

# PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

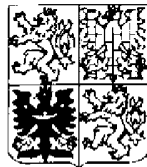
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

## 462-99

(19)

ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **10. 06. 98**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **13.06.97**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **97/9712434**

(33) Země priority: **GB**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **14. 07. 99**  
(Věstník č. 7/99)

(86) PCT číslo: **PCT/EP98/03533**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 98/56349**

(13) Druh dokumentu: **A3**

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

**A 61 K 9/12**  
**A 61 K 9/72**

(71) Přihlášovatel:

**CHIESI FARMACEUTICI S. P. A., Parma, IT;**

(72) Původce:

**Lewis David, Parma, IT;**

**Ganderton Davis, Parma, IT;**

**Meakin Brian, Parma, IT;**

**Ventura Paolo, Parma, IT;**

**Brambilla Gaetano, Parma, IT;**

**Garzia Raffaella, Parma, IT;**

(74) Zástupce:

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

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Farmaceutický prostředek**

(57) Anotace:

Prostředek pro použití v aerosolovém inhalačním přístroji obsahuje aktivní látku, hnací látku obsahující hydrofluoralkan a pomocné rozpouštědlo. Prostředek dále zahrnuje málo těkavou složku, která se přidává pro zvýšení hmotnostního středního aerodynamického průměru /MMAD/ aerosolových částic při činnosti inhalačního přístroje. S přidáním málo těkavé složky může být MMAD aerosolových částic srovnatelný s MMAD aerosolových částic aerosolového inhalačního přístroje, obsahujícího hnací látku CFC.

CZ 462-99 A3

23.04.99

## Farmaceutický prostředek

### Oblast vynálezu

Vynález se týká aerosolových prostředků k farmaceutickému použití. Zejména se tento vynález týká aerosolových prostředků pro použití v inhalačních přístrojích uvolňujících stlačené odměřené dávky (MDI, mettered dose inhalers). Vynález se týká také použití určitých složek v aerosolových prostředcích, způsobu jejich výroby a jejich použití pro podávání aktivní látky prostřednictvím inhalace.

### Dosavadní stav techniky

Inhalační přístroje jsou dobře známá zařízení k podávání farmaceutických výrobků inhalací do dýchacího traktu.

Aktivní látky, běžně podávané inhalačně, zahrnují bronchodilatační látky jako  $\beta_2$  agonisty a anticholinergika, kortikosteroidy, anti-leukotrieny, antialergika a jiné látky, které mohou být účinně podávány inhalací za zvýšení terapeutického indexu a snížení vedlejších účinků aktivní látky.

Existuje množství běžně dostupných typů inhalačních přístrojů. Nejšířeji používaným typem je inhalační přístroj uvolňující stlačené odměřené dávky (MDI), který používá hnací látku (propelant) k vypuzení kapének obsahujících farmaceutický výrobek do dýchacího traktu v podobě aerosolu. Přípravky používané v MDI (aerosolové přípravky) obecně obsahují aktivní látku, jednu nebo více zkapalněných hnacích látek a povrchově aktivní látku nebo rozpouštědlo.

23.04.99

Po mnoho let byly upřednostňovanými hnacími látkami, používanými v aerosolech pro farmaceutické použití, látky ze skupiny chlorofluorokarbonů, které jsou běžně nazývány Freony či CFC, jako  $\text{CCl}_3\text{F}$  (Freon 11 či CFC-11),  $\text{CCl}_2\text{F}_2$  (Freon 12 či CFC-12) a  $\text{CClF}_2\text{-CClF}_2$  (Freon 114 či CFC-114). Chlorofluorokarbony mají vlastnosti zvláště vhodné pro použití v aerosolech, včetně vysokého tlaku par, který z inhalačního přístroje produkuje oblaky kapeček o vhodné velikosti částice.

Nedávno bylo potvrzeno, že chlorofluorokarbonové (CFC) hnací látky jako Freon 11 a Freon 12 patří mezi látky poškozující ozonovou vrstvu a jejich výroba se zastavuje.

V roce 1987 byl v rámci Programu Spojených národů pro životní prostředí (United Nations Environmental Programme) vytvořen "Montrealský protokol o látkách, vyčerpávajících ozonovou vrstvu", který vyzývá k progresivnímu snížení užívání CFC až do jejich odstranění.

Aerosolové farmaceutické výrobky pro léčbu astmatu a bronchopulmonárních onemocnění byly odsouhlaseny jako zásadní a těší se dočasné výjimce. Předpokládá se však, že medicínské použití CFC bude v blízké budoucnosti zastaveno. Schopnost CFC ničit ozonovou vrstvu je úměrná jejich obsahu chloru.

Hydrofluoralkany (HFA), známé rovněž jako hydrofluorokarbony (HFC,) neobsahují chlor a pokládají se za látky méně narušující ozon. Jsou tedy navrhovány jako náhrada za CFC.

HFA a zejména 1,1,1,2-tetrafluoroethan (HFA 134a) a

23.04.99

1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropan (HFA 227) byly uznány za nejlepší kandidáty na hnací látky bez obsahu CFC a v různých patentových přihláškách bylo navrženo množství léčebných aerosolových prostředků, využívajících takové hnací systémy HFA.

Mnoho z těchto patentových přihlášek, ve kterých jsou jako hnací látka použity HFA, navrhuje přidání jedné nebo více sloučenin s obsahem adjuvančních látek, působících jako pomocná rozpouštědla, povrchově aktivních látek včetně fluorovaných a nefluorovaných povrchově aktivních látek, dispergujících činidel včetně alkylpolyethoxylátů a stabilizačních činidel.

K pomocným rozpouštědlům, která lze použít v těchto prostředcích, patří alkoholy jako ethanol a polyoly jako propylenglykol.

Léčebné aerosolové přípravky, používající takový hnací systém, jsou uváděny například v EP 0372777. EP 0372777 vyžaduje použití HFA 134a jako hnací látky v kombinaci jak s povrchově aktivní látkou, tak i s adjuvanční látkou, přičemž obě mají být polárnější než hnací látka.

U aerosolových suspensních prostředků se povrchově aktivní látka často přidává pro zlepšení fyzikální stálosti suspence. EP 0372777 udává, že přítomnost povrchově aktivní látky napomáhá přípravě stálých, homogenních suspensí a může také napomáhat přípravě prostředků na bázi stálého roztoku.

Povrchově aktivní látky také promazávají součásti ventilu v inhalačním přístroji.

