

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

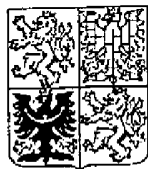
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

3258-97

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **10. 04. 96**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **14.04.95, 05.01.96**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **95/422111, 96/584859**

(33) Země priority: **US, US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **18. 03. 98**
(Věstník č. 3/98)

(86) PCT číslo: **PCT/US96/05006**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 96/32151**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

A 61 M 15/00
B 65 D 83/14
B 05 D 5/08

(71) Přihlášovatel:

**GLAXO WELLCOME INC., Research Triangle
Park, NC, US;**

(72) Původce:

Ashurst Ian C., Ware, GB;
**Herman Craig S., Research Triangle Park,
NC, US;**
Li-Bovet Li, Scotch Plains, NJ, US;
**Riebe Michael T., Research Triangle Park,
NC, US;**

(74) Zástupce:

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

(54) Název přihlášky vynálezu:

Inhalátor, inhalační systém a jeho použití

(57) Anotace:

Inhalátor odměřených dávek, který má část nebo všechny ze svých vnitřních povrchů potaženy nejméně jedním fluorovodíkovým polymerem, případně v kombinaci s nejméně jedním nefluorovodíkovým polymerem, pro podání inhalační lékové formy zahrnující flutikasonpropionát, nebo jeho fyziologicky přijatelný solvát, a fluorouhlovodíkové hnací činidlo, případně v kombinaci s nejméně jedním dalším farmakologicky aktivním činidlem nebo nejméně jedním excipientem.

CZ 3258-97 A3

Inhalátor, inhalační systém a jeho použití

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká inhalátoru odměřené dávky pro inhalaci léku do dýchacího traktu. Předkládaný vynález se dále týká inhalačního systému, který zahrnuje inhalátor podle vynálezu, a použití tohoto systému pro léčení dýchacích onemocnění.

Dosavadní stav techniky

Léky pro léčení respiračních a nosních onemocnění jsou často podávány ve formě aerosolu skrz ústa nebo nos. Jedním široce používaným postupem pro podávání těchto aerosolových lékových forem je vytvoření suspenze léku jako jemně mletého prášku ve zkapalněném plynu který je označován jako hnací činidlo. Suspenze je uskladněna v utěsněném kontejneru, který je schopen vydržet tlak požadovaný pro udržení hnacího činidla v kapalném stavu. Suspenze je vydávána prostřednictvím aktivace dávkovacího odměřovacího ventilu připevněného ke kontejneru.

Odměřovací ventil může být konstruován tak, aby konzistentně uvolňoval pevné, předem stanovené množství lékové formy po každé aktivaci. Jak je suspenze vytlačována z kontejneru skrz dávkovací odměřovací ventil prostřednictvím vysokého tlaku par hnacího činidla, hnací činidlo se rychle odpařuje, přičemž s sebou nese rychle se pohybující mrak velmi jemných částic lékové formy. Tento mrak částic je veden do nosu nebo do úst pacienta prostřednictvím usměrňujícího zařízení, jako je například válec nebo kužel s otevřeným koncem. Současně s aktivací aerosolového dávkovacího odměřovacího ventilu pacient inhaluje částice léku do plic

nebo nosní dutiny. Systémy podávání léku tímto způsobem jsou
známé jako "inhalátory odměřených dávek" (MDI). Obecný
odborný základ pro tuto formu terapie lze nalézt, například,
v Respiratory Drug Delivery, Peter Byron, CRC Press, Boca
5 Raton, FL (1990).

Pacienti často spoléhají na lék podávaný
prostřednictvím MDI pro rychlé ošetření respiračních
onemocnění, která jsou vyčerpávající a v některých případech
dokonce ohrožují život. Proto je podstatné, aby předepsaná
10 dávka aerosolového léku podávaného pacientovi konzistentně
splňovala specifikaci uváděnou výrobcem a splňovala požadavky
FDA a dalších kontrolních orgánů. To znamená, že každá dávka
v nádobce musí být stejná v rozsahu přísných tolerancí.

Některé aerosolové léky mají sklon přilnout k
15 vnitřním povrchům, to jest stěnám nádobky, ventilů a víček, v
MDI. To může vést k tomu, že pacient dostane podstatně méně
než je předepsané množství léku po každé aktivaci MDI. Tento
problém je zejména aktuální u systémů hnacích činidel na bázi
hydrofluoroalkanu (rovněž známý jednoduše jako "fluorovaný
20 uhlovodík"), například P134a a P227, které byly vyvinuty v
nedávných letech, aby nahradily chlorované a fluorované
uhlovodíky, jako jsou P11, P114 a P12.

Překvapivě bylo zjištěno, že potažení vnitřních
25 povrchů nádobky MDI fluorouhlovodíkovým polymerem podstatně
omezí nebo v podstatě odstraní problém lnutí nebo ukládání
flutikasonpropionátu na stěnách nádobky a tím zajistí
konzistentní podávání léku v aerosolu z MDI.

Podstata vynálezu

Podle vynálezu je tedy navržen inhalátor odměřených dávek, který má část nebo všechny ze svých vnitřních povrchů potaženy jedním nebo více fluorouhlovodíkovými polymery, případně v kombinaci s jedním nebo více nefluorouhlovodíkovými polymery, pro rozptýlení inhalační lékové formy zahrnující flutikasonpropionát, nebo jeho fyziologicky přijatelný solvát, a fluorouhlovodíkové hnací činidlo, případně v kombinaci s jedním nebo více dalšími farmakologicky aktivními činidly nebo jedním nebo více excipienty.

