



**Glükokortikoidot tartalmazó készítmény broncho-
pulmonáris betegségek kezelésére**

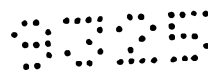
KIVONAT KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány tárgya gyógyszerkészítmény pontosan adagolt dózisokat kijuttató aeroszolos inhalátorban való alkalmazásra, amely hatóanyagként 0,12 t/tf% - 0,20 t/tf% budesonid 22R epimert tartalmaz egy hidrofluoralkán hajtóanyag, egy társoldószer és egy kis illékonyságú komponens keverékében oldva.

A találmány szerinti gyógyszerkészítmények alkalmasak bronchopulmonáris betegségek kezelésére.

Jelenző képlet nincs
MK

A2



DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

Budapest

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

**Glükokortikoidot tartalmazó készítmény broncho-
pulmonáris betegségek kezelésére**

A találmány glükokortikoid hatóanyagot tartalmazó bronchopulmonáris betegségek kezelésére szolgáló készítményekre vonatkozik nyomás alatti, pontosan adagolható dózisoskat szolgáltató aeroszolos tartályban, ebben a glükokortikoid hatóanyag hidrofluorkarbon hajtóanyag oldatában van jelen társoldószerrel és alkalmas adalékanyaggal együtt. A találmány szerinti készítmény különösen budesonid (22R) epimerjét tartalmazza oldatban, a hatóanyag koncentrációja egyetlen dózisban legalább 70 µg, előnyösen legalább 75 µg, még előnyösebben 80-100 µg. Az "egyetlen dózis" kifejezés azt a hatóanyag mennyiséget jelenti, amely a tartályból egyetlen működtetéskor kijuttatásra kerül.

A találmány szerinti készítmények különösen alkalmasak asztma vagy más bronchopulmonáris betegségek kezelésére.

A találmány szerinti készítményekben hajtóanyagként hidrofluoralkánokat alkalmazunk.

Ismert tény a montreali jegyzőkönyv szerint (Montreal Protocol on Substances that Deplete the Ozone Layer), hogy a klórfluorkarbon hajtóanyagokat, mint a Freon 11 és Freon 12, kivonják a forgalomból és alkalmazásukat gyógyászati készit-



ményekben, bár ez átmenetileg szüneteltetve van, meg fogják szüntetni.

Az említett jegyzőkönyv szerint a CFC-k helyettesítésére a legkedvezőbb jelöltek a hidrofluoralkánok (HFA-k) és különösen az 1,1,1,2-tetrafluoretán (HFA 134a), valamint az 1,1,1,2,3,3,3-heptafluorpropán (HFA 227).

Egy aeroszolos készülék, különösen a nyomás alatt adagolt dózisos aeroszokok hatásossága függvénye a tüdő perifériális traktusában lerakódó dózishoz, ezt viszont főleg a részecskeméret eloszlás befolyásolja, ennek meghatározása a jellemző ekvivalens részecske átmérőn alapszik, ez mint tömeg szerinti közepes (median) aerodinamikus átmérő ismert (MMAD). A 0,8-5 mikron (μm) átmérőjű részecskéket tekintik általánosságban a belélegezhető, azaz az alsó légutakba lerakódni képes részecskének.

A szuszpenzió formájú készítményekben a szállított részecskék méreteloszlása közel kizárólag a szuszpendált részecskék részecskeméret eloszlásától és így annak előállítási eljárásától (örlés vagy kicsapás) függ. A szállított aeroszol részecskék méretének bármilyen beállítását a szakember elvégezheti az excipiensek mennyiségének és típusának, a hajtóanyag felületi feszültségének, az adagolókamra méretének, valamint a működtető nyílás átmérőjének megfelelő megválasztásával. Azonban, ha a szuszpendált hatóanyag a legcsekélyebb mértékben oldódik a hajtóanyagban, ez az ismert Ostwald Ripening folyamat révén a részecskeméret növekedéséhez vezethet. A részecskék továbbá aggregálódhatnak vagy az MDI részeihez tapadhatnak, így például a fémdobozhoz vagy a szelephez. Az



Ostwald Ripening folyamat és a hatóanyag aggregáció, így a lerakódás különösen hatékony hatóanyag szuszpenzióinál lehet problematikus, amelyeket alacsony dózisban kell kialakítani, adagolni.