23.04.99

Použití propylenglykolu jako rozpouštědla polárnějšího než hnací látka v prostředcích pro tlakové inhalační přístroje s HFA, uvolňující odměřené dávky, bylo uvedeno v několika dalších patentových přihláškách a například :

EP 504112 se týká farmaceutického aerosolového prostředku bez obsahu CFC, zahrnujícího hnací látku (uhlovodík, HFA nebo směs), jedno nebo více z farmaceuticky aktivních činidel, neiontovou povrchově aktivní látku a volitelně další běžné farmaceutické pomocné látky vhodné pro aerosolové prostředky, zahrnující rozpouštědla, která mají vyšší polaritu než hnací látka, další neiontové povrchově aktivní látky jako mazadla ventilu, rostlinné oleje, fosfolipidy, činidla zakrývající chuť.

DE 4123663 popisuje léčebný aerosolový prostředek, obsahující disperzi nebo suspenzi aktivního činidla ve spojení se sloučeninou s povrchově aktivními nebo lipofilními vlastnostmi, heptafluoropropan jako hnací látku a alkohol jako ethanol a/nebo propylenglykol.

US 5 534 242 popisuje aerosolově použitelný farmaceutický prostředek, obsahující lidokainovou bázi a vazokonstrikční látku rozpuštěnou v hnací látce typu HFA a volitelně i organické rozpouštědlo.

Další přihlášky navrhuji přidávat do prostředku dispersní činidla. US 5 502 076 se týká prostředků, používaných v inhalačních aerosolech obsahujících HFA, leukotrienové antagonisty a dispersní činidlo, zahrnující triestery, acetát vitamínu E, glycerin, t-BuOH nebo soustavu trans-esterifikovaný olej/polyethylenglykol.

23.04.99

EP 384371 popisuje hnací látku pro aerosol, obsahující tlakově zkapalněný HFA 227 ve směsi s tlakově zkapalněným propanem a/nebo n-butanem a/nebo isobutanem a/nebo dimethyletherem a/nebo 1,1-difluorethanem. Dokument rovněž předkládá pěnové přípravky (holící a sprchové pěny) s obsahem glycerolu jako přídatné látky.

Účinnost aerosolového přístroje, například MDI, je funkcí dávky, usazené na patřičné místo v plicích. Usazení, nanesení, je ovlivňováno několika faktory, z nichž jedním z nejdůležitějších je aerodynamická velikost částice. Pevné částice a/nebo kapénky v aerosolovém přípravku mohou být charakterizovány jejich hmotnostním středním aerodynamickým průměrem (mass median aerodynamic diameter, MMAD) (průměr, kolem něhož jsou hmotnostní aerodynamické průměry rovnoměrně distribuovány).

Usazování částic v plicích šířeji závisí na třech fyzikálních mechanismech: (1) narážení, funkci setrvačnosti částice; (2) sedimentaci způsobené gravitací a (3) difuzi vyplývající z Brownova pohybu jemných částic, menších než 1 mikrometr ( $< 1 \mu\text{m}$ ). Hmotnost částic určuje, který ze tří hlavních mechanismů převládne.

Účinný aerodynamický průměr je funkcí velikosti, tvaru a hustoty částic a bude ovlivňovat velikost sil na ně působících. Pokud například účinky setrvačnosti a gravitace (přitažlivosti) vzrostou s rostoucí velikostí částic a hustotou částic, přesunování částic vytvářené difuzí poklesne. V praxi hraje difuze v ukládání z farmaceutických aerosolů jen malou roli. Nárážení a sedimentace mohou být stanoveny z měření hmotnostního středního průměru (MMAD),

20.04.99

který určuje přesunování napříč proudnicemi účinkem setrvačnosti a gravitace.

Aerosolové částice o rovnocenném MMAD a GSD (geometrická standardní odchylka) vykazují podčné ukládání v plicích bez ohledu na jejich složení. GSD je mírou variability aerodynamických průměrů částic.

Pro inhalační léčbu se dává přednost aerosolům, v nichž mají částice k inhalování průměr asi 0,5 až 5  $\mu\text{m}$ . Částice o průměru větším než 5  $\mu\text{m}$  jsou prvotně ukládány setrvačným narážením v ústní části hltanu (orofarynx), částice o průměru 0,5 až 5  $\mu\text{m}$ , ovlivňované zejména gravitací, jsou ideální pro ukládání v dýchacích cestách a částice o průměru 0,5 až 3  $\mu\text{m}$  jsou žádoucí pro aerosolové přenesení na plicní periferii. Částice menší než 0,5  $\mu\text{m}$  mohou být vydechnuty.

Vdechnutelné částice jsou obecně takové, jejichž aerodynamické průměry nepřevyšují 5  $\mu\text{m}$ . Takové částice a zvláště ty, jejichž průměr činí přibližně 3  $\mu\text{m}$ , jsou v nižším dýchacím traktu účinně ukládány sedimentací.

Nedávno bylo ukázáno u pacientů s mírnou a silnou obstrukcí dýchacích cest, že zvolená velikost částice pro  $\beta_2$  agonistu nebo anticholinergní aerosol by měla činit přibližně 3  $\mu\text{m}$  (Zaananen P. a spol., Int. J. Pharmacol 107, 211-217, 1994; Int. J. Pharmacol 114, 111-115, 1995; Thorax 51, 977-980, 1996).

Kromě léčebných účelů je velikost aerosolových částic důležitá i s ohledem na vedlejší účinky léků. Je například

23.04.99

dobře známo, že ukládání aerosolových steroidových přípravků v ústní části hltanu (orofarynx) může působit takové vedlejší účinky, jako je kandidóza úst a jícnu.

Na druhou stranu vyšší systematické vystavení aerosolovým částicím, způsobené pronikáním hluboko do plic, může zvýšit nežádoucí systémové účinky léků. Například systematické vystavení steroidům může mít vedlejší účinky na metabolismus a růst kostí.

Již dříve bylo uvedeno, že charakteristiky velikosti částic u aerosolových přípravků s HFA podle daného stavu techniky se velmi často velice odlišují od produktů, které mají být nahrazeny.

EP 0553298 popisuje aerosolový přípravek, zahrnující: léčebně účinné množství beclomethason-17,21-dipropionátu (BDP); hnací látku, která zahrnuje hydrofluorokarbon zvolený ze skupiny, skládající se z HFA 134a, HFA 227 a jejich směsí, a ethanol v účinném množství k rozpuštění beclomethason-17,21-dipropionátu v hnací látce. Přípravek je dále charakterizován tím, že v podstatě veškerý beclomethason-17,21-dipropionát je v přípravku rozpuštěn a že přípravek neobsahuje více než 0,0005 hmotnostních % jakékoli povrchově aktivní látky.

