánt tartalmaz, amely készítmény a hatóanyagot a készítmény teljes tömegére vonatkoztatva 0,01 tömeg% és 1 tömeg% közötti mennyiségben tartalmazza.

A „felületaktív anyagoktól mentes” kifejezés azt jelenti, hogy a készítmény nem tartalmaz jelentős mennyiségű felületaktív anyagot, vagyis ennek mennyisége a készítményre számítva 0,0001 tömeg%-nál kisebb.

A találmány kiterjed a fent ismertetett aeroszol gyógyászati készítménynek légúti betegségek kezelésére alkalmas, inhalálással beadható gyógyszer előállítására való alkalmazására is.

A hatóanyag részecskemérete (így például mikronizálás után) olyan kell legyen, hogy lehetővé tegye, hogy az aeroszol formájában történő inhalálásnál a hatóanyag lényegében teljes mennyiségében a tüdőbe jusson; a hatóanyag részecskemérete 100 mikronnál kisebb, célszerűen 20 mikronnál kisebb, még előnyösebben 1 - 10 mikron közötti, így például 1 - 5 mikron közötti méretű.

A találmány szerinti készítményhez alkalmazható gyógyászatiilag megfelelő sók közül említjük meg a savaddíciós sókat, így például a szulfátokat, sósavas sókat, továbbá xinafoátokat (az

1-hidroxi-2-naftoátokat, az aminsókat vagy az alkálifémsókat (így például nátriumsókat). A salmeterolt célszerűen xinafoát-sójaként alkalmazzuk.

A találmány szerinti megoldásban alkalmazható hajtóanyag az 1,1,1,2-tetrafluoretán, amely megfelelő gőznyomással rendelkezik, hogy eredményesen alkalmazható legyen hajtóanyagként való felhasználásra.

Kíváncos, hogy a találmány szerinti készítmények ne talmazzanak olyan komponenseket, amely a sztratoszféra ózontartalmának bomlását idéznék elő. Különösen célszerű, ha a készítmények lényegében mentesek olyan klór-fluor-szénhidrogénektől, mint a CCl_3F , CCl_2F_2 , valamint CF_3CCl_3 .

A hajtógáz tartalmazhat egyéb illékony adjuvánst, így például telített szénhidrogént, mint például propán, n-bután, izobután, pentán vagy izopentán, vagy pedig egy dialkil-étert, mint például dimetil-éter.

~~insulin vagy glukagon.~~ A szakember számára világos, hogy a hatóanyagokat szükség esetén alkalmazhatjuk sóik formájában (így például alkálifém- vagy amin-sóik, vagy pedig savaddíciós sók formájában), ~~vagy észterek (így például rövid szénláncú alkil-észterek) vagy szolvátok (így például hidrátok) alakjában,~~ abból a célból, hogy a hatóanyag hatását és/vagy stabilitását optimalizáljuk és/vagy a hatóanyagnak a hajtógázban való oldékonyságát csökkentjük.

például a kromoglikátot (így például ennek nátrium-sóját). Előnyösek azok a készítmények, amelyek hatóanyagként salmeterolt és flutikazon-propionátot vagy beclometazon-dipropionátot, vagy salbutamolt és flutikazon-propionátot, vagy beclometazon-dipropionátot tartalmaznak; Különösen előnyösek azok a készítmények, amelyekben salmeterol-xinafoát és flutikazon-propionát ^{kombinációja} vagy salbutamol és beclometazon-dipropionát található.

A találmány szerinti készítmények előállításánál a hatóanyagot megfelelő tartóedényben víve a hajtógázban diszpergáljuk, így például ultrahanggal végzett keverés segítségével. A műveletet előnyösen vízmentes körülmények között végezzük, így módon elkerülhetjük, hogy a nedvesség a szuszpenzió stabilitására kedvezőtlen hatást fejtessen ki.