Az oldat formájú készítmények számos előnnyel rendelkeznek, így könnyebb az előállításuk és elkerülhetők a szuszpenzió készítménnyel kapcsolatos fizikai stabilitási problémák. Azonban, összehasonlítva ez utóbbiakkal, a készítményeknél még komolyabb problémát jelenthet a kémiai instabilitás. Továbbá, mivel a szuszpendált részecskék már nem befolyásolják az össz térfogatot, a probléma, hogy biztosítsák a dózis növelés és a terápiás helyen (légúti traktus) lerakódott hatóanyag mennyiségének növelése közötti közvetlen összefüggést, még nagyobb. A homogén oldat készítmények előállításához ténylegesen szükséges társoldószerek, így etanol alkalmazása, ami amiatt, hogy a gőznyomása nagyobb, mint a hajtóanyagé, koncentrációjával arányosan növeli az adagoló nyílást elhagyó aeroszol részecskék sebességét és így módon azon részecskék frakcióját, ami az oropharyngeális traktusban lerakódik. Ily módon, minél nagyobb a hatóanyag dózisa vagy minél kisebb a hatóanyag oldhatósága, annál nagyobb a társoldószer szükséges mennyisége a belélegezhető és így terápiásan hatásos részecskék százalékos mennyiségének hátrányára.

A WO 98/56349 számú szabadalmi leírásban aeroszolos inhaláló oldat készítményt ismertetnek, amely hajtóanyagként hidrofluoralkánt (HFA), társoldószert és egy alacsony illékonyaságú komponenst tartalmaz, amely az aeroszol részecs-



kék tömeg szerinti átlagos aerodinamikus átmérő (MMAD) értékét növeli az inhaláló készülék működtetésekor.

Azt találtuk, hogy egy alacsony illékonyságú komponens alkalmazása, amely kellő oldó hatású a hatóanyagra, lehetővé teszi az adagolt társoldószer, különösen etanol mennyiségének beállítását és így elkerülhető a társoldószer relatív százalékos mennyiségének növekedésével összefüggő, a terápiásan hatásos belélegezhető frakcióra kifejtett negatív hatás.

A budesonid egy nem-halogénezett glükokortikoszteroid, amelynél a topikális/szisztémás aktivitás arány nagy, viszonyítva más kortikoszteroidokhoz. A hatóanyag a két epimer a 22R és 22S epimer 1:1 arányú keveréke (a továbbiakban rac-BUD-ként is említjük).

Ami a budesonid 22R epimerjét illeti (a továbbiakban ezt 22R-BUD-ként említjük), állatokon végzett kísérletekkel kimutatták, hogy 2-3-szor hatásosabb, mint a megfelelő 22S epimer és különbözik a farmakokinetikai és metabolikus profilja is (Clissold és mtársai, Drugs 1984, 28, 485; Edbäcker és mtársai, Drug Metab Disp, 1987, 15, 403). A rac-BUD és a két epimer topikális hatása között a következő sorrendet mutatták ki: $22R > \text{rac-BUD} > 22S$ (lásd Clissold és mtársai fenti hivatkozása).

Mindazonáltal, ezt a vegyületet soha nem alkalmazták gyógyászati célra, se nem adagolták aeroszol formájában pulmonáris bevitelre, annak ellenére, hogy a helyi gyulladásgátló hatás és a szisztémás hatás közötti nagy arány várhatóan előnyös lett volna a szisztémás elviselhetőséget illetően.



Különösen nem ismertettek eddig még aeroszol készítményt, amely biológiailag ekvivalens lehet a rac-BUD tartalmú, jelenleg ismert szuszpenzió készítményekkel, amelyeket asztma vagy ezzel rokon betegségek kezelésére alkalmaznak betegeknél 200 µg-os egyetlen dózisban.

Ahhoz, hogy a biológiailag ekvivalens, 22R-BUD tartalmú készítmények megfelelő dózisát meghatározzuk, az irodalomból ismert hatásossági adatok nem elegendők, információk beszerzése szükséges a szisztémás terhelésekről, valamint a potenciális toxikológiai jellemzőkről. A bejelentő által elvégzett vizsgálatok igazolták, hogy a 22R-BUD szisztémás terhelése különbözik a megfelelő epimerétől, és azt a készítmény jellemzői szintén befolyásolják, mivel a szisztémás terhelés általában nagyobb oldatok, mint szuszpenziók esetén.

A 22R-BUD tartalmú aeroszol oldat készítmények előállítása a megfelelő finom részecske frakciókkal szintén problematikus, mivel a 22R-BUD jelentős mértékben kisebb oldhatóságú, mint a megfelelő epimer, akár etanolban vagy etanol és HFA134a keverékében vagy etanol és HFA227 keverékében.