V literatuře již bylo uvedeno, že tyto nové přípravky beclomethasondipropionátu (BDP) v podobě roztoku v HFA 134a poskytují rozdělení velikosti částic s MMAD = 1,1  $\mu$ m. To znamená, že periferní plicní ukládání velmi malých částic vzrůstá a částice menší než 1 mikrometr mohou být snáze přímo absorbovány z plicního sklípku do krevního oběhu. Rychlost a



rozsah systémové absorpce jsou významně zvýšené a v důsledku toho mohou vzrůst i nežádoucí účinky, například určité vedlejší účinky. Poměrně velký podíl dávky je vdechnut. Důsledky tohoto jevu jsou vzhledem ke klinické účinnosti a toxickému působení veliké. K jejich vzniku dochází, neboť základy přípravků užívaných HFA mohou měnit fyzikální formu vdechnutého oblaku.

### Podstata vynálezu

Podle vynálezu je zde navržen prostředek pro použití v aerosolovém inhalačním přístroji, prostředek zahrnující aktivní složku, hnací látku obsahující hydrofluoroalkan (HFA), pomocné rozpouštědlo a dále zahrnující málo těkavou složku ke zvýšení hmotnostního středního aerodynamického průměru (MMAD) aerosolových částic při činnosti inhalačního přístroje.

Podstata a koncentrace málo těkavé složky může být zvolena k ovlivnění například velikosti a/nebo hustoty částic, což obojí působí na MMAD.

Předmětem vynálezu je poskytnutí aerosolového přípravku, který se vyvaruje výše uvedených problémů nebo je zmírňuje; zejména pak poskytnutí aerosolového prostředku zahrnujícího HFA jako hnací látku, majícího podobné charakteristiky velikosti jako prostředky s CFC, které jim mají být nahrazeny. To by mělo pomoci poskytnout MDI s hnací látkou HFA, který by byl farmaceuticky a klinicky rovnocenný MDI, používajícím CFC.

Ačkoli se nejobvyklejší týká formulací, u nichž je

23.04.99

aktivní složka (složky) v roztoku, princip vynálezu může být použit také u suspenzní formulace a u směsné formulace, u níž je pouze jedna ze složek přítomna ve formě roztoku.

Vynález tedy umožňuje úpravu formulace použitím HFA s podobnými charakteristikami velikosti částic jako mají prostředky s CFC, které nahrazují. To umožňuje vývoj výrobků, které jsou farmaceuticky a klinicky rovnocenné prostředkům s CFC.

Příklady málo těkavých složek, které mohou být zahrnuty v aerosolových přípravcích ke zvýšení MMAD aerosolových částic, zahrnují složky o vysoké hustotě, například glycerol a propylenglykol, a složky s nízkou hustotou, například kyselinu olejovou a určité rostlinné oleje.

Glycerol a propylenglykol byly již dříve zkoumány jako přídavné látky ve vodných systémech ve vztahu k rozprašování tekutin tryskovými nebo ultrazvukovými rozprašovači. Obsah propylenglykolu nebo glycerolu byl v těchto systémech velmi vysoký (10 až 50 % objem/objem). Výsledky byly dvojznačné.

S.S. Davis v Int. J. Pharm. 1(2), 71-83, 1978, testoval charakteristiky aerosolového působení dvou běžných rozprašovačů za použití systémů propylenglykol/voda. Množství kapének aerosolového roztoku procházelo maximem při 30 % (obj./obj.) propylenglykolu; zvýšené množství bylo souběžné s rostoucí velikostí částic.

S.S. Davis v Int. J. Pharm. 1(2), 85-93, 1978, testoval produkci aerosolových kapének z běžného rozprašovače za použití systému voda/propylenglykol/ethanol. Obecně vedl

23.04.99

zvýšený obsah alkoholu ke zvýšení celkové produkce rozprašovače. Ovšem velká část této produkce byla ve formě par rozpouštědla a v produkci terapeuticky účinných aerosolových kapének bylo dosaženo pouze mírného zvýšení.

W.C. Miller a J.W. Mason v J. Aerosol. Med. 4(4), 293-294, 1991, použili radioaerosolové techniky ke stanovení, zda by mohlo přidání propylenglykolu zlepšit aerosolové rozdělení z tryskového rozprašovače u spontánně dýchajících normálních lidských subjektů. Ani v ukládání, ani v prostoupení nenašli mezi kontrolou s fyziologickým roztokem a roztokem s 20 % propylenglykolu žádné významné rozdíly.

McCallion se spoluautory v Pharm. Res. 12(11), 1682-1687, 1995, se snažil stanovit u tří typů tryskového rozprašovače a dvou ultrazvukových přístrojů vliv kapalných systémů, obsahujících 10 až 50 % (obj./obj.) roztoků vody, ethanolu, glycerolu, 10 až 50 % (obj./obj.) roztoků propylenglykolu a silikonové tekutiny (200/0,65 cs - 200/100 cs) na velikost aerosolových částic a charakteristiky produkce. Uvažovanými parametry byly viskozita a povrchové napětí.

Kyselina olejová byla v aerosolových přípravcích použita pro zlepšení fyzikální stálosti lékových suspensí jako dispergující činidlo, vhodné pro uchránění suspendovaných částic před aglomerací.

Nyní bylo překvapivě zjištěno, že v kapalných přípravcích podle této patentové přihlášky může být kyselina olejová používána buď jako solubilizační a/nebo stabilizační činidlo aktivní složky, nebo jako málo těkává složka.

Pokud je použita jako solubilizační a/nebo stabilizační činidlo, může se množství kyseliny olejové měnit v závislosti na koncentraci a charakteristikách aktivní složky. Pokud je použita jako málo těkává složka, mělo by být procentní množství kyseliny olejové s výhodou vyšší než 0,5 % (hmotn./hmotn.).

Obecně může být málo těkavou složkou jakákoli sloučenina, bezpečná a slučitelná s hnacím systémem podle vynálezu, která je schopna ovlivnit buď velikost nebo hustotu aerosolových částic a tak zapůsobit na MMAD.

Jak si lze všimnout z výsledků uvedených v tabulkách, vliv málo těkavé složky na MMAD částic je v souladu s její hustotou. Čím je vyšší hustota málo těkavé složky, tím větší je zvýšení MMAD aerosolových částic při činnosti inhalačního zařízení.

Patentové přihlášky, které se týkají aerosolových přípravků používajících nové hnací systémy, uvedené ve známém dosavadním stavu techniky, usilují o překonání problémů stálosti přípravků. Předkládaná přihláška hledá jak řešení stálosti přípravků, tak i terapeutických problémů, spojených s novými léčebnými aerosoly, neboť přítomnost málo těkavé přísady v přípravku ovlivňuje nejdůležitější faktor působící na vnesení aerosolu do plic: aerodynamickou hmotnost částice.

