



(12) **BREVET DE INVENȚIE**

Hotărârea de acordare a brevetului de invenție poate fi revocată
în termen de 6 luni de la data publicării

(21) Nr. cerere: **94-00492**

(61) Perfecționare la brevet:
Nr.

(22) Data de depozit: **23.09.1992**

(62) Divizată din cererea:
Nr.

(30) Prioritate: **25.09.1991 GB 9120396.8;**
28.09.1991 GB 9120675.5;
19.11.1991 GB 9124661.1;
14.02.1992 GB 9203212.7;

(86) Cerere internațională PCT:
Nr. **GB 92 / 01749 23.09.1992**

(41) Data publicării cererii:
BOPI nr.

(87) Publicare internațională:
Nr. **WO 93/05765 01.10.1992**

(42) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului:
30.07.1999 BOPI nr. **7/1999**

(56) Documente din stadiul tehnicii:
EP 0 37 2777; WO 87/05211

(45) Data eliberării și publicării brevetului:
BOPI nr.

(71) Solicitant: **FISONS PLC, SUFFOLK, GB;**

(73) Titular: **FISONS PLC, SUFFOLK, GB;**

(72) Inventatori: **MISTRY SURESH NAGARBHAI, BIRSTALL, GB; GIBSON MARK, SHEPSHED, GB;**

(74) Mandatar: **ROMINVENT S.A. (AGENȚIE PENTRU BREVETE, DESENE, MĂRCI ȘI TRANSFER
TEHNOLOGIE) BUCUREȘTI**

(54) **COMPOZIȚIE PRESURIZATĂ DE AEROSOL**

(57) **Rezumat:** Compoziția presurizată de aerosol, conform invenției, conține 0,1...15% g/g medicament sub formă de pulbere și un hidrofluoralkan în asociere cu 0,00001...10% g/g polimer care este ales din grupa formată din polimeri care au unități structurale care se repetă, unități ce conțin amidă,

copolimeri ai unităților care conțin amidă și unități de ester de acid carboxilic, polivinil-acetat și copolimeri de acid acrilic/ acid-metacrilic.

Revendicări: 19

RO 114735 B1



Prezenta invenție se referă la o compoziție presurizată de aerosol, pentru tratament medical.

Aerosolii presurizați, pentru administrarea de medicamente, cât și pentru alte aplicații, conțin în mod convențional clorfluorocarburi (CFC's) lichefiate ca propulsor. Astfel de materiale sunt potrivite pentru utilizarea în astfel de aplicații dacă ele au presiuni de vapori adecvate (sau dacă pot fi amestecați în proporții egale pentru a realiza o pasiune de vapori în intervalul admis) și sunt în mod esențial fără gust și fără miros.

În ultimii ani, a crescut preocuparea privind sărăcirea în ozon a stratului superior al atmosferei.

Se crede că aceasta se datorează eliberării în atmosferă a CFC's și a dus la căutarea unor agenți înlocuitori pentru utilizarea în toate aplicațiile a CFC's. În acest scop, aerosoli pentru multe aplicații sunt acum presurizați utilizând gaze sub presiune, cum sunt azotul și hidrocarburile.

Totuși astfel de propulsori, în general, sunt adecvați pentru utilizare în administrarea medicamentelor inhalante, de vreme ce, sunt toxici și/sau presiunea din recipient scade la fiecare utilizare a dispozitivului, ceea ce duce la o dozare nereproductibilă.

Utilizarea hidrofluorcarburilor drept (propulsori) generatori de aerosoli a fost de asemenea sugerată.

Totuși, s-au înregistrat dificultăți considerabile în găsirea agenților de suspendare care, sunt solubili în hidrofluoralkan și capabili de stabilizare a suspensiilor de medicament.

Se cunosc compoziții de aerosol, de exemplu cea descrisă care exemplifică o valoare de 10% cosolvent adăugat și revendică un minimum de 5%.

Invenția se referă la o compoziție presurizată de aerosol care conține 0,01%-15% g/g medicament sub formă de pulbere și un hidrofluoralkan în asociere cu 0,00001%-10% g/g polimer care este ales din grupa formată din polimeri care au unități structurale care se repetă, unități ce conțin amidă, copolimeri ai unităților care conțin amidă și unități de ester de acid carboxilic, polivinilacetat și copolimeri de acid acrilic/acid metacrilic; polimerul conține unități structurale care se repetă care conțin o grupare amido; polimerul conține unități 1-etilen-pirolidin-2-onă care se repetă; polimerul este polivinilpirolidonă; polimerul este un copolimer care conține unități structurale 1-etilen-pirolidin-2-onă care se repetă; polimerul este copolimer polivinilpirolidonă acetat de vinil; polimerul este polivinilacetat sau un copolimer de ester ai acidului acrilic și acidului metacrilic; polimerul este ales din grupa formată din polimeri care includ unități structurale amido care se repetă, copolimeri ai unităților care conțin o grupare amido și unități care conțin ester de acid carboxilic și polivinilacetat; polimerul este ales din grupa formată de polivinilpirolidonă, polivinilacetat, copolimeri ai polivinilpirolidonei și acetatului de vinil și copolimeri ai esterului de acid acrilic/acid metacrilic; polimerul este ales din grupa formată de polivinilpirolidonă, polivinilacetat, copolimeri de polivinilpirolidonă și acetat de vinil; medicamentul sub formă de pulbere are un diametru mediu de 0,01 μm la 10 μm ; medicamentul sub formă de pulbere are un diametru mediu de 0,01 μm la 4 μm ; hidrofluoralkanul este $\text{CF}_3\text{CHFCl}_2$; hidrofluoralanul este CF_3CFH_2 ; conține mai puțin de 10% g/g excipienți capabili de a amări solubilitatea polimerului în hidrofluoralkan; conține mai puțin de 5% g/g excipienți