Termín "inhalátor odměřených dávek" nebo "MDI" označuje jednotku zahrnující nádobku, nasazené víčko zakrývající ústí nádobky, a lékový odměřovací ventil umístěný ve víčku, zatímco termín "MDI systém" zahrnuje také vhodné usměrňovací zařízení. Termín "MDI nádobka" označuje kontejner bez víčka a ventilu. Termín "lékový odměřovací ventil" nebo "MDI ventil" označuje ventil a jemu přidružené mechanismy, které podávají předem stanovené množství lékové formy z MDI po každé aktivaci. Usměrňovací zařízení může zahrnovat, například, ovládací zařízení pro ventil a válcový nebo kuželový průchod, skrz který může být lék dopravován z naplněné MDI nádobky přes MDI ventil do nosu nebo úst pacienta, například ovladač s náústkem. Vztah mezi částmi typického MDI je ilustrován v US patentu č. 5,261,538, který je začleněn do tohoto popisu prostřednictvím odkazu.

Termín "fluorouhlovodíkové polymery" označuje polymer, ve kterém byl jeden nebo více atomů vodíku v uhlovodíkovém řetězci nahrazen atomy fluoru. To znamená, že

"fluorouhlovodíkové polymery" zahrnují polymery perfluorovaného uhlovodíku, částečně fluorovaného uhlovodíku, chlorovaného a fluorovaného uhlovodíku, částečně chlorovaného a fluorovaného uhlovodíku nebo další jejich deriváty s halogenovými substituenty. "Fluorouhlovodíkové polymery" mohou být rozvětvené, homopolymery nebo kopolymery.

US patent č. 4,335,121, začleněný do tohoto spisu prostřednictvím odkazu, popisuje proti zánětlivou steroidní sloučeninu známou pod chemickým názvem [(6a, 11b, 16a, 17a)-6, 9-difluoro-11-hydroxy-16-metyl-3-oxo-17-(1-oxopropoxy) androsta-1, 4-dien-17-karbothiokyselina, S-fluoromethylester a pod obecným názvem "flutikasonpropionát". Flutikasonpropionát v aerosolové formě již byl přijat lékařskou obcí jako použitelný při léčení astmatu a je prodáván pod obchodními názvy "Flovent" a "Flonase". Flutikasonpropionát může být rovněž použit ve formě fyziologicky přijatelného solvátu.

Termín "léková forma" označuje flutikasonpropionát (nebo jeho fyziologicky přijatelný solvát), případně v kombinaci s jedním nebo více farmakologicky aktivními činidly, jako jsou další proti zánětlivá činidla, analgetická činidla, nebo dalšími respiračními léky, a případně obsahuje jeden nebo více excipientů, a fluorouhlovodíkové hnací činidlo. Termín "excipienty" zde označuje chemická činidla, která mají malou nebo žádnou farmakologickou aktivitu (pro použitá množství), která ale zlepšují lékovou formu nebo činnost MDI systému. Tak například excipienty zahrnují, ale nejsou omezeny na, povrchově aktivní činidla, konzervační činidla, příchutě, antioxidační činidla, činidla působící

proti shlukování, a pomocná rozpouštědla, jako je etanol a dietyleter.

Vhodná povrchově aktivní činidla jsou v oboru obecně známá, například, povrchově aktivní činidla popsaná v evropské patentové přihlášce č. 0327777. Množství použitého povrchově aktivního činidla je výhodně v rozsahu 0,001 % až 50 % hmotnostních vzhledem k léku, zvláště výhodně 0,05 až 5 % hmotnostních. Zvláště výhodným povrchově aktivním činidlem je 1,2-di[7-(F-hexyl) hexanoyl]-glycero-3-fosfo-N,N,N-trimetyletanolamin, které je rovněž známé jako 3, 5, 9-trioxa-4-fosfadokosan-1-aminum, 17, 17, 18, 18, 19, 19, 20, 20, 21, 21, 22, 22, 22-tridekafluoro-7[(8, 8, 9, 9, 10, 10, 11, 11, 12, 12, 13, 13, 13-tridekafluoro-1-oxotridecyl)oxy]-4-hydroxy-N,N,N-trimethyl-10-oxo-, vnitřní sůl, 4-oxid.

Polární pomocné rozpouštědlo, jako jsou C_{2-8} alifatické alkoholy a polyoly, například etanol, isopropanol a propylenglykol, výhodně etanol, může být zahrnuto v lékové formě v požadovaném množství buď jako jediný excipient nebo vedle dalších excipientů, jako jsou povrchově aktivní činidla. Výhodně může léková forma obsahovat 0,01 až 5 % hmotnostních z hmotnosti hnacího činidla polárního pomocného rozpouštědla, například etanolu, zvláště výhodně 0,1 až 5 % hmotnostních, například kolem 0,1 až 1 % hmotnostního.