Překvapivě bylo zjištěno, že přidáním málo těkavé složky k prostředku může být MMAD aerosolových částic při činnosti aerosolového přístroje zvýšen a prostředky tedy mohou být formovány tak, že aerodynamické charakteristiky velikosti částic jsou podobné charakteristikám prostředků s hnacími



látkami na bázi CFC.

Málo těkává látka má s výhodou tlak par při 25°C nejvýše 0,1 kPa a lépe nejvýše 0,05 kPa. Autoři předkládaného vynálezu zjistili, že s přidavkem látek majících tak malé tlaky par může být získána kontrola MMAD.

Předpokládá se, že přidání složky o malém tlaku par sníží atomisovatelné charakteristiky hnací látky typu HFA, což poskytuje větší částice k pohonu inhalačního přístroje a poté odpaření hnací látky.

Nízký tlak par málo těkávé složky kontrastuje s tlakem par pomocného rozpouštědla, které má s výhodou tlak par při 25°C nejméně 3 kPa a lépe nejméně 5 kPa.

Pomocné rozpouštědlo má s výhodou větší polaritu než hnací látka a používá se ke zvýšení rozpustnosti aktivní složky v hnací látce.

Pomocným rozpouštědlem je s výhodou alkohol. Jako pomocné rozpouštědlo je upřednostňován ethanol. Pomocné rozpouštědlo může zahrnovat jednu či více látek.

Málo těkavou složkou může být jedna látka nebo směs dvou či více látek.

Autoři zde předkládaného vynálezu zjistili, že glykoly jsou zvláště vhodné pro použití jako málo těkávé složky, zvláště pak propylenglykol, polyethylenglykol a glycerol.

Předpokládá se, že jiné zvláště vhodné látky zahrnují



další alkoholy a glyceroly, například alkanoly jako je dekanol (decylalkohol), cukerné alkoholy včetně sorbitolu, mannitolu, laktitolu a maltitolu, glykofural (tetrahydrofurfurylalkohol) a dipropylenglykol.

Rovněž se předpokládá, že se pro použití jako málo těkává složka mohou hodit i různé jiné látky včetně rostlinných olejů, organických kyselin, např. nasycených karboxylových kyselin včetně kyseliny laurové, myristové a stearové; nenasyčené karboxylové kyseliny včetně kyseliny sorbové, a zvláště kyseliny olejové; sacharin, kyselina askorbová, kyselina cyklamová, aminokyseliny či aspartam mohou být rovněž použity.

Málo těkává složka může zahrnovat estery, např. askorbylpalmitát a tokoferol; alkany jako např. dodekan a oktadekan; terpeny jako např. mentol, eukalyptol, limonen; cukry jako např. laktózu, glukózu, sacharózu; polysacharidy jako např. ethylcelulózu, dextran; antioxidační látky jako např. butylovaný hydroxytoluen, butylovaný hydroxyanisol; polymerní materiály jako např. polyvinylalkohol, polyvinylacetát, polyvinylpyrrolidon; aminy jako např. ethanolamin, diethanolamin, triethanolamin; steroidy jako např. cholesterol a cholesterolové estery.

Množství málo těkávé složky v prostředku závisí do určité míry na jeho hustotě a na množství aktivní látky a pomocného rozpouštědla v prostředku. Prostředek s výhodou zahrnuje nejvýše 20 hmotnostních % málo těkávé složky. Lépe pak prostředek zahrnuje nejvýše 10 hmotnostních % málo těkávé složky.

23.04.99

Při činnosti inhalačního přístroje se hnací látka a ethanol odpařují, ale vzhledem k nízkému tlaku par málo těkavé složky se tato látka obecně odpařovat nebude.

Předpokládá se, že by prostředek měl s výhodou obsahovat nejméně 0,2 hmot. % a lépe nejméně 1 hmot. % málo těkavé složky. Prostředek může obsahovat 1 až 2 hmot. %.

Nejvýhodněji je prostředek takový, že během činnosti aerosolového inhalačního přístroje za jeho použití není MMAD aerosolových částic menší než  $2\text{ }\mu\text{m}$ . Pro některé aktivní látky není MMAD s výhodou menší než  $2,5\text{ }\mu\text{m}$  a pro několik málo přípravků bude upřednostňovaný MMAD větší než  $3\text{ }\mu\text{m}$  či dokonce větší než  $4\text{ }\mu\text{m}$ . Jak je uvedeno níže v Příkladech, u jednoho odpovídajícího inhalačního přípravku používajícího hnací látky typu CFC je MMAD aerosolových částic přibližně  $2,8\text{ }\mu\text{m}$  (viz níže Tabulka 4).

Upřednostňovanými HFA-hnacími látkami jsou HFA 134a a HFA 227. Hnací látka může zahrnovat směs více než jedné složky.

Prostředek může být ve formě roztoku nebo suspense či ultrajemné suspense anebo koloidního roztoku. Vynález je zvláště závažný, pokud je prostředek roztokem, ale týká se také suspense, zvláště suspense o malé velikosti částic. Prostředek je s výhodou roztokem.

V některých případech může být k prostředku přidáno malé množství vody ke zlepšení rozpouštění aktivní látky a/nebo málo těkavé složky v pomocném rozpouštědle.

23.04.99

Aktivní látkou může být jedna či více z kterýchkoli biologicky aktivních látek, které lze podávat inhalačně. aktivní látky běžně podávané touto cestou zahrnují  $\beta_2$  agonisty, např. salbutamol a jeho sole, steroidy jako např. dipropionát beclomethasonu nebo anticholinergní látky jako např. bromid ipratropia.

Vynález dále předkládá v prostředku pro aerosolový inhalační přístroj použití málo těkavé složky, přičemž prostředek zahrnuje aktivní látku, hnací látku obsahující hydrofluoroalkan (HFA) a pomocné rozpouštědlo, ke zvýšení hmotnostního středního aerodynamického průměru (MMAD) aerosolových částic při činnosti inhalačního přístroje.

Jak bylo výše uvedeno, při činnosti inhalačního přístroje mají aerosolové částice s výhodou MMAD nejméně 2  $\mu\text{m}$ , pro mnoho přípravků pak ještě lépe nejméně 2,5  $\mu\text{m}$ .

Jak bylo dříve uvedeno, málo těkavá složka má s výhodou tlak par při 25°C nejvýše 0,1 kPa.

Vynález rovněž poskytuje inhalační přístroj, obsahující prostředek podle tohoto vynálezu.

Poskytuje také způsob plnění aerosolového inhalačního přístroje prostředkem, přičemž tento způsob zahrnuje plnění následujících složek do inhalačního přístroje:

- (a) jedné či více aktivních látek,
  - (b) jedné či více málo těkavých složek,
  - (c) jednoho či více pomocných rozpouštědel
- a následné přidání hnací látky, obsahující hydrofluoroalkan (HFA).