capabili de a mări solubilitatea polimerului în hidrofluoralkan; conține mai puțin de 10% g/g etanol; conține mai puțin de 5% g/g etanol; medicamentul este ales dintre sulfat de terbutalină, beclametason dipropionat, sulfat de salbutamol, propionat de fluticason, reproterol clorhidrat, fenoterol bromhidrat, cromoglicat de sodiu, nedocromil sodiu, tipredan, pentamidin izoetionat, elemastină, bromură de acetil-B-metilcolină și budesonidă. 50

Astfel, conform cu invenția, se prevede o compoziție presurizată de aerosol care cuprinde un hidrofluoralkan lichefiat, un medicament pulverulent dispersabil în acesta și un polimer solubil în hidrofluoralkanul lichefiat, în care polimerul include unități structurale care se repetă periodic, unitățile fiind selectate dintre unitățile care conțin amide și unități care conțin ester de acid carboxilic. 55

Polimerul poate fi un homopolimer și în acest caz - polimerul constă din aceleași unități structurale care se repetă periodic sau el poate fi un copolimer și atunci polimerul conține unități care se repetă periodic, pe lângă fiecare dintre unitățile care conțin amide sau unități de ester de acid carboxilic. Polimerul poate fi de asemenea un copolimer cu unități care conțin amidă și unități de ester de acid carboxilic. Astfel de copolimeri pot fi atât bloc copolimerii, cât și copolimerii random, cu structură aleatorie. 60

Se preferă polimerii care includ unități structurale care conțin o grupare amidă. În mod particular se preferă ca unitatea care conține amida să fie 1-etilen-pirolidin-2-onă. Se preferă în mod special, ca polimerul să fie un homopolimer conținând unități care se repetă-1-etilen-pirolidin-2-onă și anume să fie polivinilpirolidona. 65

În general, polivinilpirolidonele având un interval mare de variație al greutateților moleculare medii, dau suspensii acceptabile. Deși polimerii pot fi caracterizați prin greutatețile moleculare medii ponderale, greutatețile moleculare medii viscozimetrice și greutatețile moleculare medii numerice, este mai uzual să se caracterizeze polimerii, în particular - astfel de polimeri ca polivinilpirolidona, prin valorile K, în care K este determinată din măsurătorile viscozimetrice utilizând ecuația Fikentscher (H.Fikentscher, Cellulosechemie, 1932, 13, 58-64 și 71-74). În particular se preferă polimeri care au o valoare K de la 10 la 150, mai preferat 15 la 120. Valorile K particulare și limitele care pot fi menționate includ 10-14, 15-18, 29-32, 88-100 și 115-125). 70 75

Polimeri potriviți care conțin unități structurale care se repetă periodic conținând ester de acid carboxilic includ polivinilacetatul și copolimeri de acetat de vinil și vinil pirolidonă care este copolimer acetat de vinil/polivinilpirolidonă. Noi am găsit că polivinilacetatul cu greutate moleculară medie ponderală de 250.000 în mod particular, dau suspensii stabile. 80

Alți polimeri care pot fi menționați includ copolimeri de acid acrilic/ester al acidului metacrilic, în special aceia în care grupările de metil și etil ester au fost înlocuite cu un conținut scăzut de grupări trimetilamoniumetil, de preferat la un raport de 1:20, în special la raport de 1:40. Noi am găsit că astfel de copolimeri având o greutate moleculară medie ponderală, de 150.000 dă suspensii stabile. 85

Cantitatea de polimer în comparație va depinde de ingredientul activ care este dispersat, de concentrația sa și de polimerul selectat în particular. Totuși, în general cantitatea de polimer este de la 0,00001 la 10% g/g, mai preferabil de la 0,0001 la 5% și în special de la 0,001 la 1% g/g.

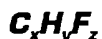
Compozițiile pot, în afară de polimer, să conțină alți excipienți, în particular excipienți care tind să îmbunătățească lubrifierea supapei și excipienți pentru modificarea 90

aromei. Lubrifianții particulari care pot fi menționați includ compuși polietoxilați, în special polietilenglicol. Noi preferăm polietilen glicol cu o greutate moleculară medie de la 200 la 3000, preferabil de la 400 la 2000 de exemplu 1500. Alți compuși polietoxilați care pot fi utilizați ca lubrifianți includ polisorbați, exemplu polisorbat 80 și alchil aril polieter alcoolii, exemplu tyloxapol. Alți excipienți de lubrifiere ce pot fi menționați includ clorfluorocarburi halogenate total cu greutate moleculară ridicată și esteri ai acizilor grași cu catenă medie. Cantitatea de lubrifiant în compoziție va depinde de alți componenți ai compoziției, de ingredientul activ, de natura supapei. În general noi preferăm o concentrație de la 0,01 la 4% și mai preferabilă de la 0,1 la 2% g/g.

Excipienții care modifică aroma care pot fi adăugați în compoziție includ uleiul de mentă, mentol, Dentomint, zaharină și zaharină de sodiu.

Când excipientul care modifică aroma este un solid, este de preferință micronizat. Concentrația va depinde de compoziția individuală și de excipientul care modifică aroma. În general, noi preferăm o concentrație de la 0,005 la 4% g/g, mai preferabil, de la 0,01 la 1% g/g.