Jak je osobám v oboru zcela zřejmé může léková forma pro použití podle předkládaného vynálezu obsahovat, pokud je to žádoucí, flutikasonpropionát (nebo jeho fyziologicky přijatelný solvát) v kombinaci s jedním nebo více dalšími farmakologicky aktivními činidly. Tyto léky mohou být vybrány z jakéhokoliv vhodného léku použitelného při inhalační terapii. Vhodné léky tedy mohou být vybrány, například, z

analgetik, jako je například kodein, dihydromorfin, ergotamin, fentanyl nebo morfin; anginózních přípravků, jako je například diltiazem; proti alergických činidel, jako je například kromoglykát, ketotifen nebo nedokromil; proti 5 infekčních činidel, jako jsou například cefalosporiny, peniciliny, streptomycin, sulfonamidy, tetracykliny a pentamidin; antihistaminů, jako je například methapyrilen; proti zánětlivých činidel, jako je například beklomethason (například dipropionát), flunisolid, budesonid, tipredan nebo 10 triamcinolonacetonid; antitusiv, jako je například noskapin; bronchodilatačních látek, jako je například salbutamol, salmeterol, efedrin, adrenalin, fenoterol, formoterol, isoprenalin, metaproterenol, fenylefrin, fenylpropanolamin, pirbuterol, reproterol, rimiterol, terbutalin, isoetharin, 15 tulobuterol, orciprenalin, nebo (-)-4amino-3,5-dichloro- α -[[[6-[2-(2-pyridinyl)etoxy]hexyl]amino]metyl]benzenemetanol; diuretik, jako je například amilorid; anticholinergentů, jako je například ipratropium, atropin nebo oxitropium; hormonů, jako je například kortison, hydrokortison nebo prednisolon; 20 xantinů, jako je například aminofylin, cholinteofyllinát, lysinteofyllinát nebo teofyllin, a terapeutických proteinů a peptidů, jako je například insulin a glukagon. Osobám v oboru znalým by mělo být zřejmé, že tam kde je to vhodné mohou být léky použity ve formě solí (například jako soli alkalických 25 kovů nebo aminů nebo jako soli s kyselinou) nebo jako estery (například nízkoalkylované estery) nebo jako solváty (například hydráty) pro optimalizaci aktivity a/nebo stability léku a/nebo pro minimalizaci rozpustnosti léku v hnacím činidlu.

Zvláště výhodné lékové formy obsahují flutikasonpropionát (nebo jeho fyziologicky přijatelný solvát) v kombinaci s bronchodilatační látkou, jako je salbutamol (například jako volný základ nebo sulfátová sůl) nebo salmeterol (například jako xinafoátová sůl).

Obzvláště výhodnou lékovou kombinací je flutikasonpropionát a salmeterolxinafoát.

Zde použitý termín "hnací činidla" označuje farmakologicky netečné kapaliny s teplotami varu od přibližně teploty místnosti (25°C) do přibližně -25°C, které samostatně nebo v kombinaci vytvářejí vysoký tlak par při teplotě místnosti. Po aktivaci MDI systému vytlačuje vysoký tlak par hnacího činidla v MDI odměřené množství lékové formy ven skrz odměřovací ventil a potom se hnací činidlo velmi rychle odpařuje, přičemž rozptyluje částice léku. Hnací činidla použitá podle předkládaného vynálezu jsou fluorované uhlovodíky s nízkou teplotou varu, zejména 1,1,1,2-tetrafluoroetan rovněž známý jako "hnací činidlo 134a" nebo "P 134a" a 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propan rovněž známý jako "hnací činidlo 227" nebo "P227".

Lékové formy pro použití podle předkládaného vynálezu mohou být bez nebo v podstatě bez excipientů, například povrchově aktivních činidel a pomocných rozpouštědel a podobně. Takové lékové formy jsou výhodné, protože mohou být v podstatě bez chuti a zabarvení, mohou být méně dráždivé a méně toxické než formy obsahující excipient. Tedy výhodná léková forma sestává v podstatě z flutikasonpropionátu, nebo jeho fyziologicky přijatelného solvátu, případně v kombinaci s jedním nebo více dalšími farmakologicky aktivními činidly, zejména salmeterolem (například ve formě xinafoátové soli), a

fluorouhlovodíkového hnacího činidla. Výhodnými hnacími činidly jsou 1,1,1,2-tetrafluoroetan, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propan nebo jejich směsi, a zejména 1,1,1,2-tetrafluoroetan.

5 Další léčivé formy pro použití podle předkládaného vynálezu mohou být bez nebo v podstatě bez povrchově aktivního činidla. Tedy další výhodná léčivá forma zahrnuje nebo sestává v podstatě z flutikasonpropionátu (nebo jeho
10 fyziologicky přijatelného solvátu), případně v kombinaci s jedním nebo více dalšími farmakologicky aktivními činidly, fluorouhlovodíkového hnacího činidla a z 0,01 až 5 % hmotnostních z hmotnosti hnacího činidla polárního pomocného rozpouštědla, přičemž tato forma je v podstatě bez povrchově aktivního činidla. Výhodnými hnacími činidly jsou
15 1,1,1,2-tetrafluoroetan, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propan nebo jejich směsi, a zejména 1,1,1,2-tetrafluoroetan nebo 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propan.

20 Nejčastěji jsou MDI nádobka a víčko vyrobeny z hliníku nebo slitiny hliníku, ačkoliv mohou být použity i jiné kovy, které nejsou nepříznivě ovlivňovány léčivou formou, například nerezová ocel, slitina mědi nebo pocínovaný plech. MDI může být rovněž vyroben ze skla nebo plastu. Výhodně jsou ale MDI nádoby použité podle předkládaného vynálezu vyrobeny z hliníku nebo jeho slitiny. Výhodně může
25 být použita MDI nádobka z tvrzeného hliníku nebo slitiny hliníku. Takové tvrzené MDI nádoby jsou schopné vydržet obzvláště náročné podmínky při potahování a vytvrzování, například zvláště vysoké teploty, které mohou být požadovány pro určité fluorouhlovodíkové polymery. Tvrzené MDI nádoby,
30 které mají snížený sklon k poškození při vysokých teplotách,

zahrnují MDI nádobky s bočními stěnami a základnou se zvětšenou tloušťkou a MDI nádobky s v podstatě eliptickou základnou (což zvětšuje úhel mezi bočními stěnami a základnou nádobky) spíše než s polokulovou základnou standardních MDI nádobek. MDI nádobky mající eliptickou základnu nabízejí další výhodu v tom, že usnadňují proces potahování.