Anélkül, hogy bármilyen elmélethez kötődnénk, a kisebb oldhatóság feltehetően a nagy kristályrács energiának tudható be, ezt mutatja a 275-240°C közötti olvadáspont, ami lényegesen magasabb, mint a másik epimer olvadáspontja (237-240°C).

Azt találtuk továbbá, hogy a 22R-BUD nagyobb hajlamoságot mutat a kémiai degradációra mint a megfelelő epimer és ez még problematikusabbá teszi a megfelelő tárolhatóságú oldat készítmények előállítását.



A fentiek figyelembevételével igen nagy szükség van megfelelő kémiai és fizikai stabilitású aeroszolos oldat készítmény biztosítására, amellyel a 22R-BUD terápiásan hatásos mennyisége kijuttatható és egyidejűleg biztosítható a biztonságos, szisztémás terhelésnek megfelelő plazma szint.

Különösen előnyös lenne olyan 22R-BUD tartalmú aeroszol oldat készítmény biztosítása, amely bioekvivalens a rac-BUD tartalmú szuszpenzió készítményekkel, amelyek az asztma és ezzel rokon betegségek kezelésére jelenleg a piacon beszerezhetők.

A WO 99/64014 számú szabadalmi leírásban általánosságban ismertetik a budesonid 22R epimerjének alkalmazását más hatóanyaggal kombinációban aeroszolos gyógyszerkészítményben, amely por formájú vagy adagolt dózisokat biztosító aeroszol, azonban a leírás nem tartalmaz készítmény előállítási példákat.

A WO 00/30608 számú szabadalmi leírásban (közzététel 2000. június 2.) igazolták, hogy a 22R-BUD stabil HFA hajtóanyagot, etanolt és adott esetben kis illékonyságú komponenst tartalmazó oldatban, ha az inhaláló anyagot olyan tartályban tárolják, amelynek belső felülete rozsdamentes acél, anódosan felvitt alumínium, vagy epoxifenil gyantával rétegelt anyag.

A szabadalmi leírásban készítményt ismertetnek, amelynek összetétele: 48 mg 22R-BUD 12 ml HFA 134a-ban (azaz 0,4 t/tf%, ami megfelel 0,4 g 22R-BUD/100 ml készítmény összetételnek), 15 t% etanol és 1,3t% glicerin. A készítményben olyan magas a 22R-BUD koncentráció, hogy az csak analitikai célokra alkalmas, azaz annak kimutatására, hogy



célokra alkalmas, azaz annak kimutatására, hogy nincs átalakulás egyik epimerből a másikba és nem alkalmas terápiás célra.

Ugyancsak a fenti szabadalmi leírásban további 22R-BUD tartalmú oldatot ismertetnek HFA 134a vagy 227 alkalmazásával, amelynél meghatározták a belélegezhető dózist és a belélegezhető frakció értékét. A készítményben a hatóanyag koncentrációja 0,06-0,14 t/tf%, ami megfelel 60, 63, illetve 76 µg mennyiségű egyetlen dózisnak. Azonban, bár ennél a készítménynél jó a belélegezhető frakcióra vonatkozó jellemző a kis mennyiségű etanol miatt, az egész oldószer rendszer polaritása, amely 7-8 t% etanolt és 0,9 t% izopropil-mirisztátot vagy PEG 400-at tartalmaz, igen alacsony és ez fizikai stabilitási problémákhoz vezet, azaz a készítmény rossz körülmények között való tárolása során a hatóanyag részleges kicsapódása következik be.

Továbbá, a 70 µg mennyiségű egyetlen dózis alacsony a megfelelő terápiás használatához.

Más részről, a 22R-BUD-al kapcsolatban oldhatósági problémák vannak a HFA hajtóanyag esetén, így minél nagyobb a dózis, annál nagyobb a társoldószer, előnyösen etanol mennyisége, amely a hatóanyag oldásához szükséges. Az etanol viszont csökkenti a belélegezhető dózis vagy finom dózis mennyiségét, ezt a belélegezhető frakcióban lévő 4,7 µm alatti részecskeméretű hatóanyagban fejezzük ki, és így a belélegezhető frakciót, ami a belélegezhető dózis és az emittált dózis közötti arány.