Prin termenul "hidrofluoroalcan" noi înțelegem un compus cu formula generală.



în care X este un număr întreg de la 1 la 3; $Y + Z = 2X + 2$ și Y și Z sunt ambii cel puțin 1.

Hidrofluoroalcanii de interes particular sunt CF_3CFH_2 (Propellant 134a), CH_3CHF_2 (Propellant 152a) și CF_3CHFCF_3 (Propellant 227). Se preferă compoziții care includ Propellant 227.

În generala presiunea de vapori a amestecului propulsor trebuie să fie în limita potrivită și permisă pentru propulsorii de aerosoli. Presiunea de vapori poate fi variată prin amestecarea unui sau mai multor hidrofluoroalcani și/sau a unor alți agenți de modificare a presiunii de vapori în proporții potrivite.

Se preferă presiunea de vapori a amestecului în limita de la 20 - 100 psig, mai preferabil de la 40 la 80 psig, de exemplu de aproximativ 60 psig.

În unele cazuri noi am găsit că este avantajos să se adauge la compoziții excipienți capabili să mărească solubilitatea polimerului sau a altor excipienți în propulsor. În general noi am găsit că polimerii selectați au o solubilitate în propulsor de cel puțin 0,0001%, g/g, în particular 0,001% și în special 0,01% g/g. Excipienți capabili de creșterea solubilității polimerului includ excipienți lichizi care sunt mai polari decât propulsorul lichefiat, unde polaritatea este definită ca valori relative a Kauri față de butanol, așa cum s-a descris în Cererea de Brevet European O 372 777. Excipienți particulari ce pot fi menționați includ alcoolii, ca de exemplu etanol sau izopropanol. Totuși, în contrast cu cele indicate în EP O 372 777, noi am găsit că numai foarte mici cantități de astfel de excipienți sunt necesari. În particular noi am găsit că, compoziții bune pot fi preparate cu Propellant 134a, cu polivinilpirolidonă drept polimer, cu o varietate de ingredientii activi și mai puțin de 10% g/g, preferabil mai puțin de 5% g/g, mai preferabil mai puțin de 2% g/g, de exemplu 0,2% g/g etanol.

Medicamentele care pot fi dispersate în amestecul de propulsor conform cu invenția includ orice medicament care este administrat în mod convențional în plămân și/sau nas prin inhalarea formulării presurizate de aerosol. Astfel de medicamente includ medicamente pentru utilizare în tratamentul profilactic sau de vindecare al bolilor obstructive reversibile a căilor respiratorii, precum sunt cromoglicat de sodiu, nedocromil

de sodiu, steroide inhalate, de exemplu beclomethason dipropionat, fluticason propionat, budesonid și tipredan și bronhodilatatoare ca de exemplu : salbutamol, reproterol, terbutalină, fomoterol, pirbuterol, izoprenalină, salmeterol, fenoterol și săruri ale acestora și agenți anticolinergici precum sunt bromura de ipratropium, bromura de oxitropium și atropina și combinații de doi sau mai mulți dintre acești agenți, de exemplu o combinație dintre agent profilactic cu un bronhidrilator, de exemplu cromoglicat de sodiu cu salbutamol. 140

Alte medicamente care pot fi menționate includ antihistaminele ca de exemplu: clemastina, pentamidina și săruri ale acestora, bromura de acetil- β -metilcolină, hormoni peptide astfel ca insulina, amilina, antagoniști de bradikinină, inhibitori de PLA₂, antagoniști de PAF, inhibitori de lipoxigenază, antagoniști de leucotriene, medicamente active CNS, precum antagoniștii de NMDA, antagoniștii de glutamat, agoniști și antagoniști de CCK; compuși macrolide care includ FK 506, rapamicină, ciclosporină și compuși înrudiți structural, vitamine, vaccinuri, ca de exemplu vaccin MMR și vaccin polio și vectori pentru terapia genelor, exemplu plasmida care conține gene au tendința de a corecta tulburările genetice precum fibrozele cistice. 145 150

Când medicamentul este prevăzut să se administreze în plămân, el are, de preferință, distribuția dimensiunilor de particole astfel că o mare parte din particole sunt de dimensiuni capabile să penetreze adânc în plămân. 155

În particular, medicamentul este de preferat într-o formă care are un diametru median de la 0,01 la 10 μ m, mai preferabil de la 0,1 la 4 μ m, de exemplu de aproximativ 2 sau 3 μ m.

Cantitatea de medicament în compoziție va depinde de natura ingredientului activ și de condițiile de a fi tratat. Totuși, compoziția cuprinde de preferință, medicament de la 0,01 la 15% g/g, de preferință de la 0,1 la 10% g/g și mai preferabil de la 0,5 la 5% g/g. 160

Conform cu un alt aspect al invenției se prevede o metodă de producere a compoziției presurizate de aerosol descrisă aici, care cuprinde dispersarea medicamentului pulverizat și a polimerului în hidrofluoralkanul lichefiat. 165

În particular, compozițiile pot fi produse prin tehnicile de umplere la rece sau umplere sub presiune. În umplerea la rece, ingredientii sunt plasați într-un vas de amestecare, răcit, este adăugat propellantul lichefiat răcit și s-a produs o dispersie prin agitare viguroasă. 170

În mod succesiv, o pastă poate fi preparată din ingredientii într-o porțiune de propulsor lichid, răcit și restul de propulsor lichefiat adăugat sub agitare viguroasă. Părți alicote din compoziția dispersată sunt apoi alimentate în recipientul răcit de aerosol și etanșat cu o supapă adecvată, de exemplu o supapă dozatoare.