Lékový odměřovací ventil sestává z dílů, které jsou obvykle vyrobeny z nerezové oceli, polymeru farmakologicky netečnému a odolnému proti hnacímu činidlu, jako je acetal, polyamid (například Nylon®), polykarbonát, polyester, fluoruhlovodíkový polymer (například Teflon®), nebo z kombinací těchto materiálů. Dále jsou v tomto ventilu a kolem tohoto ventilu použita těsnění a "O" kroužky z různých materiálů (například nitrilových pryží, polyuretanu, acetylové pryskyřice, fluoruhlovodíkových polymerů) nebo dalších elastomerních materiálů.

Fluoruhlovodíkové polymery pro použití podle předkládaného vynálezu zahrnují fluoruhlovodíkové polymery, které jsou vytvořeny z násobků jedné nebo více následujících monomerických jednotek: tetrafluoroetylen (PTFE), fluorovaný etylenpropylen (FEP), perfluoroalkoxyalkan (PFA), etylentetrafluoroetylen (ETFE), vinylidenfluorid (PVDF), a chlorovaný etylentetrafluoretylen. Fluorované polymery, které mají relativně velký poměr atomů fluoru k atomům uhlíku, jako jsou perfluoruhlovodíkové polymery, například PTFE, PFA a FEP, jsou výhodné.

Fluorovaný polymer může být smíchán s nefluorovanými polymery, jako jsou polyamidy, polyimidy, polyetersulfony, polyfenylensulfidy a aminformaldehydové termosetové pryskyřice. Tyto přídatné polymery zlepšují adhezi

polymerního potahu na stěny nádoby. Výhodnými směsmi polymerů jsou PTFE/FEP/polyamidimid, PTFE/polyetersulfon (PES) a FEP/benzoguanamid.

5 Zvláště výhodnými potahy jsou čistý PFA, FEP a směs PTFE a polyetersulfonu (PES).

10 Fluorouhlovodíkové polymery jsou prodávány pod obchodními značkami, jako je Teflon®, Tefzel®, Halar®, Hostaflon®, Polyflon® a Neoflon®. Stupně polymeru zahrnují FEP DuPont 856-200, PFA DuPont 857-200, PTFE-PES DuPont 3200-100, PTFE-FEP-polyamidimid DuPont 856P23485, FEP prášek DuPont 532 a PFA Hoechst 6900n. Tloušťka potahu je v rozsahu od přibližně 1 µm do přibližně 100 µm, například 1 µm až 25 µm. Potahy mohou být nanášeny v jedné nebo více potahových vrstvách.

15 Výhodně jsou fluorouhlovodíkové polymery pro použití podle předkládaného vynálezu potaženy na MDI nádoby vyrobené z kovu, zejména na MDI nádoby vyrobené z hliníku nebo jeho slitiny.

20 Velikost částic částicového léku (například mikromletého) by měla být taková, aby umožňovala inhalování v podstatě veškerého léku do plic při podání aerosolové formy a tudíž bude menší než 100 µm, výhodně menší než 20 µm a zvláště výhodně v rozsahu 1 až 10 µm, například 1 až 5 µm.

25 Finální léková forma výhodně obsahuje 0,005 až 10 % hmotnostních, zejména 0,005 až 5 % hmotnostních a zvláště výhodně 0,01 až 1,0 % hmotnostního léku vzhledem k celkové hmotnosti formy.

30 Podle dalšího aspektu předkládaného vynálezu je navržen inhalátor odměřených dávek, který má část nebo

všechny ze svých vnitřních kovových povrchů potaženy jedním nebo více fluorouhlovodíkovými polymery, případně v kombinaci s jedním nebo více nefluorouhlovodíkovými polymery, pro rozptýlení inhalační lékové formy zahrnující
5 flutikasonpropionát, a fluorouhlovodíkové hnací činidlo, případně v kombinaci s jedním nebo více dalšími farmakologicky aktivními činidly a jedním nebo více excipienty.

Zvláštním aspektem předkládaného vynálezu je MDI,
10 který má část nebo v podstatě všechny ze svých vnitřních kovových povrchů potaženy s PFA nebo FEP, nebo míchanými fluoropolymerickými pryskyřicovými systémy, jako je PTFE-PES, s nebo bez základního potahu z polyamidimidu nebo polyetersulfonu pro podávání lékové formy, jak je definováno
15 výše. Výhodné lékové formy pro použití v tomto MDI sestávají v podstatě z flutikasonpropionátu (nebo jeho fyziologicky přijatelného solvátu), případně v kombinaci s jedním nebo více dalšími farmakologicky aktivními činidly, zejména salmeterolem (například ve formě xinafoátové soli), a
20 fluorouhlovodíkového hnacího činidla, zejména jako je 1,1,1,2-tetrafluoroetan, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropan nebo jejich směsi, a zejména 1,1,1,2-tetrafluoroetan. Výhodně je MDI nádobka vyrobena z hliníku nebo jeho slitiny.