A fizikailag stabil, megfelelő koncentrációjú 22R-BUD tartalmú aeroszol készítmények biztosításához, amely terápiá-



san hatásos egyetlen dózist képes adagolni, szükséges a teljes oldószer rendszer polaritásának növelése az etanol relatív mennyiségének egyidejű korlátozásával.

Azt találtuk, hogy az adalékok megfelelő megválasztásával és a társoldószer és az adalékok megfelelő relatív mennyiségével, lehetséges olyan készítményt biztosítani, amely a 22R-BUD hatóanyagot HFA-ban oldva tartalmazza, fizikailag és kémiaiilag stabil hosszú tárolást követően, alkalmas a hatóanyag terápiásan hatásos mennyiségének adagolására és egyidejűleg biztosítja a biztonságos szisztémás terhelésnek megfelelő plazma szintet.

A terápiás követelmények biztosítására a 22R-BUD koncentrációja olyan kell, hogy legyen, hogy 75-100 µg, előnyösen 80 µg egyetlen dózist tudjon adagolni és az etanol mennyisége olyan legyen, hogy a belélegezhető frakció legalább 30%, előnyösen legalább 35%, még előnyösebben legalább 40% legyen.

A találmányunk célja nyomás alatti pontos dózis adagolására alkalmas aeroszolos készítmény bronchopulmonáris betegségek kezelésére, amely készítmény 0,12% - 0,20 t/tf%-ban tartalmaz budesonid 22R epimert HFA hajtóanyagban oldott formában, és amely készítmény kémiaiilag stabil és alkalmas:

- i) egyetlen dózisban 75-100 µg, előnyösen legalább 80 µg hatóanyagot kijuttatni,
- ii) a belélegezhető frakció mennyisége legalább 30%, előnyösen 35%, különösen előnyösen 40%,
- iii) tiszta oldatot biztosít 4°C-on hosszantartó tároláskor,
- iv) a biztonságos szisztémás terhelésnek megfelelő plazma szintet biztosít.

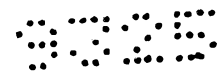


A fentieket biztosíthatjuk egy olyan találmány szerinti készítménnyel, amelynek a hordozója HFA hajtóanyagot, egy társoldószert, előnyösen etanolt és egy oldó tulajdonságú, kis illékonyágú komponenst tartalmaz.

Közelebbről, a találmány szerinti megoldásnál alkalmazott hordozó HFA 134a hajtóanyagot és 10-15 tömeg% etanolt tartalmaz alkalmas adalékanyag jelenlétében, amely kis illékonyágú és oldó hatású.

Ezek alapján a találmány szerinti készítmény terápiás célra előnyösen alkalmazható, mivel képes alkalmas hatóanyag dózis adagolására a kívánt hatás helyén.

A hatóanyag előnyösen budesonid 22R epimerje és ennek koncentrációja olyan, hogy alkalmas 75-100 μg , előnyösen 80 μg hatóanyagot egyetlen dózisban szállítani. Előnyösen, az adalékanyag/kis illékonyágú komponens gőznyomása 25°C-on nem több, mint 0,1 kPa, előnyösen nem több, mint 0,05 kPa. Különösen előnyös a találmány szerinti megoldásnál adalékként való alkalmazásra, ha az adalék dielektromos konstans értéke nagyobb, mint 30, előnyösen 40 vagy a dipolus momentum értéke legalább 1,5, előnyösen nagyobb, mint 2, ilyenek például a glikolok és észterek, különösen propilén-glikol, polietilén-glikol, izopropil-mirisztát és különösen előnyösen glicerín. Azonban, a találmány szerinti megoldásnál alkalmazhatunk bármilyen anyagokat önmagukban vagy keverékben, amelyek hasonló gőznyomás és polaritás jellemzőkkel rendelkeznek az ugyan-ezen hatóanyag osztályba tartozó hatóanyagokhoz. A készítményben ezen komponens mennyisége előnyösen legalább 0,2,



előnyösen 0,5, különösen előnyösen legalább 1%, még előnyösebben 1-2 tömeg%.

A társoldószer előnyösen nagyobb polaritású, mint a hajtóanyag, ez előnyösen egy alkohol, különösen előnyösen etanol. A társoldószer mennyisége a készítményben legalább 10 tömeg%, de nem haladja meg a 15 tömeg%-ot, előnyösen 13 tömeg%. A hatóanyag, a társoldószer és az adalék közötti arány t:tf:t:t:t arányban kifejezve 1:50:5 és 1:125:17, előnyösen 1:70:6 és 1:110:10 közötti érték, különösen 1:80:8.