Vynález dále poskytuje aerosolové částice emitované z aerosolového inhalačního přístroje obsahujícího prostředek, kdy tento prostředek zahrnuje aktivní složku, hnací látku obsahující hydrofluorocalkan (HFA), pomocné rozpouštědlo a málo těkavou složku, přičemž hmotnostní střední aerodynamický průměr (MMAD) aerosolových částic není menší než 2  $\mu\text{m}$ .

U některých prostředků se dává přednost tomu, aby MMAD částic nebyl menší než 2,5  $\mu\text{m}$ , jak bylo uvedeno výše.

Částice budou obvykle ve formě kapének.

Ztělesnění vynálezu bude nyní popsáno pomocí příkladů.

#### Příklady provedení vynálezu

Aerosolové prostředky podle vynálezu popsané níže byly připraveny následující metodou. Potřebné složky prostředku byly přidány do kovové nádoby v následujícím pořadí: léčivo, netěkavá přídavná látka, absolutní ethanol. Po zatěsnění ventilu do nádoby byla ventilem přidána hnací látka. Váhový přírůstek nádoby po přidání každé složky byl zaznamenáván, aby bylo možné vypočítat hmotnostní procenta každé složky v přípravku.

Distribuce aerodynamické velikosti částic každého přípravku byla charakterizována za použití zařízení "Multistage Cascade Impactor" podle postupu popsaného v Evropském lékopisu, 2. vydání z roku 1995, v dílu V.5.9.1. na stranách 15-17. V tomto specifickém případě bylo použito zařízení Anderson Cascade Impactor (ACI). Předkládané výsledky byly získány z 10 kumulativních uvedení do chodu.

23.04.99

Ukládání léku na každou ACI desku bylo bylo stanovováno pomocí HPLC. Hmotnostní střední aerodynamický průměr (MMAD) a geometrická standardní odchylka (GSD) byly počítány z diagramů rostoucího procentního množství sítí prošlého léku, nahromaděného na každé ACI desce (pravidelná stupnice), vůči hornímu meznímu průměru pro každou odpovídající ACI desku (stupnice  $\log_{10}$ ). Dávka jemných částic každého přípravku byla stanovena z hmotnosti léku, nahromaděného ve stupních 2 na cestě k filtru ( $< 5,8 \mu\text{m}$ ), dělené počtem uvedení do činnosti v pokusu.

Tabulky 1 a 2 znázorňují srovnávací příklady, ukazující charakteristiky aerosolových přípravků s obsahem HFA 134a, různých množství dipropionátu beclomethasonu (BDP) (aktivní látky) a různých koncentrací ethanolu. Prostředky neobsahovaly málo těkavou složku. Jak je zřejmé, MMAD není v zásadě ovlivněn poměrem pomocného rozpouštědla a hnací látky.

Zvýšení koncentrace aktivní složky poskytuje malé změny MMAD, který je v tomto případě v souladu s obsahem BDP.

U stejných koncentrací BDP obsah ethanolu ani přidání vody až do 0,5 % významně neovlivnily MMAD.

Tabulka 3 srovnává charakteristiky standardního přípravku s CFC a bromidem ipratropia (IPBr) s tekutými přípravky obsahujícími HFA 134a, ethanol a bromid ipratropia, jejichž obsah glycerolu činí 0 až 1 %.

Je zřejmé, že MMAD přípravků, které používají jako hnací látku HFA, je významně nižší než MMAD běžných přípravků s CFC.

200499

Hodnota MMAD přípravků HFA/ethanol-IPBr je  $1,2 \pm 1,9$  nebo  $1,3 \pm 0,1$   $\mu\text{m}$  v závislosti na obsahu ethanolu (respektive  $12,9 \pm 0,1$  % hm./hm. a 25 % hm./hm.) ve srovnání s MMAD  $2,8 \pm 0,1$   $\mu\text{m}$  u přípravků s CFC-IPBr.

Přidání málo těkavé přídavné látky jako je glycerol zvyšuje MMAD částic tekutých přípravků s HFA; zvýšení je ve vzájemném vztahu s koncentrací glycerolu.

V potvrzení výsledků Tabulek 1 a 2 není MMAD v zásadě ovlivněno poměrem pomocného rozpouštědla a hnací látky.

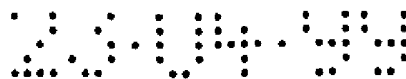
V jiných studiích byly stanovovány účinky zvýšených koncentrací propylenglykolu, glycerolu a polyethylenglykolu (PEG) v prostředcích s HFA 134a, ethanolem a dipropionátem beclomethasonu (BDP).

Procentní údaje uváděné u složek jednotlivých prostředků jsou hmotnostními procenty, pokud není uvedeno jinak.

Výsledky jsou shrnuty v Tabulkách 4, 5, 6, 7 a 8.

Výsledky ukazují přímou závislost mezi procenty málo těkavé složky a MMAD částic. Zde lze poznamenat, že existuje slabý vliv hnacího otvoru na MMAD, ale vztah mezi koncentrací málo těkavé složky a MMAD přetrvává. Tato zjištění ukazují, že přidání stanoveného množství málo těkavých přídavných látek může v přípravcích s HFA zvýšit MMAD částic na hodnoty, srovnatelné s MMAD dříve známých přípravků s CFC, které by měly být nahrazeny přípravky s HFA.

S výhodou není přidáním málo těkavé složky významně



změněna GSD. Zejména u glycerolu jako málo těkavé složky ukazují Tabulky 6 a 7, že GDS není přidáním glycerolu zásadně změněna. Glycerol je pro málo těkavou složku zvláště upřednostňovanou látkou.

Zvýšení MMAD částic přidáním stanoveného množství glycerolu bylo pozorováno také v tekutých přípravcích s HFA a s flunisolidem (Tabulka 9), v přítomnosti mírné koncentrace činidla korigujícího chuť jako je methanol.

Analogické výsledky byly získány se salbutamolem, jak je zřejmé z Tabulky 10. Malé množství kyseliny olejové (0,3 %) bylo přidáno k přípravku pro zlepšení fyzikální stálosti roztoku. Tato koncentrace kyseliny olejové v zásadě nepozměnila MMAD částic aktivní látky.

V Tabulce 11 jsou srovnány HFA 134a, ethanol  $15,4 \pm 0,2$  % a BDP v kombinaci se salbutamolovými prostředky s obsahem 1,2% glycerolu a bez něho a s obsahem kyseliny olejové od 0 do 1,3 %.