MDI nádobka může být potažena prostřednictvím v oboru
25 známých kovových potahů. Například kov, jako je hliník nebo nerezová ocel, může být předem potažen jako vinutý materiál a vytvrzen předtím, než je lisován nebo tažen do tvaru nádobky. Tento postup je velmi vhodný pro velkoobjemovou výrobu a to ze dvou důvodů. Za prvé obor potahování vinutého materiálu je
30 dobře rozvinutý a několik výrobců může dodat potažené kovové

vinuté materiály s vysokými standardy stálosti a ve velkém rozsahu tlouštěk. Za druhé může být předem potažený materiál lisován nebo tažen s vysokými rychlostmi a přesností v podstatě stejnými postupy, které jsou používány pro tažení nebo lisování nepotaženého materiálu.

Další technikou pro získání potažených nádobek je elektrostatické potahování suchým práškem nebo rozprašování, které se provádí uvnitř MDI nádobek s potahovými směsmi fluorovaného polymeru a polymeru, a potom vytvrzování. Předem vytvořené MDI nádobky mohou být rovněž ponořeny do potahové směsi fluoruhlovodíkového polymeru a polymeru a vytvrzeny, čímž se stanou potaženými na vnitřku a vnějšku. Směs fluoruhlovodíkového polymeru a polymeru může být rovněž nalita dovnitř MDI nádobek a potom odvedena ven, přičemž zanechává vnitřky s polymerickým potahem. Výhodně, pro usnadnění výroby, jsou MDI nádobky potahovány rozprašováním směsi fluorovaného polymeru a polymeru.

Směs fluoruhlovodíkového polymeru a polymeru může být rovněž vytvořena na místě na stěnách nádobky s použitím plazmové polymerace fluoruhlovodíkových monomerů. Film fluoruhlovodíkového polymeru může být nafouknut dovnitř MDI nádobek, aby zde tvořil kapsu. Různé fluoruhlovodíkové polymery, jako je ETFE, FEP a PTFE, jsou dosažitelné ve formě filmu.

Vhodná teplota vytvrzování je závislá na směsi fluoruhlovodíkového polymeru a polymeru, vybrané pro potahování, a na použitém způsobu potahování. Ovšem pro potahování vinutých materiálů a pro potahování rozprašováním jsou obvykle požadovány teploty překračující teplotu tavení polymeru, například přibližně 50°C nad teplotou tavení, po

05.12.97

dobu až kolem 20 minut, jako je kolem 5 až 10 minut, například kolem 8 minut, nebo podle požadavků. Pro shora uváděné výhodné a zvláště výhodné směsi fluorouhlovodíkového polymeru a polymeru jsou vhodné teploty vytvrzování v rozsahu od přibližně 300°C do přibližně 400°C, například kolem 350°C až 380°C, pro plazmovou polymeraci mohou být použity typicky teploty v rozsahu od přibližně 20°C do přibližně 100°C.

MDI popisované v tomto popisu mohou být vytvořeny postupy v oboru známými (například viz Byron výše, a US patent č. 5,345,980) při nahrazení běžných nádobek nádobkami potaženými směsí fluorovaného polymeru a polymeru. To znamená, že flutikasonpropionát a další složky lékové formy jsou naplněny do aerosolové nádoby potažené směsí fluorovaného polymeru a polymeru. Tato nádoba je osazena sestavou víčka, která je usazována na místě. Suspenze léku ve fluorouhlovodíkovém hnacím činidlo v kapalně formě může být přiváděna skrz odměřovací ventil, jak je popisováno v US 5,345,980, který je začleněn do tohoto popisu prostřednictvím odkazu.

V tomto popisu popisované MDI s vnitřky potaženými směsí fluorouhlovodíkového polymeru a polymeru mohou být v lékařské praxi používány podobným způsobem jako nepotažené MDI, které jsou nyní klinicky používány. Ovšem zde popisované MDI jsou obzvláště vhodné k tomu, aby obsahovaly a vydávaly inhalační lékové formy s hnacími činidly na bázi částečně fluorovaného alkenfluorovaného uhlovodíku, jako je například 134a, s málo nebo v podstatě s žádným excipientem, které mají sklon ukládat se nebo lnout k vnitřním stěnám a částem MDI systému. V určitých případech je výhodné podávat inhalační lék s v podstatě žádným excipientem, například když pacient

může být alergický na excipient nebo když lék reaguje s excipientem.

MDI obsahující lékové formy popsané výše, MDI systémy a použití těchto MDI systémů pro léčení respiračních chorob, například astmatu, zahrnují další aspekty předkládaného vynálezu.

Mělo by být zřejmé osobám v oboru znalým, že bez opuštění podstaty vynálezu mohou být snadno provedeny různé úpravy zde popsaného vynálezu. Ochrana se samozřejmě vztahuje na celou podstatu popsanou v tomto popisu včetně jakýchkoliv takových úprav.

Následující neomezující příklady slouží pro lepší ilustraci předkládaného vynálezu.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Standardní 12,5 ml MDI nádoby (Presspart Inc. Cary, NC) byly potaženy rozprašováním (Livingstone Coatings, Charlotte, NC) základním potahem (DuPont 851-204) a vytvrzeny podle standardní maloobchodní procedury, potom byly dále potaženy rozprašováním s buď FEP nebo s PFA (DuPont 856-200 respektive 857-200) a vytvrzeny podle standardní maloobchodní procedury. Tloušťka potahu je přibližně 10 μ m až 50 μ m. Tyto nádoby byly potom zbaveny vzduchu (viz PCT přihláška č. WO94/22722 (PCT/EP94/00921)), ventily byly usazeny na místo a skrz ventil byla naplněna suspenze přibližně 20 mg flutikasonpropionátu v přibližně 12 gm P134a.