În umplerea sub presiune ingredientele sunt introduse într-un recipient de presiune, propulsorul lichefiat adăugat sub presiune printr-o valvă și o dispersare a ingredientelor în compoziția dispersată lichefiată este apoi alimentată, sub presiune, printr-o supapă într-un recipient adecvat prevăzut cu supape potrivite, de exemplu cu supape dozatoare. 175

Compozițiile, conform invenției, sunt avantajoase prin aceea că solubilitatea polimerului este astfel încât să asigure o bună dispersie a medicamentului și operarea ușoară a supapei pentru aerosol. 180

Compozițiile, conform invenției, pot fi de asemenea avantajoase prin aceea că sunt lipsite de gust și miros și au presiune de vapori potrivite pentru administrarea medicamentelor prin inhalare, prezintă siguranță pentru mediul înconjurător și sunt acceptabile în special când sunt comparate cu clorofluorocarburile. În mod suplimentar, ele pot fi mai puțin iritante decât compozițiile corespunzătoare care includ agenți de suprafață convenționali precum acid oleic și trioleat de sorbitan.

Performanțele compozițiilor conform invenției pot fi estimate utilizând următoarele proceduri de testare.

Se dau, mai jos, exemple de realizare ale invenției:

Exemple

Metodă Cantitățile necesare de ingredient activ micronizat, agent de suspendare și alți excipienți, au fost cântărite în baloane de sticlă acoperite cu plastic și cu o supapă adecvată. Cantitatea dorită de propulsor lichiefiat a fost apoi transferată, utilizând un buton de transfor și conținuturile baloanelor au fost supuse tratamentului cu unde sonice pentru a asigura amestecarea perfectă. În afara altor indicații, volumul de umplere a baloanelor a fost 20 ml.

Materiale

Ingrediente active Toate ingredientele active au fost micronizate. În general, ingredientele active au fost anhidre, totuși nedocromilul de sodiu și cromoglicatul de sodiu au fost utilizați sub forma hidraților lor la echilibru, care conține fiecare aproximativ 10% g/g apă la temperatura camerei.

Polietilenglicoli (PEG)

Greutatea moleculară medie a polietilenglicolului utilizat este indicată de numerele 200, 400, et., care urmează prescurtării PEG.

Ulei halocarbon

Ulei halocarbon este denumirea de marcă (particulară) dată unei serii de clorofluorcarburi halogenate complet, cu greutate moleculară mare, de telomeri clorotrifluoretilenă.

Miglyoli

Uleiuri neutre Miglyol*

Uleiurile neutre Miglyol* sunt esteri ai acizilor grași cu catenă medie și se referă uneori la uleiuri fracționate de nucă de cocos. Miglyol este o denumire de marcă înregistrată de Hüls A.G. Au fost utilizate următoarele uleiuri.

Miflyol* 810

O trigliceridă de acizi grași de ulei de nucă de cocos fracționat C_8/C_{10} , clasificat de CTFA drept trigliceridă caprilică/caprică. El întrunește cerințele din British Pharmacopoeia 1988 pentru monografia "Ulei de nucă de cocos fracționat". El este un ulei cu vâscozitate scăzută cu gust și miros neutru, cu punct de turbiditate sub 0°C.

Miglyol* 829

Un gliceril ester de acizi grași de ulei de nucă de cocos fracționat C_8/C_{10} legat la acid succinic și este clasificat de CTFA ca succinat de digliceril caprilic/capric. El are un punct de turbiditate sub - 30°C, este solubil în alcool, are o vâscozitate de aproximativ 250 mPa.s și o densitate de aproximativ 1.

Miglyol* 840

Un diester de propilen glicol de acizi grași vegetali saturați cu lungimea lanțului C_8/C_{10} , clasificat de CTFA drept propilenglicol dicaprilat/dicaprat. El întrunește cerințele

RO 114735 B1

din German Pharmacopoeia, DAR 9, 1st supplement, pentru monografia "*Propilenglicol-octanoatodecanoat*". El are un punct de turbiditate sub -30°C și este solubil în alcool 90%.

Polivinil pirolidone

Toate polivinilpirolidonele utilizate au fost în mod esențial, homopolimeri lineari formați prin polimerizarea prin radicali liberi a N-vinilpirolidonei. PVP (K29/32), PVP (K90) PVP (K120), PVP (C15) și PVP (C30) se referă la polivinilpirolidone.

Procedeele de fabricare pentru polivinilpirolidonă și alți polimeri utilizați aici produc amestecuri de polimeri care conțin molecule de lanț de catenă inegal și astfel cu diferite greutate moleculare. Astfel de polimeri sunt uzuali caracterizați prin valoarea k , în care k este determinat prin măsurători vâscozimetrice utilizând ecuația H Fikentscher; Cellusochenie, 1932, 13, 58-64 și 71-74).

Polimerii pot fi de asemenea caracterizați prin greutatea moleculară medie (M_n) greutatea moleculară medie viscozimetrică (M_v) și greutate moleculară medie numerică (M_n).

Datele care caracterizează polivinil pirolidonele utilizate au fost după cum urmează:

	K	Mg	Mv	Mn
PVP 17 PF	15-18	9000	-	2500
K29/32	29-32	-	-	-
K90	94 ± 6	1280000	63000	-
K120	120 ± 5	2800000	1450000	-
C15	17 ± 1	10500	7000	3000
C30	$30,5 \pm 1$	62500	3800	16500

Copolimerii de polivinil pirolidonă/acetat de vinil

Copolimerii de polivinilpirolidonă/acetat de vinil au fost obținuți de la GAF Chemical Corporation. Seriile E și I de copolimeri PVP/VA au fost furnizate ca soluții 50% în etanol și respectiv izopropanol. S-630 se referă la un polimer PVP/VA sub formă de spray uscat având caracteristicile redade mai jos.

Datele care caracterizează PVP/VA utilizate:

	Valoare	Raport
PVP/VA S-630	30 - 50	60/40
E-535	30 - 50	50/50
I-535	25 - 35	50/50
E-335	25 - 35	30/70

Copolimerii de esteri de acid acrilic/acid metacrilic

Copolimerii de esteri de acid acrilic/acid metacrilic utilizați au fost copolimeri sintetizați de la esteri etilic și metilic ai acidului acrilic și acidului metacrilic cu un conținut scăzut în grupări de amoniu cuaternar. Raportul molar a acestor grupări de amoniu față

RO 114735 B1

de esterii neutri ai acizilor metacrilic și acrilic este 1:40. Greutatea moleculară medie ponderală este aproximativ 150000. Polimerul utilizat a fost EUDRAFIT RSPM.

Polivinilacetat

Polivinilacetatul utilizat a avut greutatea moleculară medie ponderală de aproximativ 26.000.

A. Compoziție care conține polivinilpirolidonă și CF_3CHFCH_3

Următoarele ingrediente active au fost formulate la concentrațiile indicate cu PVP în CF_3CHFCH_3 .

A) cu 0,05% g/g PVP (C-30)

1	Terbutalină sulfat	5 mg/ml
2	Beclometazonă dipropionat	5 mg/ml
3	Salbutamol sulfat	4 mg/ml
4	Fluricazonă propionat	4 mg/ml
5	Reproterol clorhidrat	10 mg/ml
6	Fenoterol hidrobromură	4 mg/ml
7	Sodiu cromoglicat	10 mg/ml
8	Sodiu cromoglicat	50 mg/ml
9	Ipratropium bromură	0,8 mg/ml
10	Pentamidină izoetionat	4 mg/ml
11	Clemastină	4 mg/ml
12	Acetil-β-metilcolină bromură	10 mg/ml
13	Budesonidă	4 mg/ml

b) cu 0,1% g/v PVP (17PF)

1	Fenoterol hidrobromură	4 mg/ml
2.	Terbutalină sulfat	5 mg/ml
3	Salbutamol sulfat	4 mg/ml

c) cu 0,025% g/v PVP (C30)

1	Tripredană	10 mg/ml
---	------------	----------

RO 114735 B1

B. Compoziții care conțin copolimeri polivinilpirolidonă/vinil acetat în CF_3CHFCF_3

Următoarele ingrediente active au fost formulate în CF_3CHFCF_3 (propellant 227) la concentrațiile arătate.

a) cu 0,05 % g/v PVP/VA S-630

1	Terbutalină sulfat	5 mg/ml
2	Beclometazonă dipropionat	5 mg/ml
3	Salbutamol sulfat	4 mg/ml
4	Fluticazonă propionat	4 mg/ml
5	Reproterol clorhidrat	10 mg/ml
6	Fenoterol hidrobromură	4 mg/ml
7	Sodiu cromoglicat	10 mg/ml
8	Sodiu cromoglicat	50 mg/ml
9	Ipratropium bromură	0,8 mg/ml
10	Acetil β -metilcolin bromură	10 mg/ml
11	Budesonidă	4 mg/ml

b) cu 0,025% g/v PVP/VA-S-630

1	Tipredană	4 mg/ml
---	-----------	---------

C. Compoziții care conțin PVP sau PVP/VA, CF_3CHFCF_3 și polietilenglicol

Următoarele ingrediente active au fost formulate în CF_3CHFCF_3 227 la concentrația arătată cu 0,5% g/v PEG 600

a) cu 0,05% g/v PVP (C30)

1	Salbutamol sulfat	4 mg/ml
2	Sodium cromoglicat	50 mg/ml
3	Reproterol clorhidrat	10 mg/ml

b) cu 0,05% g/v PVP/VA S-630

1	Salbutamol sulfat	4 mg/ml
2	Sodiu cromoglicat	50 mg/ml
3	Reptroterol clorhidrat	10 mg/ml
4	Budesonidă	4 mg/ml

RO 114735 B1

c) cu 0,1% g/v PVP (17PF)

345

1	Terbutalin sulfat	5 mg/ml
2	Fenoterol hidrobromură	4 mg/ml

D. Compoziții care conțin copolimeri esteri de acid acrilic/acid metacrilic

350

Următoarele ingrediente au fost formulate la concentrația indicată cu 0,1% g/v EUDRAGIT RS CF₃CHFCF₃

a)

355

1	Terbutalină	5 mg/ml
2	Beclomethason dipropionat	5 mg/ml
3	Salbutamol sulfat	4 mg/ml
4	Fluticasonă	4 mg/ml
5	Reprosterol clorhidrat	10 mg/ml
6	Fenoterol	4 mg/ml
7	Sodium cromoglicat	10 mg/ml
8	Ipratropium bromură	0,8 mg/ml
9	Clemastină	4 mg/ml
10	Acetil-β-metilcolin bromură	10 mg/ml

360

b. Compoziții care includ 0,5% g/g PEG 600

365

11	Beclometason dipropionat	5 mg/ml
12	Sodium cromoglicat	50 mg/ml
13	Reproterol clorhidrat	10 mg/ml
14	Fenoterol bromhidrat	4 mg/ml

370

E. Compoziții în Propellant 134a

Următoarele ingrediente active au fost formulate la concentrația indicată, în propellant 134a

375

1.	Tipredană PVP (C30) etanol	10 mg/ml 0,1% g/g 5,0% g/g
2	Tipredană PVP (C30) etanol	10 mg/ml 0,1% g/g 10,0% g/g

(continuare)

3	Neodocromil sodium PVP (C30) etanol	20 mg/ml 0,1% g/g 5,0% g/g	380
4	Nedocromil sodium PVP (C30) etanol	20 mg/ml 0,1% g/g 10,0% g/g	
5	Tipredană PVP/VA S-630 etanol	10 mg/ml 0,1% g/g 5,0% g/g	
6	Tipredană PVP (C30) etanol	10 mg/ml 0,25% g/g 5,0% g/g	
7	Tipredană PVP (C30) etanol	10 mg/ml 0,5% g/g 5,0% g/g	385
8	Nedocromil sodium PVP/VA S-630 etanol	20 mg/ml 0,1% g/g 5,0% g/g	
9	Nedocromil sodium PVP (C30) etanol	20 mg/ml 0,25% g/g 5,0% g/g	
10	Nedocromil sodium PVP (C30) etanol	20 mg/ml 0,5% g/g 5,0% g/g	
11	Tipredană PVP (C30) PEG 600 etanol	10 mg/ml 0,1% g/g 0,5% g/g 15,0% g/g	
12	Tipredană PVP (C30) PEG 600 etanol	10 mg/ml 0,1% g/g 0,5% g/g 10,0 g/g	
13	Nedocromil sodium PVP (C30) PEG 600 etanol	20 mg/ml 0,1% g/g 0,5% g/g 5,0% g/g	
14	Nedocromil sodium PVP (C30) PEG 600 etanol	20 mg/ml 0,1% g/g 0,5% g/g 10,0% g/g	

390

(continuare)

15	Nedocromil sodium PVP (C30) PEG 600 etanol	20 mg/ml 0,05% g/g 0,5% g/g 0,2 g/g
16	Beclometazon dipropionat PVP/VA S-630 etanol	5 mg/ml 0,1% g/g 2,0% g/g
17	Beclometazon dipropionat PVP/VA S-630 etanol	5 mg/ml 0,1% g/g 5,0% g/g
18	Beclometazon dipropionat PVP (C30) etanol	5 mg/ml 0,1% g/g 5,0% g/g

395

F. Compoziții care conțin polivinil acetat
a) în propellant 134a (CF_3CFH_2)

1	Tipredană Polivinilacetat	10 mg/ml 0,042 g/g
2	Nedocromil sodium Polivinilacetat	20 mg/ml 0,042% g/g

400

b) În Propellant 227

1	Tipredană Polivinilacetat	10 mg/ml 0,035 g/g
2	Nedocromil sodium Polivinilacetat	20 mg/ml 0,035% g/g

405

G. Compoziții utilizând polivinilpirolidone cu diferite valori ale lui K

Următoarele ingrediente active au fost formulate în $\text{CF}_3\text{CHFCF}_3$ 227 la concentrațiile arătate cu 0,1% g/g polivinilpirolidonă având valoarea K indicată:

a) PVP (K29/32)

1	Tipredană	10 mg/ml
2	Nedocromil sodium	20 mg/ml
3	Sodium cromoglicat	20 mg/ml
4	Reptroterol clorhidrat	4 mg/ml
5	Salbutamol sulfat	4 mg/ml

410

415

RO 114735 B1

b) PVP (K 90)

1	Tipredană	10 mg/ml
2	Nedocromil sodium	20 mg/ml

420

c) PVP (K 120)

1	Tipredană	10 mg/ml
2	Nedocromil sodium	20 mg/ml

425

d) PVP (C 15)

1	Tipredană	10 mg/ml
2	Nedocromil sodium	20 mg/ml

430

H. Compoziții utilizând polivinilpirolidonă/vinilacetat

Copolimeri la diferite rapoarte de vinilpirolidonă/vinilacetat

Tipredană și nedocromil de sodiu au fost formulate în $\text{CF}_3\text{CHFCF}_3$ propellant 227 la concentrațiile arătate cu 0,1% g/g PVP/VA având raportul vinilpirolidonă/vinilacetat indicat.

435

a) Nedocromil sodium 20 mg/ml

1	PVP/VA E-535	(50/50)
2	PVP/VA I-535	(50/50)
3	PVP/VA E-335	(30/70)

440

b) Tipredană 10 mg/ml

1	PVP/VA E-535	(50/50)
2	PVP/VA I-535	(50/50)
3	PVP/VA E-335	(30/70)

445

450

I. Formulări suplimentare cu tipredane

Ex.	Tipredană (mg/ml)	PVP/VA-S-630 % g/g	PVP/C30 % g/g	Propellant
1	4	0,0025	-	134 a
2	4	0,01	-	134 a

455

RO 114735 B1

(continuare)

460

465

470

475

480

485

3	4	0,025	-	134 a
4	4	0,05	-	134 a
5	10	0,0025	-	134 a
6	10	0,01	-	134 a
7	10	0,025	-	134 a
8	10	0,05	-	134 a
9	30	0,0025	-	134 a
10	30	0,01	-	134 a
11	30	0,025	-	134 a
12	30	0,05	-	134 a
13	4	0,0025	-	227
14	4	0,01	-	227
15	4	0,025	-	227
16	4	0,05	-	227
17	10	0,0025	-	227
18	10	0,01	-	227
19	10	0,025	-	227
20	10	0,05	-	227
21	30	0,0025	-	227
22	30	0,01	-	227
23	30	0,025	-	227
24	30	0,05	-	227
25	4	-	0,0025	134 a
26	4	-	0,1	134 a
27	4	-	0,025	134 a
28	4	-	0,05	134 a
29	10	-	0,0025	134 a
30	10	-	0,01	134 a
31	10	-	0,025	134 a
32	10	-	0,05	134 a
33	30	-	0,0025	134 a
34	30	-	0,01	134 a

(continuare)

35	30	-	0,025	134 a	490
36	30	-	0,05	134 a	
37	4	-	0,0025	227	
38	4	-	0,01	227	
39	4	-	0,025	227	
40	4	-	0,05	227	495
41	10	-	0,0025	227	
42	10	-	0,01	227	
43	10	-	0,025	227	
44	10	-	0,05	227	
45	30	-	0,0025	227	500
46	30	-	0,01	227	
47	30	-	0,025	227	
48	30	-	0,05	227	

J. Compoziții care conțin agenți aromatizanți

505

Compozițiile următoare au fost realizate în propellant 227, cu 0,1% g/g PVP/VA S-630.

Nedocromil sodium	20 mg/ml	
Ulei de pepermint	0,1% g/g	
Nedocromil sodium	20 mg/ml	510
Mentol	0,05% g/g	
Zaharină	0,03% g/g	
Tipredană	10 mg/ml	
Mentol	0,05% g/g	
Zaharină	0,03% g/g	515

K. Compoziții care conțin excipienți suplimentari

Următoarea compoziție a fost realizată în $\text{CF}_3\text{CHFCF}_3$ (propellant 227) pentru a studia efectele diferiților excipienți ca lubrifianți pentru supapă.

520

a) Nedocromil sodium	20 mg/ml
PVP/C30	0,1% g/g
Lubrifiant	0,5% g/g

RO 114735 B1

(continuare)

525

Mentol	0,05% g/g
Zaharină micronizată	0,03% g/g
Lubrifianti:	
PEG 200	
PEG 400	
PEG 1000	
Migliol 810	
Migliol 829	
Migliol 840	
Etil oleat	
Ulei Halocarbon 27	
Tiloxapol	
Polisorbat 80	

530

535

540

b) Nedocromil sodium	20 mg/ml
PVP (C30)	0,10% g/g
PEG 1500	0,20 g/g
Mentol	0,05% g/g
Zaharină micronizată	0,03 g/g

545

c) Tipredană	10,0 g/g
PVP (C30)	0,10% g/g
Lubrifiant	0,50% g/g
Lubrifianti: PEG 600 PEG 1000	

550

d) Tipredană	10,0 mg/ml
PVP (C30)	0,10 g/g
Lubrifiant	0,20% g/g
Lubrifianti: PEG 600 PEG 1000 PEG 1500	

555

1. *Timp de sedimentare*

560

Un balon de sticlă care conține compoziția este agitat ușor de cinci ori și apoi este lăsat să stea nemișcat în poziție verticală. Intervalul de timp dintre momentul punerii balonului în poziție verticală, nemișcată și momentul primei apariții a flocurării sau separării de pulbere în propulsor constituie (S_1). Măsurarea timpului este continuată până la completa separare, deformată ca atunci când trei rânduri de libere standard de ziar pot fi citite prin propulsor de sus sau de la bază, în funcție de ingredientul activ, dacă acesta plutește sau este scufundat, (S_2). În unele compoziții separarea completă nu are loc. Pentru aceste compoziții este determinat un factor turbidimetric care variază între 1 și 5, 1 arătând că un mic procent de ingredient activ este suspendat și 5 arătând că majoritatea ingredientului activ este suspendat.

565

570

2. *Teste de dispersie*

Testarea dispersiei la compoziții formulate în recipienti având o supapă dozatoare poate fi evaluată utilizând un impinger (piston) de sticlă cu mai multe trepte, pentru lichide, de exemplu de tipul celui descris de J.H.Bell. Și colaboratorii, J.Pharm.Sci, 1971, 60 (10), 1559.

575

3. *Lubrifiere*

Efectele de lubrifiere ale compoziției pot fi evaluate prin umplerea formulării într-un recipient și închizând recipientul cu o supapă dozatoare modificată, de la care s-a îndepărtat resortul. Tija supapei este supusă la o forță de compresie și aceasta dă o măsură a eficienței lubrifiante a compoziției.

580

4. *Omogenitatea dozei*

Omogenitatea dozei este evaluată prin descărcarea unei doze de aerosol măsurate, dintr-un recipient care conține compoziția într-un filtru tub care are suficient aer ce curge prin el pentru a antrena întreaga doză. Tubul este clătit cu un solvent potrivit și cantitatea de medicament este analizată. Medicamentul antrenat în ajutor este de asemenea spălat și analizat. Variația dozei evaluate în toate punctele pe tot parcursul duratei de viață a recipientului este o măsură a omogenității dozei.

585

Într-o variantă a acestui test, omogenitatea dozei după ședere nemișcată poate fi evaluată prin agitarea recipientului cu aerosol, permițând șederea nemișcată un timp prestabilit și evaluând doza în maniera descrisă mai sus.