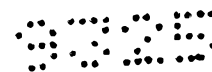
Az előnyös hidrofluoralkán hajtóanyagok a HFA 134a, HFA 227 vagy ezek keveréke.

A találmány szerinti készítményeket előnyösen egy pontos adagok kijuttatására alkalmas aeroszol tartályban tároljuk, ennek belső fémes felülete részben vagy teljesen rozsdamentes acél, anódos alumínium vagy inert, szerves bevonatú anyag. Megfigyeltük, hogy az ilyen típusú tartályokban a hatóanyag oldatban kémiaailag stabil.

Az inhaláló készülék előnyösen fel van szerelve egy működtető résszel, amelynek nyílás átmérője 0,20-0,50 mm, előnyösen 0,25 mm. Az adagolókamra térfogata előnyösen legalább 50 µl, előnyösen 50-100 µl.

Általában az adagolókamra térfogatának növelése negatívan befolyásolja a finom részecske frakciót és így a kiszállított készítmény belélegezhető frakcióját.

Azt tapasztaltuk, hogy a találmány szerinti készítménynél lehetséges olyan szelep alkalmazása is, amelynél az adagolókamra térfogata nagyobb, mint 50 µl, és így is a belélegezhető frakció értéke magas marad.



A találmány szerinti készítmények alkalmasak bronchopulmonáris betegségek kezelésére.

A következő példákban a találmány szerinti megoldás néhány kiviteli formáját mutatjuk be a korlátozás szándéka nélkül.

Példák

A következőkben ismertetésre kerülő aeroszol készítményeket a következőképpen állítottuk elő. A készítmény komponenseit egy edénybe adagoltuk a következő sorrendben: hatóanyag, kis illékonyságú komponens, abszolút etanol. Ezután a tartályra felszereltük a szelepet és a hajtóanyagot a szelepen keresztül vezettük be.

A tartály súlynövekedését az egyes komponensek beadagolását követően feljegyeztük, hogy a komponensek százalékos mennyiségét számítani tudjuk.

A következő készítményeket állítottuk elő.

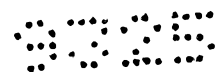
a) Készítmény 1

(22R)-budesonid	0,15 t/tf% (18 mg/tartály)
etanol	13 t/t%
glicerin	1,3 t/t%
HFA 134a	12 ml/tartály-ig

A fenti összetételű készítményt egy inhaláló készülékbe adagoltuk, amelynek adagolókamrájának térfogata 50 μ l, a működtető nyílásának átmérője 0,25 mm.

b) Készítmény 2

(22R)-budesonid	0,12 t/tf% (14,25 mg/tartály)
etanol	12 t/t%
glicerin	1,0 t/t%



HFA 134a

12 ml/tartály-ig

A készítményt egy inhaláló készülékbe vittük, amelynek adagolókamrájának térfogata 63 μ l és a működtető nyílásának átmérője 0,25 mm.

c) Készítmény 3

(22R)-budesonid 0,16 t/tf% (19,2 mg/tartály)

etanol 13 t/t%

glicerin 1,3 t/t%

HFA 134a 12 ml/tartály-ig

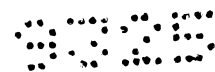
A készítményt egy inhaláló készülékbe vittük, amelynek adagolókamra térfogata 50 μ l és a működtető nyílásának átmérője 0,25 mm.

A vizsgált készítmények aerodinamikus részecskeméret eloszlását a Multistage Cascade Impact alkalmazásával határoztuk meg a következő irodalmi helyen leírt módszer szerint: European Pharmacopeia 2. kiadás, 1995, V5.9.1. rész, 15-17. oldalak.

Ebben az adott esetben Andersen Cascade Impactor-t (ACI) alkalmaztunk. A kapott eredmények két tartály átlagértékei. Mindegyik készüléknél 5-25 kumulatív működtetést végeztünk és az első ötöt eldobtuk.

Az ACI lemezeken lerakódott hatóanyag mennyiséget HPLC módszerrel határoztuk meg.

Az MMAD értékeket az ACI lemezeken összegyűlt méret alatti hatóanyag részecskék kumulatív százalékos mennyisége (log lépték) vs a megfelelő ACI lemez kritikus felső átmérő (log 10 lépték) görbe alapján számoltuk.