Příklad 2

Standardní 0,46 mm silný hliníkový plech (United Aluminium) byl potažen rozprašováním (DuPont, Wilmington, DE) s FEP (DuPont 856-200) a vytvrzen. Tento plech byl potom
5 hlubokým tažením tvarován na nádobky (Presspart Inc., Cary, NC). Tloušťka potahu byla přibližně 10 μm až 50 μm . Tyto nádobky byly potom zbaveny vzduchu, ventily byly usazeny na místo a skrz ventil byla naplněna suspenze přibližně 40 mg flutikasonpropionátu v přibližně 12 gm P134a.

Příklad 3

Standardní 12,5 ml MDI nádobky (Presspart Inc. Cary, NC) byly potaženy rozprašováním se směsí PTFE-PES (DuPont) jako jeden potah a vytvrzeny podle maloobchodní standardní
15 procedury. Tloušťka potahu byla mezi přibližně 1 μm a přibližně 20 μm . Tyto nádobky byly potom zbaveny vzduchu, ventily byly usazeny na místo a skrz ventil byla naplněna suspenze přibližně 41,0 mg, 21,0 mg, 8,8 mg nebo 4,4 mg mikromletého flutikasonpropionátu v přibližně 12 g P134a.

Příklad 4

Standardní 12,5 ml MDI nádobky (Presspart Inc. Cary, NC) byly potaženy rozprašováním se směsí PTFE-FEP-polyamidimid (DuPont) a vytvrzeny podle maloobchodní
25 standardní procedury. Tloušťka potahu byla mezi přibližně 1 μm a přibližně 20 μm . Tyto nádobky byly potom zbaveny vzduchu, ventily byly usazeny na místo a skrz ventil byla naplněna suspenze přibližně 41,0 mg, 21,0 mg, 8,8 mg nebo 4,4 mg mikromletého flutikasonpropionátu v přibližně 12 g P134a.

Příklad 5

Standardní 12,5 ml MDI nádoby (Presspart Inc. Cary, NC) byly potaženy rozprašováním s FEP práškem (DuPont FEP 532) s použitím elektrostatické pistole. Tloušťka potahu byla mezi přibližně 1 μm a přibližně 20 μm . Tyto nádoby byly potom zbaveny vzduchu, ventily byly usazeny na místo a skrz ventil byla naplněna suspenze přibližně 41,0 mg, 21,0 mg, 8,8 mg nebo 4,4 mg mikromletého flutikasonpropionátu v přibližně 12 g P134a.

Příklad 6

Standardní 0,46 mm silný hliníkový plech byl potažen rozprašováním s FEP-Benzoguanaminem a vytvrzen. Tento plech byl potom hlubokým tažením tvarován na nádoby. Tyto nádoby byly potom zbaveny vzduchu, ventily byly usazeny na místo a skrz ventil byla naplněna suspenze přibližně 41,0 mg, 21,0 mg, 8,8 mg nebo 4,4 mg mikromletého flutikasonpropionátu v přibližně 12 g P134a.

Příklad 7

Standardní 12,5 ml MDI nádoby (Presspart Inc. Cary, NC) byly potaženy rozprašováním s vodnou disperzí PFA (Hoechst PFA-6900n) a vytvrzeny. Tloušťka potahu byla mezi přibližně 1 μm a přibližně 20 μm . Tyto nádoby byly potom zbaveny vzduchu, ventily byly usazeny na místo a skrz ventil byla naplněna suspenze přibližně 41,0 mg, 21,0 mg, 8,8 mg nebo 4,4 mg mikromletého flutikasonpropionátu v přibližně 12 g P134a.

Příklad 8

Standardní 12,5 ml MDI nádoby (Presspart Inc. Cary, NC) byly potaženy rozprašováním se směsí PTFE-PES (DuPont) jako jeden potah a vytvrzeny podle maloobchodní standardní procedury. Tloušťka potahu byla mezi přibližně 1 μm a přibližně 20 μm . Tyto nádoby byly potom zbaveny vzduchu, ventily byly usazeny na místo a skrz ventil byla naplněna suspenze přibližně 8,8 mg, 22 mg nebo 44 mg mikromletého flutikasonpropionátu s přibližně 6,4 mg mikromletého salmeterolxinafoátu v přibližně 12 g P134a.

Příklad 9

Standardní 12,5 ml MDI nádoby (Presspart Inc. Cary, NC) byly potaženy rozprašováním se směsí PTFE-FEP-polyamidimid (DuPont) a vytvrzeny podle maloobchodní standardní procedury. Tloušťka potahu byla mezi přibližně 1 μm a přibližně 20 μm . Tyto nádoby byly potom zbaveny vzduchu, ventily byly usazeny na místo a skrz ventil byla naplněna suspenze přibližně 8,8 mg, 22 mg nebo 44 mg mikromletého flutikasonpropionátu s přibližně 6,4 mg mikromletého salmeterolxinafoátu v přibližně 12 g P134a.