A találmány szerinti készítményekben állás közben a szuszpenzió némi összetapadása figyelhető meg, azonban meglepő módon a szuszpenzió enyhe keveréssel ismét könnyen diszpergálható, így módon olyan szuszpenziót állíthatunk elő, amelyet még tartós tárolás után is eredményesen alkalmazhatunk nyomás alatt álló inhaláló készülékben. A készítményekben minimálisra csökkentjük, előnyösen teljes mértékben elkerüljük olyan segédanyagok alkalmazását, mint például a felületaktív anyagok, vagy oldószerek, stb. A találmány szerinti készítményeknek további előnye, hogy lényegében íz- és szagmentesek és kevésbé irritálóak, kevésbé toxikusak, mint az ismert készítmények.

A találmány szerinti aeroszol készítmények fizikai stabilitását és gyógyászati alkalmasságát a szakirodalomból jól ismert módon ellenőrizhetjük. Így például a komponensek kémiai

stabilitását vizsgálhatjuk ^{nagy felbontású folyadék} ~~magas nyomású folyékony~~ kromatográfiás ^(HPLC) módszerrel, például a termék tartós tárolása után. A fizikai stabilitást egyéb hagyományos analitikai módszerrel ellenőrizhetjük, így például szivárgási vizsgálatot, szelep ellenőrzést (a működtetés közben leadott átlagos tömeg érték meghatározását), a dózis reprodukálhatóságának vizsgálatát (az egyes inhalálásnál leadott hatóanyag mennyiségét), valamint spray megoszlási analízist végezhetünk.

Az aeroszol készítmények részecskeméret-eloszlásának vizsgálatát különösen célszerű elvégezni. Ezt szokásos technológiával végezhetjük, így például kaszkádos módszerrel vagy "Twin Impinger" analitikai vizsgálattal. Ez utóbbi módszer leírását a British Pharmacopoeia 1988. kiadásának A204-207. oldalán, az Appendix XVII C részében találjuk, aholis nyomás alatti inhalációnál leadott dózisok esetében határozzák meg az üledék mennyiségét. Ezen vizsgálati módszer segítségével megállapíthatjuk az aeroszol készítményből nyerhető belélegezhető frakció mennyiségét. A "belélegezhető frakció" kifejezés a hatóanyagnak azt a mennyiségét jelenti, amelyet a hatóanyag össz tömegére számítva százalékban fejezünk ki, mérve az egyes működtetés során összegyűlő hatóanyag mennyiségét a fentiekben hivatkozott vizsgálat szerint. A találmány szerinti készítmények esetében a belélegezhető frakció legalább 20 tömeg%-ot, előnyösen 25 - 70 tömeg%-ot, így például 30 - 60 tömeg%-ot tesz ki.

~~Mielőtt a hatóanyagot a hajtógázban diszpergálnánk, a hatóanyag felületét célszerű nem-poláros folyadékkal kezelni (felületen módosított hatóanyag); aholis olyan oldószert választunk,~~

~~nem tartalmaz folyadékot. A találmányunk szerinti készítmény nem tartalmaz apoláros folyadékot. A találmány egy további megvalósítási módját képezi a felületmódosított hatóanyag előállítására vonatkozó fenti eljárás.~~