590

5. *Potențialul de aglomerare (tasare)*

Compozițiile pentru evaluare sunt introduse în baloane de sticlă acoperite cu plastic. Evaluarea este condusă permițând mostrei să fie stocată o perioadă de timp până la sedimentarea completă și compactizarea masei de pulbere, de exemplu 3 luni. După această perioadă, baloanele de sticlă sunt agitate ușor prin răsturnarea manuală a baloanelor. Numărul de răsucire ale balonului necesar pentru completa resuspendare a medicamentului, este notat. Acest număr ne dă o măsură a gradului de compactizare a compoziției. În timp ce ușurința redispersării particulelor medicamentelor este esențială pentru omogenitatea dozei, orice compoziție necesitând mai mult de 5 agitări sugerează posibile probleme în stocarea pe termen lung.

595

600

Revendicări

605 1. Compoziție presurizată de aerosol pe bază de hidrofluoralkan lichefiat, un
medicament dispersabil sub formă de pulbere și un polimer solubil în hidrofluoralkanul
lichefiat, **caracterizată prin aceea că** conține 0,01%-15% g/g medicament sub formă
de pulbere și un hidrofluoralkan în asociere cu 0,00001%-10% g/g polimer care este
610 ales din grupa formată din polimeri care au unități structurale care se repetă, unități ce
conțin amidă, copolimeri ai unităților care conțin amidă și unități de ester de acid
carboxilic, polivinilacetat și copolimeri de acid acrilic/acid metacrilic.

2. Compoziție presurizată de aerosol, conform revendicării 1, **caracterizată prin
aceea că** polimerul conține unități structurale care se repetă care conțin o grupare
amido.

615 3. Compoziție presurizată de aerosol, conform revendicărilor 1 și 2,
caracterizată prin aceea că polimerul conține unități 1-etilen-pirolidin-2-onă care se
repetă.

4. Compoziție presurizată de aerosol, conform revendicărilor 1 la 3,
caracterizată prin aceea că polimerul este polivinilpirolidonă.

620 5. Compoziție presurizată de aerosol, conform revendicărilor 1 la 3,
caracterizată prin aceea că polimerul este un copolimer care conține unități structurale
1-etilen-pirolidin-2-onă care se repetă.

6. Compoziție presurizată de aerosol, conform revendicărilor 1 la 3,
caracterizată prin aceea că polimerul este copolimer polivinilpirolidonă acetat de vinil.

625 7. Compoziție presurizată de aerosol, conform revendicării 1, **caracterizată prin
aceea că** polimerul este polivinilacetat sau un copolimer de ester ai acidului acrilic și
acidului metacrilic.

8. Compoziție presurizată de aerosol, conform revendicării 1, **caracterizată prin
aceea că** polimerul este ales din grupa formată din polimeri care includ unități
630 structurale amido care se repetă, copolimeri ai unităților care conțin o grupare amido
și unități care conțin ester de acid carboxilic și polivinilacetat.

9. Compoziție presurizată de aerosol, conform revendicării 1, **caracterizată prin
aceea că** polimerul este ales din grupa formată de polivinilpirolidonă, polivinilacetat,
copolimeri ai polivinil-pirolidonei și acetatului de vinil și copolimeri ai esterului de acid
635 acrilic/acid metacrilic.

10. Compoziție presurizată de aerosol, conform revendicării 1, **caracterizată
prin aceea că** polimerul este ales din grupa formată de polivinilpirolidonă, polivinilacetat,
copolimeri de polivinil-pirolidonă și acetat de vinil.

11. Compoziție presurizată de aerosol, conform cu oricare din revendicările
640 precedente, **caracterizată prin aceea că** medicamentul sub formă de pulbere are un
diametru mediu de 0,01 μm la 10 μm .

12. Compoziție presurizată de aerosol, conform revendicării 11, **caracterizată
prin aceea că** medicamentul sub formă de pulbere are un diametru mediu de 0,01 μm
la 4 μm .

645 13. Compoziție presurizată de aerosol, conform cu oricare din revendicările
precedente, **caracterizată prin aceea că** hidrofluoralkanul este $\text{CF}_3\text{CHF}\text{CF}_3$.

14. Compoziție presurizată de aerosol, conform revendicărilor 1-12, **caracterizată prin aceea că** hidrofluoralcanul este CF_3CFH_2 .

15. Compoziție presurizată de aerosol, conform revendicării 14, **caracterizată prin aceea că** conține mai puțin de 10% g/g excipienți capabili de a mări solubilitatea polimerului în hidrofluoralcan. 650

16. Compoziție presurizată de aerosol, conform revendicării 15, **caracterizată prin aceea că** conține mai puțin de 5% g/g excipienți capabili de a mări solubilitatea polimerului în hidrofluoralcan. 655

17. Compoziție presurizată de aerosol, conform revendicării 14, **caracterizată prin aceea că** conține mai puțin de 10% g/g etanol.

18. Compoziție presurizată de aerosol, conform revendicării 17, **caracterizată prin aceea că** conține mai puțin de 5% g/g etanol.

19. Compoziție presurizată de aerosol, conform cu oricare dintre revendicările precedente, **caracterizată prin aceea că** medicamentul este ales dintre sulfat de terbutalină, beclometason dipropionat, sulfat de salbutamol, propionat de fluticason, reproterol clorhidrat, fenoterol bromhidrat, cromoglicat de sodiu, nedocromil sodiu, tipredan, pentamidin izoetionat, clemastină, bromură de acetyl-B-metilcolină și budesonidă.

Președintele comisiei de invenții: **farm. Pentelescu Elena**

Examinator: **farm. Anghel Doina**