Příklad 10

Standardní 12,5 ml MDI nádoby (Presspart Inc. Cary, NC) byly potaženy rozprašováním s FEP práškem (DuPont FEP 532) s použitím elektrostatické pistole. Tloušťka potahu byla mezi přibližně 1 μm a přibližně 20 μm . Tyto nádoby byly potom zbaveny vzduchu, ventily byly usazeny na místo a skrz ventil byla naplněna suspenze přibližně 8,8 mg, 22 mg nebo 44 mg mikromletého flutikasonpropionátu s přibližně 6,4 mg mikromletého salmeterolxinafoátu v přibližně 12 g P134a.

Příklad 11

Standardní 0,46 mm silný hliníkový plech byl potažen rozprašováním s FEP-Benzoguanaminem a vytvrzen. Tento plech byl potom hlubokým tažením tvarován na nádobky. Tyto nádobky byly potom zbaveny vzduchu, ventily byly usazeny na místo a skrz ventil byla naplněna suspenze přibližně 8,8 mg, 22 mg nebo 44 mg mikromletého flutikasonpropionátu s přibližně 6,4 mg mikromletého salmeterolxinafoátu v přibližně 12 g P134a.

Příklad 12

Standardní 12,5 ml MDI nádobky (Presspart Inc. Cary, NC) byly potaženy rozprašováním s vodnou disperzí PFA (Hoechst PFA-6900n) a vytvrzeny. Tloušťka potahu byla mezi přibližně 1 μ m a přibližně 20 μ m. Tyto nádobky byly potom zbaveny vzduchu, ventily byly usazeny na místo a skrz ventil byla naplněna suspenze přibližně 8,8 mg, 22 mg nebo 44 mg mikromletého flutikasonpropionátu s přibližně 6,4 mg mikromletého salmeterolxinafoátu v přibližně 12 g P134a.

Příklad 13

Standardní 12,5 ml MDI nádobky (Presspart Inc. Cary, NC) byly potaženy rozprašováním se směsí PTFE-PES (DuPont) jako jeden potah a vytvrzeny podle maloobchodní standardní procedury. Tloušťka potahu byla mezi přibližně 1 μ m a přibližně 20 μ m. Tyto nádobky byly potom zbaveny vzduchu, ventily byly usazeny na místo a skrz ventil byla naplněna suspenze přibližně 5,5 mg, 13,8 mg nebo 27,5 mg mikromletého flutikasonpropionátu s přibližně 4 mg mikromletého salmeterolxinafoátu v přibližně 8 g P134a.

Příklad 14

Standardní 12,5 ml MDI nádoby (Presspart Inc. Cary, NC) byly potaženy rozprašováním se směsí PTFE-FEP-polyamidimid (DuPont) a vytvrzeny podle maloobchodní standardní procedury. Tloušťka potahu byla mezi přibližně 1 μm a přibližně 20 μm . Tyto nádoby byly potom zbaveny vzduchu, ventily byly usazeny na místo a skrz ventil byla naplněna suspenze přibližně 5,5 mg, 13,8 mg nebo 27,5 mg mikromletého flutikasonpropionátu s přibližně 4 mg mikromletého salmeterolxinafoátu v přibližně 8 g P134a.

Příklad 15

Standardní 12,5 ml MDI nádoby (Presspart Inc. Cary, NC) byly potaženy rozprašováním s FEP práškem (DuPont FEP 532) s použitím elektrostatické pistole. Tloušťka potahu byla mezi přibližně 1 μm a přibližně 20 μm . Tyto nádoby byly potom zbaveny vzduchu, ventily byly usazeny na místo a skrz ventil byla naplněna suspenze přibližně 5,5 mg, 13,8 mg nebo 27,5 mg mikromletého flutikasonpropionátu s přibližně 4 mg mikromletého salmeterolxinafoátu v přibližně 8 g P134a.

Příklad 16

Standardní 0,46 mm silný hliníkový plech byl potažen rozprašováním s FEP-Benzoguanaminem a vytvrzen. Tento plech byl potom hlubokým tažením tvarován na nádoby. Tyto nádoby byly potom zbaveny vzduchu, ventily byly usazeny na místo a skrz ventil byla naplněna suspenze přibližně 5,5 mg, 13,8 mg nebo 27,5 mg mikromletého flutikasonpropionátu s přibližně 4 mg mikromletého salmeterolxinafoátu v přibližně 8 g P134a.

Příklad 17

Standardní 12,5 ml MDI nádoby (Presspart Inc. Cary, NC) byly potaženy rozpřašováním s vodnou disperzí PFA (Hoechst PFA-6900n) a vytvrzeny. Tloušťka potahu byla mezi
5 přibližně 1 μ m a přibližně 20 μ m. Tyto nádoby byly potom zbaveny vzduchu, ventily byly usazeny na místo a skrz ventil byla naplněna suspenze přibližně 5,5 mg, 13,8 mg nebo 27,5 mg mikromletého flutikasonpropionátu s přibližně 4 mg mikromletého salmeterolxinafoátu v přibližně 8 g P134a.

Příklady 18 - 22

Byly opakovány příklady 3 až 7 až na to, že skrz ventil byla naplněna suspenze přibližně 13,3 mg mikromletého flutikasonpropionátu v přibližně 21,4 g P227.

Příklady 23 - 27

Byly opakovány příklady 3 až 7 až na to, že skrz ventil bylo naplněno 66 mg nebo 6,6 mg mikromletého flutikasonpropionátu v přibližně 182 mg etanolu a přibližně 18,2 g P134a.

Příklady 28 - 52

Byly opakovány příklady 3 až 27 až na to, že byly použity upravené 12,5 ml MDI nádoby, které měly v podstatě eliptickou základnu (Presspart Inc., Cary, NC).

25 Bylo zjištěno, že podávaná dávka z MDI testovaných za simulovaných podmínek použití je konstantní ve srovnání s kontrolními MDI naplněnými do nepotažených nádobek, které vykazují podstatné snižování podávané dávky během užívání.

30 Zastupuje :

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Inhalátor odměřených dávek, který má část nebo všechny ze svých vnitřních povrchů potaženy jedním nebo více fluorouhlovodíkovými polymery, případně v kombinaci s jedním nebo více nefluorouhlovodíkovými polymery, pro podání inhalační lékové formy zahrnující flutikasonpropionát, nebo jeho fyziologicky přijatelný solvát, a fluorouhlovodíkové hnací činidlo, případně v kombinaci s jedním nebo více dalšími farmakologicky aktivními činidly nebo jedním nebo více excipienty.
2. Inhalátor podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje uvedenou lékovou formu.
3. Inhalátor podle nároku 2, v y z n a č u j í c í s e t í m , že léková forma dále zahrnuje povrchově aktivní činidlo.
4. Inhalátor podle nároku 2 nebo 3, v y z n a č u j í c í s e t í m , že léková forma dále zahrnuje polární pomocné rozpouštědlo.
5. Inhalátor podle nároku 2, v y z n a č u j í c í s e t í m , že léková forma dále zahrnuje 0,01 až 5 % hmotnostních z hmotnosti hnacího činidla polárního pomocného rozpouštědla, přičemž tato léková forma je v podstatě bez povrchově aktivního činidla.
6. Inhalátor podle kteréhokoliv z nároků 2 až 5, v y z n a č u j í c í s e t í m , že léková forma zahrnuje flutikasonpropionát nebo jeho fyziologicky přijatelný solvát v kombinaci s bronchodilatační látkou nebo proti alergickým činidlem.

7. Inhalátor podle nároku 6, v y z n a č u j í c í s e
t í m , že léčková forma zahrnuje flutikasonpropionát v
kombinaci se salmeterolxinafoátem.

5 8. Inhalátor podle nároku 2, v y z n a č u j í c í s e
t í m , že léčková forma sestává v podstatě z
flutikasonpropionátu nebo jeho fyziologicky přijatelného
solvátu, případně v kombinaci s jedním nebo více dalšími
farmakologicky aktivními činidly, a z fluorouhlovodíkového
hnacího činidla.

10 9. Inhalátor podle nároku 8, v y z n a č u j í c í s e
t í m , že léčková forma sestává v podstatě z
flutikasonpropionátu nebo jeho fyziologicky přijatelného
solvátu v kombinaci s bronchodilatační látkou nebo proti
15 alergickým činidlem.

10. Inhalátor podle nároku 9, v y z n a č u j í c í s e
t í m , že léčková forma sestává v podstatě z
flutikasonpropionátu nebo jeho fyziologicky přijatelného
solvátu v kombinaci se salmeterolem nebo jeho fyziologicky
20 přijatelnou solí.

11. Inhalátor podle nároku 10, v y z n a č u j í c í s e
t í m , že léčková forma sestává v podstatě z
flutikasonpropionátu v kombinaci se salmeterolxinafoátem.

25 12. Inhalátor podle nároku 2, v y z n a č u j í c í s e
t í m , že léčková forma sestává z flutikasonpropionátu nebo
jeho fyziologicky přijatelného solvátu a z
fluorouhlovodíkového hnacího činidla.

13. Inhalátor podle kteréhokoliv z nároků 2 až 12, v y z n a č u j í c í s e t í m , že fluorouhlovodíkovým hnacím činidlem je. 1,1,1,2-tetrafluoroetan nebo 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propan nebo jejich směsí.

5 14. Inhalátor podle nároku 13, v y z n a č u j í c í s e t í m , že fluorouhlovodíkovým hnacím činidlem je 1,1,1,2-tetrafluoroetan.

10 15. Inhalátor podle kteréhokoliv z nároků 1 až 14, v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje nádobku vyrobenou z kovu, u které část nebo všechny vnitřní kovové povrchy jsou potaženy.

16. Inhalátor podle nároku 15, v y z n a č u j í c í s e t í m , že kovem je hliník nebo jeho slitina.

15 17. Inhalátor podle kteréhokoliv z nároků 1 až 16, v y z n a č u j í c í s e t í m , že fluorouhlovodíkovým polymerem je perfluorouhlovodíkový polymer.

20 18. Inhalátor podle nároku 17, v y z n a č u j í c í s e t í m , že fluorouhlovodíkový polymer je vybrán z PTFE, PFA, FEP a jejich směsí.

25 19. Inhalátor podle kteréhokoliv z nároků 1 až 18, v y z n a č u j í c í s e t í m , že fluorouhlovodíkový polymer je v kombinaci s nefluorouhlovodíkovým polymerem vybraným z polyamidimidu a polyetersulfonu.

20. Inhalátor podle kteréhokoliv z nároků 1 až 19, v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje v podstatě eliptickou základnu.

21. Inhalační systém odměřených dávek,
v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje inhalátor
podle kteréhokoliv z nároků 1 až 20 nasazený do vhodného
usměrňovacího zařízení pro orální nebo nosní inhalaci lékové
5 formy.

22. Použití inhalačního systému odměřených dávek podle
nároku 21 pro léčení respiračních onemocnění.

Zastupuje :

10

15

20

25

30