A készítmények finom részecske részét (belélegezhető dózis) a szűrő Stages 3 részén összegyűlt hatóanyag tömege alapján határoztuk meg, ez megfelel az átmérő $<4,7 \mu\text{m}$ részecskék, osztva a kísérletenkénti működtetések számával.

A készítmények szállítási jellemzőit az 1., 2. és 3. táblázatokban foglaljuk össze. A következő paramétereket határoztuk meg: adagolt dózis, ami az eszköz által kijuttatott dózisok összege plusz az eszköz működtető részén lerakódott maradék hatóanyag; a kiszállított dózis, ami a különböző ACI lemezeken lerakódott aktív hatóanyag részecskék összege; a finom részecskék mennyisége, azaz a belélegezhető, dózis, ami a $4,7 \mu\text{m}$ -nél kisebb hatóanyag részecskék mennyisége; a finom részecske frakció vagy belélegezhető frakció, ami a belélegezhető dózis és a szállító dózis közötti arány.

Az eredményekből kitűnik, hogy a találmány szerinti készítmények igen jó adatokat mutatnak a belélegezhető frakciót illetően.

1. táblázat

1 készítmény adatai (MMAD= $2,6 - 2,7 \mu\text{m}$)

Nominális dózis (μg)	Belélegezhető dózis (μg)	Belélegezhető frakció (%)	Adagolt dózis (μg)	Szállított dózis (μg)
75	39,2	56,2	74,7	69,7

Nominális dózis: elméleti dózis per egyetlen működtetés

2. táblázat

2. készítmény adatai (MMAD= 2,5 μm)

Nominális dózis (μg)	Belélegezhető dózis (μg)	Belélegezhető frakció (%)	Adagolt dózis (μg)	Szállított dózis (μg)
75	40,5	57,1	75,7	70,9

3. táblázat

Nominális dózis (μg)	Belélegezhető dózis (μg)	Belélegezhető frakció (%)	Adagolt dózis (μg)	Szállított dózis (μg)
80	37,9	50,3	80,9	75,5



Szabadalmi igénypontok

1. Gyógyszerkészítmény pontosan adagolt dózisokat kijuttató aeroszolos inhalátorban való alkalmazásra, amely hatóanyagként 0,12 t/tf% - 0,20 t/tf% budesonid 22R epimert tartalmaz egy hidrofluoralkán hajtóanyag, egy társoldószer és egy kis illékonyságú komponens keverékében oldva.
2. Az 1. igénypont szerinti készítmény, amelyben a kis illékonyságú komponens dielektromos konstansa legalább 30, előnyösen legalább 40 vagy dipolus momentuma legalább 1,5, előnyösen legalább 2.
3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti készítmény, amelynél a kis illékonyságú komponens egy glikol, amely a propilénglikol, polietilénglikol vagy glicerín.
4. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti készítmény, amelyben a hajtóanyag HFA 134a, a kis illékonyságú komponens glicerín és a társoldószer etanol.
5. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti készítmény, amelynél az etanol mennyisége 10-15 tömeg% és a gliceríné legalább 1 tömeg%.
6. Az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti gyógyszerkészítmény, amelynél a belélegezhető frakció mennyisége legalább 30%, előnyösen 35%, még előnyösebben 40%.
7. Az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti készítmény, amelynél a hatóanyag egyetlen dózisa legalább 70 µg.
8. Az 1-7. igénypontok bármelyike szerinti gyógyszerkészítmény nyomás alatti pontosan adagolt dózisok dózisok kijuttatására alkalmas aeroszol inhalátorban való felhasználásra

bronchopulmonáris betegségek kezelésénél történő alkalmazásra.

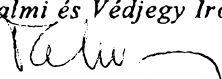
9. Az 1-8. igénypontok bármelyike szerinti készítmény, amely egy adagolt dózisok kijuttatására alkalmas aeroszol tartályban van, amelynek belső fém felülete anodizált alumínium, rozsdamentes acél vagy egy inert szerves bevonattal van ellátva.

10. Eljárás az 1-9. igénypontok bármelyike szerinti gyógyszerkészítmény előállítására **azzal jellemezve**, hogy a komponenseket egy pontosan adagolt dózisok kijuttatására szolgáló aeroszolos tartályba visszük a következő sorrendben: hatóanyag, kis illékonyságú komponens, társoldószer, majd egy szelepen keresztül a hajtóanyag.

A meghatalmazott:

DANUBIA

Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.


Olchváry Gézáne
szabadalmi ügyvivő

Kács reg?
Dr. János Kálmán