Výsledky ukazují že:

- (a) MMAD dvou aktivních látek v tekutých prostředcích bez málo těkavých složek je prakticky stejný jako u jednotlivých sloučenin;
- (b) kyselina olejová v koncentraci 1,3 % působí jako málo těkavá sloučenina o nízké hustotě a vytváří znatelné zvýšení MMAD částic;
- (c) vliv málo těkavé sloučeniny na MMAD je ve vzájemném vztahu s její hustotou; kyselina olejová v koncentraci 1,3 % působí zvýšení MMAD v rozhodně menším rozsahu než 1,2 % glycerolu, majícího vyšší hustotu;

23.04.99

(d) přítomnost dvou aktivních látek v prostředku, málo  
těkavé složky a stabilizátoru, nevytváří žádnou  
interferenci (střetávání zájmů) mezi složkami.

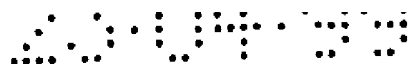
Kyselina olejová je další upřednostňovanou látkou pro  
málo těkavou složku o nízké hustotě.

Konečně Tabulka 12 ukazuje, že přidání málo těkavé  
složky umožňuje modulaci MMAD aktivní látky, formované jako  
roztok v systému HFA 227/ethanol.

Prostředky podle vynálezu tedy umožňují zlepšení  
charakteristik vnesení léků do plic modulací velikostí  
aerodynamické částice a distribuce velikostí tak, aby profil  
ukládání poskytl odpovídající klinický účinek.

Tabulka 1: BDP přípravky v HFA 134a a ethanolu - otvor pro hrač látku 0,25 mm

|                                 | BDP 10 mg/10 ml<br>ethanol 7,9 % | BDP 10 mg/10 ml<br>ethanol 12,9-13,0 % | BDP 20 mg/10 ml<br>ethanol 7,9 % | BDP 20 mg/10 ml<br>ethanol 13,0 % |
|---------------------------------|----------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|
| střední emitovaná<br>dávka (µg) | 44,7                             | 45,1                                   | 84,8                             | 87,6                              |
| dávka jemných<br>částic (µg)    | 31,1                             | 24,5                                   | 63,1                             | 46,2                              |
| MMAD±GSD                        | 0,8±1,8                          | 0,9±2,0                                | 1,0±1,8                          | 1,0±1,9                           |
| hmotnost vstříku<br>(mg)        | 59,0                             | 58,7                                   | 59,1                             | 57,6                              |
| opakování                       | 6                                | 2                                      | 6                                | 2                                 |



Tabulka 2: BDP přípravky v HFA 134a, ethanolu a malém množství vody (do 0,5 %)

- otvor pro hnačí látku 0,33 mm

|                                 | BDP 10 mg/10 ml<br>ethanol 13,7 %<br>H <sub>2</sub> O 0,1 % | BDP 10 mg/10 ml<br>ethanol 13,6 %<br>H <sub>2</sub> O 0,5 % | BDP 50 mg/10 ml<br>ethanol 14,9 %<br>H <sub>2</sub> O 0,1 % | BDP 50 mg/10 ml<br>ethanol 14,9 %<br>H <sub>2</sub> O 0,5 % |
|---------------------------------|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| střední emitovaná<br>dávka (µg) | 43,2                                                        | 42,9                                                        | 222,1                                                       | 215,1                                                       |
| dávka jemných<br>částic (µg)    | 14,9                                                        | 12,7                                                        | 67,4                                                        | 60,2                                                        |
| MMAD (µm) ± GSD                 | 1,0±2,2                                                     | 1,0±2,1                                                     | 1,8±2,2                                                     | 1,7±2,2                                                     |
| hmotnost vstříku<br>(mg)        | 58,1                                                        | 58,0                                                        | 59,0                                                        | 57,5                                                        |
| opakování                       | 6                                                           | 6                                                           | 6                                                           | 6                                                           |

Tabulka 3: Srovnání standardního přípravku s CFC a bromidem ipratropia (4 mg/10 ml IPBr) a roztoku HFA 134a-bromidu ipratropia v přítomnosti a nepřítomnosti rostoucího množství glycerolu

| přípravky                       | CFC-IPBr | HFA 134a/ethanol<br>25% - IPBr ** | HFA 134a - IPBr * |         |
|---------------------------------|----------|-----------------------------------|-------------------|---------|
| obsah glycerolu (%)             |          | 0                                 | 0                 | 0,5     |
| střední emitovaná<br>dávka (μg) | 18,8     | 17,1                              | 16,1              | 18,7    |
| dávka jemných<br>částic (μg)    | 6,1      | 2,6                               | 3,9               | 6,9     |
|                                 |          |                                   |                   | 5,6     |
| MMAD (μm) ± GSD                 | 2,8±1,8  | 1,3±2,0                           | 1,2±1,9           | 1,9±2,0 |
|                                 |          |                                   |                   | 2,5±2,1 |
| hmotnost vstříku<br>(mg)        | 75,4     | 55,7                              | 58,0              | 59,0    |
| opakování                       | 3        | 4                                 | 6                 | 6       |

\* HFA přípravek: 4 mg/10 ml IPBr; ethanol 12,9±0,1 % (hm./hm.); HFA 134a doplnit do 12 ml.

\*\* IPBr 4 mg/10 ml; HFA 134a doplnit do 12 ml.

Otvor pro hnací látku: 0,33 mm



Tabulka 4: Srovnání přípravků s BDP v HFA 134a a ethanolu v přítomnosti rostoucího množství propylenglykolu

|                                 |         | obsah propylenglykolu (v %, hmotn./hmotnost) |         |         |
|---------------------------------|---------|----------------------------------------------|---------|---------|
| střední emitovaná<br>dávka (µg) | 0,0     | 1,1                                          | 3,2     | 6,8     |
|                                 | 41,8    | 44,0                                         | 43,6    | 44,9    |
| dávka jemných<br>částic (µg)    | 10,3    | 9,3                                          | 7,3     | 4,9     |
| MMAD (µm) ± GSD                 | 1,1±2,3 | 1,6±3,4                                      | 2,9±4,1 | 4,6±3,9 |
| opakování                       | 2       | 6                                            | 6       | 6       |

Přípravek: BDP 10 mg/10 ml; ethanol 12,9±0,1 % (hm./hm.); HFA 134a doplnit do 12 ml.  
 Otvor pro hnací látku: 0,42 mm