A találmány szerinti módszerrel előállított készítményeket olyan általában használt tartóedényekbe töltjük, amelyek alkalmasak az aeroszol gyógyászati készítmények tárolására. A tartóedények képesek a hajtógáz gőznyomásának ellenállni. A tartóedény készülhet műanyagból vagy műanyaggal bevont üvegből vagy előnyösen fémből, így például alkalmazhatunk alumínium tartóedényeket, amelyeket előnyösen ^{ízzá válnak} anódosítunk, lakkal bevonunk és/vagy műanyag bevonattal látunk el, továbbá a tartóedényt adagoló szeleppel zárjuk le. Az adagoló szelep oly módon van kialakítva, hogy a készítmény működés közben meghatározott adagot adjon le, ezen kívül a szelep ^{tömítő} zárégyűrűt tartalmaz, ami megakadályozza a hajtógáznak a szelepen keresztül való kiáramlását. A ^{tömítő} zárégyűrű készülhet bármely alkalmas rugalmas anyagból, így például alacsony sűrűségű polietilénből, klórbutilból, fekete vagy fehér butadién-akrilonitril gumiból, butil-gumiból vagy neoprénből. Megfelelő szelepeket az aeroszol ipar által jól ismert előállítóktól szerezhetünk be a kereskedelmi forgalomban, ezek közül említjük meg a Valois céget, Franciaország (így például a DF10, DF30, DF60 jelzésű szelepeket), a Bepak plc-céget, Nagy-Britannia (így például a BK300, BK356 jelzésű szelepeket), valamint a 3M-Neotechnic Ltd. céget, Nagy-Britannia (például a SpraymiserTM) szelepet).

A nagyméretű tételek előállításánál az aeroszol gyógyászati készítményeknél jól ismert módszereket és berendezéseket alkalmazhatjuk a töltött ^{tartóedények} ~~tartályok~~ készítéséhez. Így például egyik megoldás szerint egy alumínium tartóedényre adagoló szelepet rögzítünk, így üres tartóedényt ^{unk} ~~kapnak~~. Az adott célra szánt hatóanyagot az előkészítő edényben folyékony hajtógázzal nyomás alatt elkeverjük, majd a hatóanyagot a letöltő edénybe nyomatjuk át. A töltő gép előtt a hatóanyag szuszpenziót ismételten elkeverjük, majd a szuszpenzió alikvot részét az adagoló szelepen keresztül a tartóedénybe töltjük. A gyógyászati célra szánt tételek esetében ~~általában~~ ellenőrizzük a letöltött edények tömegét, a tartóedényre a tételszámot rányomjuk, majd a vizsgálati eredmény beérkezéséig az edényeket tálcán tároljuk.

A letöltött tartóedényt felhasználás előtt ^{egy megfelelő} ~~a megfelelő~~ ^{szűrőfejjel látjuk el, amely} ~~készülékbe ennek kifújó részébe helyezzük, majd a~~ inhalálóból a dózisokat a beteg tüdejébe vagy orr-üregébe vezetjük. Kifújóként alkalmazhatunk egy szelepet működtető berendezést, továbbá egy hengeres vagy kónikus csőszakaszt, amelyen keresztül a tartóedényből a hatóanyag az adagoló szelepen keresztül a beteg orrához vagy szájához kerül, használhatunk például szájban működtető kifújó berendezést. A megadott dózist leadó inhalátorok oly módon vannak megszerkesztve, hogy minden egyes működtetés esetében adott hatóanyag mennyiséget adjanak le, ennek tömege esetenként 10 és 5000 μg között van.

A gyógyászati készítményen feltüntetésre kerül, hogy milyen dózisokat kell az enyhe, közepes vagy súlyos, akut vagy krónikus szimptómák esetében, illetőleg a profilaktikus kezelésnél

beadni. A pontos dózis értéke függ a kezelt beteg korától, állapotától, az alkalmazott hatóanyagtól, a beadás gyakoriságától; az adott dózis értékét a kezelő orvos állapítja meg. Abban az esetben, ha több hatóanyag kombinációját alkalmazzuk, az egyes komponensek dózisa általában meg fog egyezni az adott komponensre egyedül alkalmazandó dózissal. A beadás történhet egy vagy több alkalommal, így például napi 1 - 8 alkalommal, esetenként 1, 2, 3 vagy 4 dózist leadva.

A célszerű napi dózis értéke például 50 és 200 μg salmeterol, ~~100 - 1000 μg salbutamol~~^{és} 50 - 2000 μg flutikazon-propionát ~~vagy 100 - 2000 μg beclometazon-dipropionát~~ lehet, függően a beteg állapotának súlyosságától.