Tabulka 5: Srovnání přípravků s BDP v HFA 134a a ethanolu v přítomnosti rostoucího množství propylenglykolu

|                              |         | obsah propylenglykolu (v %, hmotn./hmotnost) |         |         |
|------------------------------|---------|----------------------------------------------|---------|---------|
|                              |         | 0,0                                          | 0,7     | 2,8     |
|                              |         |                                              |         | 6,3     |
| střední emitovaná dávka (µg) | 209,1   | 218,4                                        | 204,2   | 242,6   |
| dávka jemných částic (µg)    | 41,6    | 41,1                                         | 32,1    | 25,2    |
| MMAD (µm) ± GSD              | 1,7±2,3 | 2,1±2,7                                      | 3,3±3,2 | 4,4±3,8 |
| opakování                    | 3       | 3                                            | 3       | 3       |

Přípravek: BDP 50 mg/10 ml; ethanol 15,2±0,4 % (hm./hm.); HFA 134a doplnit do 12 ml.  
 Otvor pro hnací látku: 0,42 mm

Tabulka 6: Srovnání přípravků s BDP v HFA 134a a ethanolu v přítomnosti rostoucího množství glycerolu

|                              |         | obsah glycerolu (v %, hmotn./hmotnost) |         |         |
|------------------------------|---------|----------------------------------------|---------|---------|
|                              | 0,0     | 1,0                                    | 1,3     | 1,6     |
| střední emitovaná dávka (µg) | 205,8   | 216,3                                  | 220,8   | 228,0   |
| dávka jemných částic (µg)    | 105,9   | 94,4                                   | 100,3   | 96,6    |
| MMAD (µm) ± GSD              | 1,4±1,9 | 2,4±2,0                                | 2,6±2,0 | 2,7±2,0 |
| opakování                    | 6       | 3                                      | 3       | 2       |

Přípravek: BDP 50 mg/10 ml; ethanol 15,0±0,2 % (hm./hm.); HFA 134a doplnit do 12 ml.  
 Otvor pro hnací látku: 0,25 mm



Tabulka 7: Srovnání přípravků s BDP v HFA 134a a ethanolu v přítomnosti rostoucího množství glycerolu

| obsah glycerolu (v %, hmotn./hmotnost) |         |         |         |         |  |
|----------------------------------------|---------|---------|---------|---------|--|
|                                        | 0,0     | 1,0     | 1,3     | 1,6     |  |
| střední emitovaná<br>dávka (µg)        | 222,1   | 227,9   | 228,4   | 231,7   |  |
| dávka jemných<br>částic (µg)           | 67,4    | 55,9    | 54,3    | 50,9    |  |
| MMAD (µm) ± GSD                        | 1,8±2,2 | 2,8±2,2 | 3,1±2,3 | 3,1±2,3 |  |
| opakování                              | 6       | 4       | 3       | 2       |  |

Přípravek: BDP 50 mg/10 ml; ethanol 15,0±0,2 % (hm./hm.); HFA 134a doplnit do 12 ml.  
Otvor pro hnací látku: 0,33 mm

250959

Tabuika 8: Srovnání přípravků s BDP v HFA 134a a ethanolu v přítomnosti polyethylenglykolu 400  
nebo 8 000

PEG 400                      PEG 8 000  
(v %, hm./hm.)            (v %, hm./hm.)

1,1                              1,0                              0,0

střední emitovaná      218,9                      215,0                      222,1  
dávka (µg)

dávka jemných              55,6                      55,6                      67,4  
částic (µg)

MMAD (µm) ± GSD              2,5±2,2                      2,5±2,2                      1,8±2,2

opakování                      2                              1                              6

Přípravek: BDP 50 mg/10 ml; ethanol 14,9±0,1 % (hm./hm.); HFA 134a doplnit do 12 ml.  
Otvor pro hnací látku: 0,33 mm

Tabulka 9: Srovnání flunisolidových tekutých přípravků v HFA 134a a ethanolu v přítomnosti a v nepřítomnosti glycerolu

| menthol<br>% (hm./hm.) | glycerol<br>% (hm./hm.) | dávka jemných<br>částic, FPD (μg) | MMAO | GSD  | emitovaná<br>dávka (μg) | opakování (n) |
|------------------------|-------------------------|-----------------------------------|------|------|-------------------------|---------------|
| 0                      | 0                       | 76,85                             | 1,8  | 2,15 | 217,1                   | 2             |
| 0,4                    | 0,9                     | 77,84                             | 2,9  | 2,1  | 221,6                   | 5             |

- 29 -

Přípravek: flunisolid 50 mg/10 ml; ethanol 15,0±0,1 % (hm./hm.); HFA 134a doplnit do 12 ml.  
 Otvor pro hnací látku: 0,30 mm

2004

Tabulka 10: Srovnání tekutých přípravků se salbutamolovou basí v HFA 134a a ethanolu v přítomnosti a v nepřítomnosti glycerolu

| glycerol<br>% (hm./hm.) | kys. olejová<br>% (hm./hm.) | emitovaná<br>dávka (µg) | FPD (µg) | MMAD (µg) | GSD | opakování (n) |
|-------------------------|-----------------------------|-------------------------|----------|-----------|-----|---------------|
| 0                       | 0,35                        | 85,8                    | 29,1     | 1,7       | 2,3 | 1             |
| 1,3                     | 0,36                        | 92,0                    | 25,2     | 2,8       | 2,4 | 1             |

Přípravek: salbutamolová base 20 mg/10 ml; ethanol 15 % (hm./hm.); HFA 134a doplnit do 12 ml.  
 Otvor pro hnací látku: 0,30 mm

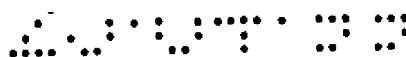
2004-99

Tabuľka 11: Kombinace BDP a salbutamolové báze v tekutých prostředcích v HFA 134a a ethanolu, v  
přítomnosti a v nepřítomnosti glycerolu, kyseliny olejové a jejich kombinace

| glycerol<br>%<br>(hm./hm.) | kys.<br>olejová<br>% (hm./hm.) | BDP                   |             |              | salbutamolová base |                       |             | otvor pro<br>hnací<br>látku (mm) | n   |
|----------------------------|--------------------------------|-----------------------|-------------|--------------|--------------------|-----------------------|-------------|----------------------------------|-----|
|                            |                                | emit.<br>dávk<br>(μg) | FPD<br>(μg) | MMAD<br>(μg) | GSD                | emit.<br>dávk<br>(μg) | FPD<br>(μg) | MMAD<br>(μg)                     |     |
| 0                          | 0                              | 208,9                 | 67,8        | 1,7          | 2,4                | 82,5                  | 26,9        | 1,7                              | 2,2 |
| 0                          | 0,3                            | 212,7                 | 60,6        | 2,2          | 2,3                | 84,8                  | 24,0        | 2,0                              | 2,6 |
| 0                          | 1,3                            | 212,5                 | 58,5        | 2,4          | 2,2                | 85,9                  | 23,9        | 2,4                              | 2,1 |
| 1,2                        | 0,3                            | 210,8                 | 63,3        | 2,9          | 2,1                | 85,3                  | 25,1        | 3,0                              | 2,0 |

Přípravek: BDP 50 mg/10 ml; salbutamolová base 20 mg/10 ml; ethanol 15,4±0,2 % (hm./hm.); HFA  
134a doplnit do 12 ml.