Így például minden egyes szelep működésnél leadhatunk 25 μg salmeterolt, ~~100 μg salbutamolt~~^{és} 25, 50, 125 vagy 250 μg flutikazon-propionátot, ~~vagy 50, 100, 200 vagy 250 μg beclometazon-di-~~

Általában egy töltött tartály a hatóanyagból 100, 160 vagy 240 meghatározott dózist tartalmaz.

Az itt ismertetett készítmény hatásos mennyiségének inhalálással történő beadásával légúti rendellenességek kezelhetők, mint például az asztma.

A találmány szerinti megoldáshoz tartoznak a letöltött tartóedények, valamint a meghatározott adagot leadó inhalálók is.

A találmányunk szerinti megoldáshoz tartozik a fenti aeroszol gyógyszerkészítmények előállítására alkalmas eljárás is, amelynek során a hatóanyagot a hajtógázban diszpergáljuk.

A találmány szerinti megoldást nem korlátozó értelemben az alábbi példák szemléltetik.

közvetlenül egy alumíniumból készült tartóedénybe, majd ehhez vákuum alatt álló edényből 21,4 g 1,1,1,2,3,3,3-heptafluor-n-propánt adunk. Az edényt adagoló szeleppel lezárjuk, majd a megtöltött tartóedényt 5 percig ultrahanggal kezeljük. Az aeroszol készítmény minden egyes működtetésnél 100 mikrogramm salbutamol ad le.

16. példa

62 mg mikronizált beclometazon-dipropionát-monohidráatot mérünk be közvetlenül egy alumíniumból készült tartályba, majd ehhez vákuum alatt álló edényből 21,4 g 1,1,1,2,3,3,3-heptafluor-n-propánt adunk. A tartályra adagoló szelepet illesztünk, majd a letöltött tartóedényt 5 percig ultrahanggal kezeljük. Az aeroszol készítmény minden egyes működtetésnél 250 mikrogramm beclometazon-dipropionátot ad le.

17. példa

	Tartályonként	Minden egyes
	Letöltött tömeg	működtetésnél
Salmeterol-xinafoát	0,048	36,25 mikrogramm
Flutikazon-propionát	0,066	50 mikrogramm
1,1,1,2-tetrafluor-etán	ad 100	ad 75,8 mg

Mikronizált hatóanyagot mérünk be fenti arányban egy alumíniumból készült tartóedénybe, vákuum alatt álló tartályból 18,2 g 1,1,1,2-tetrafluor-etánt adunk hozzá, majd az edényre adagoló szelepet helyezünk.

²
18. példa

	Tartályonként tömeg/tömeg%	Minden egyes működtetésnél
Salmeterol-xinafoát	0,048	36,25 mikrogram
Flutikazon-propionát	0,165	125 mikrogram
1,1,1,2-tetrafluor-etán	ad 100	ad 75,8 mg

Mikronizált hatóanyagot mérünk be fenti arányban egy alumíniumból készült tartóedénybe, vákuum alatt álló tartályból 18,2 g 1,1,1,2-tetrafluor-etánt adunk hozzá, majd az edényre adagoló szelepet helyezünk.

³
19. példa

	Tartályonként tömeg/tömeg%	Minden egyes működtetésnél
Salmeterol-xinafoát	0,048	36,25 mikrogram
Flutikazon-propionát	0,132	100 mikrogram
1,1,1,2-tetrafluor-etán	ad 100	ad 75,8 mg

⁴
20. példa

	Tartályonként tömeg/tömeg%	Minden egyes működtetésnél
Salmeterol-xinafoát	0,048	36,25 mikrogram
Flutikazon-propionát	0,330	250 mikrogram
1,1,1,2-tetrafluor-etán	ad 100	ad 75,8 mg

5.
24. példa

	Tartályonként	Minden egyes
	tömeg/tömeg%	működtetésnél
Salmeterol-xinafoát	0,048	36,25 mikrogram
Flutikazon-propionát	0,264	200 mikrogram
1,1,1,2-tetrafluor-etán	ad 100	ad 75,8 mg

25. példa

	Tartályonként	Minden egyes
	tömeg/tömeg%	működtetésnél
Salbutamol*	0,132	100 mikrogram
Beclometazon-dipropionát	0,066	50 mikrogram
1,1,1,2-tetrafluor-etán	ad 100	ad 75,8 mg

* szabad bázis formájában, vagy valamely só, így például szulfát ekvivalens tömegét mérjük be.

26. példa

	Tartályonként	Minden egyes
	tömeg/tömeg%	működtetésnél
Salbutamol*	0,264	200 mikrogram
Beclometazon-dipropionát	0,264	200 mikrogram
1,1,1,2-tetrafluor-etán	ad 100	ad 75,8 mg

* szabad bázis formájában, vagy valamely só, így például szulfát ekvivalens tömegét mérjük be.

3-5.

A ~~19-26.~~ példáknál a mikronizált hatóanyagot alumíniumból készült tartóedényekbe mérjük be, majd nyomás alatt álló tartályból 18,2 g 1,1,1,2-tetrafluor-etánt adunk hozzá, ezt követően a tartóedényt adagolószeleppel lezárjuk.

Szabadalmi igénypontok

1. Aeroszol gyógyászati készítmény, amely hatóanyagok inhalálással történő beadására alkalmas, **azzal jellemezve**, hogy lényegében finomra őrölt hatóanyagot, mégpedig salmeterol vagy gyógyászatilag elfogadható sója és flutikazon-propionát kombinációját, valamint hajtóanyagként 1,1,1,2-tetrafluoretánt tartalmaz, és a készítmény felületaktív anyagtól mentes, amely készítmény a hatóanyagot a készítmény teljes tömegére vonatkoztatva 0,01 tömeg% és 1 tömeg% közötti mennyiségben tartalmazza.

2. Aeroszol gyógyászati készítmény, amely hatóanyagok inhalálással történő beadására alkalmas, **azzal jellemezve**, hogy finomra őrölt hatóanyagot, mégpedig salmeterol vagy gyógyászatilag elfogadható sója és flutikazon-propionát kombinációját, valamint hajtóanyagként 1,1,1,2-tetrafluoretánt tartalmaz, amely készítmény a hatóanyagot a készítmény teljes tömegére vonatkoztatva 0,01 tömeg% és 1 tömeg% közötti mennyiségben tartalmazza.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti aeroszol gyógyászati készítmény, ahol a salmeterol xinafoátsó formájában van jelen.

4. A 3. igénypont szerinti aeroszol gyógyászati készítmény, ahol a salmeterol-xinafoát a készítményben 0,048 tömeg% koncentrációban és a flutikazon-propionát a készítményben 0,066 tömeg% koncentrációban van jelen.

5. A 3. igénypont szerinti aeroszol gyógyászati készítmény, ahol a salmeterol-xinafoát a készítményben 0,048 tömeg% koncentrációban és a flutikazon-propionát a készítményben 0,165 tömeg% koncentrációban van jelen.

6. A 3. igénypont szerinti aeroszol gyógyászati készítmény, ahol a salmeterol-xinafoát a készítményben 0,048 tömeg% koncentrációban és a flutikazon-propionát a készítményben 0,132 tömeg% koncentrációban van jelen.

7. A 3. igénypont szerinti aeroszol gyógyászati készítmény, ahol a salmeterol-xinafoát a készítményben 0,048 tömeg% koncentrációban és a flutikazon-propionát a készítményben 0,330 tömeg% koncentrációban van jelen.

8. A 3. igénypont szerinti aeroszol gyógyászati készítmény, ahol a salmeterol-xinafoát a készítményben 0,048 tömeg% koncentrációban és a flutikazon-propionát a készítményben 0,264 tömeg% koncentrációban van jelen.

9. Az 1-8. igénypontok bármelyike szerinti aeroszol gyógyászati készítmény, amely légúti rendellenesség kezelésére alkalmas.

10. A 9. igénypont szerinti aeroszol gyógyászati készítmény, ahol a légúti rendellenesség asztma.

11. Az 1-8. igénypontok bármelyike szerinti aeroszol gyógyászati készítmény alkalmazása légúti rendellenességek kezelésére alkalmas, inhalálással beadható gyógyszer előállítására.

12. A 11. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a légúti rendellenesség asztma.

13. Tartóedény, amely egy adagolószeleppel lezárt tartályt tartalmaz, amely tartály egy, az 1-8. igénypontok bármelyike szerinti aeroszol gyógyászati készítményt tartalmazza.

14. A 13. igénypont szerinti tartóedény, ahol a tartály egy alumínium doboz.

15. A 14. igénypont szerinti tartóedény, ahol az alumínium doboz eloxálva van, lakkal van bevonva és/vagy műanyaggal van bevonva.

16. Dózisadagoló belégző készülék, amely egy, a 13-15. igénypontok bármelyike szerinti tartóedényt tartalmaz, amely egy megfelelő kifűjő berendezéshez van csatlakoztatva.

17. Eljárás hatóanyagok inhalálással történő beadására alkalmas aeroszol gyógyászati készítmény előállítására, **azzal jellemezve**, hogy ez lényegében finomra őrölt hatóanyagot, mégpedig salmeterol vagy gyógyászatilag elfogadható sója és flutikazon-propionát kombinációját, valamint hajtóanyagként 1,1,1,2-tetrafluoretánt tartalmaz, és a készítmény felületaktív anyagtól mentes, amely készítmény a hatóanyagot a készítmény teljes tömegére vonatkoztatva 0,01 tömeg% és 1 tömeg% közötti mennyiségben tartalmazza, amely eljárás során a hatóanyagot a hajtóanyagban diszpergáljuk.

18. Eljárás hatóanyagok inhalálással történő beadására alkalmas aeroszol gyógyászati készítmény előállítására, **azzal jellemezve**, hogy ez finomra őrölt hatóanyagot, mégpedig salmeterol vagy gyógyászatilag elfogadható sója és flutikazon-propionát kombinációját, valamint hajtóanyagként 1,1,1,2-tetrafluoretánt tartalmaz, amely készítmény a hatóanyagot a készítmény teljes tömegére vonatkoztatva 0,01 tömeg% és 1 tömeg% közötti mennyiségben tartalmazza, amely eljárás során a hatóanyagot a hajtóanyagban diszpergáljuk.

19. A 17. vagy 18. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy a salmeterolt xinafoátsó formájában alkalmazzuk.

20. A 19. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy a salmeterol-xinafoátot 0,048 tömeg% koncentrációban és a flutikazon-propionátot 0,066 tömeg% koncentrációban tartalmazó készítményt állítunk elő.

21. A 19. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy a salmeterol-xinafoátot 0,048 tömeg% koncentrációban és a flutikazon-propionátot 0,165 tömeg% koncentrációban tartalmazó készítményt állítunk elő.

22. A 19. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a salmeterol-xinafoátot 0,048 tömeg% koncentrációban és a flutikazon-propionátot 0,132 tömeg% koncentrációban tartalmazó készítményt állítunk elő.

23. A 19. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a salmeterol-xinafoátot 0,048 tömeg% koncentrációban és a flutikazon-propionátot 0,330 tömeg% koncentrációban tartalmazó készítményt állítunk elő.

24. A 19. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a salmeterol-xinafoátot 0,048 tömeg% koncentrációban és a flutikazon-propionátot 0,264 tömeg% koncentrációban tartalmazó készítményt állítunk elő.

Rejtve volt
2019. március 22.

A meghatalmazott:

DANUBIA
Szabadalmi és Jogi Iroda Kft.

Dr. Fehérvári Flóra
szabadalmi ügyvivő