Tabulka 12: Přípravky s BDP (50 mg/10 ml) v HFA 227 a ethanolu 15,0±0,2 % (hm./hm.), v  
 přítomnosti a v nepřítomnosti glycerolu jako netěkavé přídavné látky. HFA 227  
 doplnit do 12 ml; otvor pro hnací látku 0,33 mm.

|                             | HFA 227               |                          |
|-----------------------------|-----------------------|--------------------------|
|                             | 0% (hm./hm.) glycerol | 1,42% (hm./hm.) glycerol |
| FPD (µg)                    | 62,1                  | 43,5                     |
| MMAD (µg)                   | 2,2                   | 4,1                      |
| GSD                         | 2,6                   | 2,4                      |
| střed. emitovaná dávka (µg) | 221,25                | 230,5                    |
| opakování                   | 2                     | 2                        |

Zastupuje:

## P A T E N T O V É   N Á R O K Y

1. Farmaceutický prostředek pro použití v aerosolovém inhalačním přístroji, v y z n a č u j í c í s e t í m , že prostředek zahrnuje aktivní látku, hnací látku obsahující hydrofluoroalkan (HFA), pomocné rozpouštědlo a dále zahrnuje málo těkavou složku ke zvýšení hmotnostního středního aerodynamického průměru (MMAD) aerosolových částic při činnosti inhalačního přístroje.

2. Farmaceutický prostředek podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že málo těkavá složka má při teplotě 25°C tlak par nejvýše 0,1 kPa.

3. Farmaceutický prostředek podle nároku 2, v y z n a č u j í c í s e t í m , že málo těkavá složka má při teplotě 25°C tlak par nejvýše 0,05 kPa.

4. Farmaceutický prostředek podle kteréhokoli z předcházejících nároků, v y z n a č u j í c í s e t í m , že pomocné rozpouštědlo má při teplotě 25°C tlak par nejméně 3 kPa.

5. Farmaceutický prostředek podle kteréhokoli z předcházejících nároků, v y z n a č u j í c í s e t í m , že pomocné rozpouštědlo má při teplotě 25°C tlak par nejméně 5 kPa.

6. Farmaceutický prostředek podle kteréhokoli z předcházejících nároků, v y z n a č u j í c í s e t í m , že pomocným rozpouštědlem je alkohol.



7. Farmaceutický prostředek podle kteréhokoli z předcházejících nároků, v y z n a č u j í c í s e t í m , že málo těkává složka zahrnuje glycerol.

8. Farmaceutický prostředek podle kteréhokoli z předcházejících nároků, v y z n a č u j í c í s e t í m , že málo těkává složka zahrnuje kyselinu olejovou.

9. Farmaceutický prostředek podle kteréhokoli z předcházejících nároků, v y z n a č u j í c í s e t í m , že hnací látka obsahuje jednu nebo více sloučenin HFA, zvolených ze skupiny, zahrnující HFA 134a a HFA 227.

10. Farmaceutický prostředek podle kteréhokoli z předcházejících nároků, v y z n a č u j í c í s e t í m , že prostředek obsahuje nejvýše 20 hmotnostních % málo těkávé složky.

11. Farmaceutický prostředek podle kteréhokoli z předcházejících nároků, v y z n a č u j í c í s e t í m , že prostředek obsahuje alespoň 0,2 hmotnostního % málo těkávé složky.

12. Farmaceutický prostředek podle kteréhokoli z předcházejících nároků, v y z n a č u j í c í s e t í m , že jde o takový prostředek, u něhož není MMAD aerosolových částic při činnosti aerosolového přístroje za jeho použití menší než 2  $\mu\text{m}$ .

13. Farmaceutický prostředek podle kteréhokoli z předcházejících nároků, v y z n a č u j í c í s e t í m , že prostředek je ve formě roztoku.



14. Použití málo těkavé složky v prostředku pro aerosolový inhalační přístroj, přičemž prostředek zahrnuje aktivní látku, hnací látku obsahující hydrofluoroalkan (HFA) a pomocné rozpouštědlo, ke zvýšení hmotnostního středního aerodynamického průměru (MMAD) aerosolových částic při činnosti inhalačního přístroje.

15. Použití málo těkavé složky podle nároku 14 k poskytnutí MMAD aerosolových částic v hodnotě nejméně 2  $\mu\text{m}$ .

16. Použití málo těkavé složky podle nároku 14 nebo 15, v y z n a č u j í c í s e t í m , že málo těkavá složka má při 25°C tlak par nejvýše 0,1 kPa.

17. Použití málo těkavé složky podle kteréhokoli z nároků 14 až 16, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se jedná o prostředek podle kteréhokoli z nároků 1 až 13.

18. Aerosolový inhalační přístroj obsahující prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m , že jde o prostředek podle kteréhokoli z nároků 1 až 13.

19. Způsob plnění aerosolového inhalačního přístroje prostředkem, v y z n a č u j í c í s e t í m , že způsob zahrnuje plnění následujících složek do inhalačního přístroje:

- (a) jedné nebo více aktivních látek,
- (b) jedné nebo více málo těkavých složek,
- (c) jednoho nebo více pomocných rozpouštědel

s následným přidáním hnací látky, obsahující hydrofluoroalkan (HFA).



20. Způsob podle nároku 19, v y z n a č u j í c í s e t í m , že jde o prostředek podle kteréhokoli z nároků 1 až 13.

21. Aerosolové částice emitované z aerosolového inhalačního přístroje obsahujícího prostředek, přičemž prostředek zahrnuje aktivní složku, hnací látku obsahující hydrofluoroalkan (HFA), pomocné rozpouštědlo a málo těkavou složku, v y z n a č u j í c í s e t í m , že hmotnostní střední aerodynamický průměr (MMAD) aerosolových částic není menší než  $2\text{ }\mu\text{m}$ .

22. Aerosolové částice podle nároku 21, v y z n a č u j í c í s e t í m , že MMAD aerosolových částic není menší než  $2,5\text{ }\mu\text{m}$ .

23. Aerosolové částice podle nároku 21 nebo 22, v y z n a č u j í c í s e t í m , že jde o prostředek podle kteréhokoli z nároků 1 až 13.

Zastupuje: