



(19) **UA** (11) **58 551** (13) **C2**
(51)МПК ⁷ **A 61K 31/015, 9/12**

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: 99116244, 18.05.1998
(24) Дата начала действия патента: 15.08.2003
(30) Приоритет: 21.05.1997 GB 9710496.2
25.02.1998 GB 9803990.2
(46) Дата публикации: 15.08.2003
(86) Заявка РСТ:
РСТ/US98/10155, 19980518

(72) Изобретатель:
Оливер Мартин Дж., GB,
Фатаниа Кану М., GB,
Скотт Джон С., GB,
Муллер Хелгер, DE
(73) Патентовладелец:
МИННЕСОТА МАЙНИНГ ЭНД
МАНЬЮФЕКЧУРИНГ КОМПАНИ, US

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ПРОДУКТ

(57) Реферат:
Предложена фармацевтическая аэрозольная композиция для ингаляции ротовой или носовой полости, в состав которой входит противовоспалительный препарат циклезонид, фторуглеводородные пропелленты, такие как HFC 134a и/или 227 и этанол в количестве, достаточном для растворения циклезонида. Препарат может содержать и другие ингредиенты, такие как поверхностно-активные вещества. Композиция имеет достаточную физическую и

химическую стабильность и обеспечивает необходимую доступность действующего вещества при указанном способе применения.

Официальный бюллетень "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2003, N 8, 15.08.2003. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.



(19) **UA** (11) **58 551** (13) **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **A 61K 31/015, 9/12**

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF
UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL
PROPERTY

(12) **DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION**

(21), (22) Application: 99116244, 18.05.1998

(24) Effective date for property rights: 15.08.2003

(30) Priority: 21.05.1997 GB 9710496.2
25.02.1998 GB 9803990.2

(46) Publication date: 15.08.2003

(86) PCT application:
PCT/US98/10155, 19980518

(72) Inventor:

Oliver Martin J., GB,
Fatania Kanu M., GB,
Scott John C., GB,
Muller Helgert, DE

(73) Proprietor:

MINNESOTA MINING AND MANUFACTURING
COMPANY, US

(54) **PHARMACEUTICAL AEROSOL FORMULATION AND PHARMACEUTICAL PRODUCT**

(57) Abstract:

A pharmaceutical aerosol formulation suitable for oral and/or nasal inhalation including the anti-inflammatory drug ciclesonide, hydrofluorocarbon propellants such as HFC 134a and/or 227, and ethanol in an amount sufficient to solubilize the ciclesonide (and various optional ingredients, such as surfactant). The formulations exhibit very desirable physical and

chemical stability, as well as excellent delivery characteristics.

Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2003, N 8, 15.08.2003. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.



(19) **UA** (11) **58 551** (13) **C2**
(51)МПК ⁷ **A 61K 31/015, 9/12**

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВІНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
99116244, 18.05.1998

(24) Дата набуття чинності: 15.08.2003

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької
конвенції : 21.05.1997 GB 9710496.2
25.02.1998 GB 9803990.2

(46) Публікація відомостей про видачу патенту
(деклараційного патенту): 15.08.2003

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки
відповідно до договору РСТ:
PCT/US98/10155, 19980518

(72) Винахідник(и):
Олівер Мартін Дж. , GB,
Фатанія Кану М. , GB,
Скотт Джон С. , GB,
Муллер Хелгерт , DE

(73) Власник(и):
МІННЕСОТА МІНІНГ ЕНД МАНУФЕКТУРІНГ
КОМПАНІ, US

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ПРОДУКТ

(57) Реферат:

Запропонована фармацевтична аерозольна
композиція, придатна для оральної та/або
назальної інгаляції, що містить протизапальний
препарат циклосонід, фторвуглеводневі

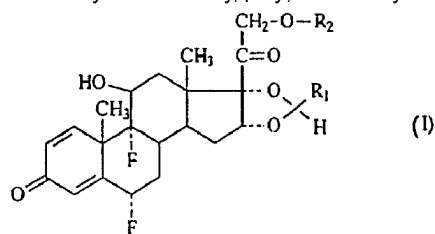
пропеленти, такі як HFC 134a та/або 227 та етанол
у кількості, достатній для розчинення
циклосоніду. Композиція має добру фізичну й
хімічну стабільність.

Опис винаходу

Даний винахід належить до медичних аерозольних препаратів і, зокрема, до медичних препаратів, які містять 21-ефір прегна- 1,4-дієн-3,20-діон-16,17-ацетала, придатні для введення шляхом інгаляції.

В GB2247680 описані 21-ефіри прегна- 1,4- дієн-3,20-діон-16,17-ацетала та їх застосування при лікуванні запалювальних станів.

Сполуки мають будову, яка описується такою загальною формулою:



де

R1 означає 2-пропіл, 1-бутил, 2-бутил, циклогексил або феніл; та

R2 означає ацетил або ізобутаноіл.

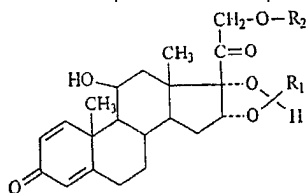
Циклесонід являє собою 21-ізобутират-11 β, 16α 17, 21-тетрагідроксипрегна-1,4-дієн-3,2-діона циклічного 16,17-ацетала з циклогексанкарбоксальдегідом, яке має будову, що описується формулою (1), в якій відсутні атоми фтора і в якій R1 означає циклогексил та R2 означає ізобутаноіл. Цю сполуку оцінювали як антиастматичний засіб і в результаті дослідження його фармакінетичних характеристик було встановлено, що він придатний для приготування композицій, призначених для інгаляції. Циклесонід при оральному введенні всмоктується лише в обмеженій мірі й має низьку системну активність. Концентрація ліків у легенях дуже висока й метаболізм під дією оксидаз печінки є дуже інтенсивним, що зумовлює малий термін напівжиття ліків у плазмі. Системна активність циклесоніда у три рази нижча активності будесоніда, проте його протизапальна активність вища активності останнього.

В GB 2247680 запропонована спеціальна композиція, призначена для введення циклесоніда у вигляді аерозоля під тиском шляхом оральної й назальної інгаляції. Запропонована композиція включає циклесонід у вигляді суспензії тонкоподрібнених частинок, поверхнево-активної речовини, а саме, сорбітантріолеата, та суміші трьох ХФУ-пропеллентів (хлорфторвуглецевокисневих пропеллентів): трихлорфторметана, дихлортетрафторметана й дихлордифторметана. Проте вважається, що ці ХФУ-пропелленти викликають розкладання озону у стратосфері й тому існує необхідність у створенні лікувальних засобів у вигляді аерозольних композицій, в яких використовуються так звані "озономістки" пропелленти.

Клас пропеллентів, які, як вважається, здійснюють мінімальну рушійну дію на озон порівнянню з традиційними хлорфторвуглецевокисневими, включають гідрофторвуглецевокисневі, багаточисельні медичні аерозольні композиції з використанням таких пропеллентних систем, які описані, наприклад, в EP 0372777, WO 91/040011, WO 91/11173, WO 91/14422, WO 93/11743 та EP 0553298. Всі ці заявки стосуються одержання призначених для введення лікувальних засобів аерозолей, які знаходяться під тиском, й направлені на усунення проблем, пов'язаних з цим новим класом пропеллентів, зокрема, проблем, пов'язаних із стабільністю одержуваних фармацевтичних композицій. У заявках запропонована, наприклад, добавка одного або декількох ад'ютантів, таких як спирти, алкани, диметриловий ефір, поверхнево-активних речовин (включаючи фторовані або нефторовані поверхнево-активні речовини, карбонові кислоти, поліектосилати й т. ін.).

Проте, незважаючи на різноманітні підходи, які використовуються при виготовленні ліків, призначених для застосування у вигляді аерозоля для інгаляції, все ще часто виникають багаточисельні серйозні труднощі й невизначеності при намаганні розробити композицію, яка б мала фізичну й хімічну стабільність, й не містила б ХФУ, яка була б придатна для надійного введення точної дози ліків, які мають відповідний діапазон розмірів часток. Зокрема, існує необхідність у медичному аерозольному препараті, який не містить ХФУ, і включає циклесонід (або подібні до них молекули), хімічно і фізично стабільний і придатний для введення в дихальну систему пацієнта.

При створенні винаходу несподівано було встановлено, що на відміну від використовуваного в прототипах способу приготування препарату на основі циклесоніда у вигляді суспензії найкраще готувати препарат на основі циклесоніда у вигляді фізично й хімічно стабільного розчину у композиціях, які включають гідрофторвуглецевокисневі пропелленти. В даному винаході запропонована фармацевтична композиція, яка включає терапевтично ефективну кількість сполук формули:



де

R1 означає 1-бутил, 2-бутил, циклогексил або феніл; й

R2 означає ацетил або ізобутаноіл, й гідрофторвуглецевокисневий пропеллент, переважно пропеллент, вибраний із групи, яка включає 1,1,1,2-тетрафторетан, 1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропан та їх суміш, і співрозчинник, краще етанол, де етанол присутній у кількості, ефективній для розчину сполук формули (1), й необов'язково поверхнево-активна речовина.

Сполуки формули (1) переважно представляють собою циклесонід і, як правило, присутні у концентрації від 1 до 8мг/мл, краще від 1 до 5мг/мл.

Композиція, як правило, містить від 3 до 25мас.%, переважно від 5 до 20мас.%, найкраще від 7 до 12мас.% етанолу.

Пропеллент переважно включає гідрофторалкан, зокрема, пропеллент 134а, пропеллент 227 або їх суміш, як правило, в масовому співвідношенні приблизно 50:50. Найчастіше пропеллент представляє собою пропеллент 134а.

Композиції можуть включати поверхнево-активну речовину, але переважно не містять поверхнево-активної речовини. Переважно композиції не містять других ексципієнтів.

Переважно композиції містять від 1 до 5мг/мл циклесоніда, 8мас.% етанолу й пропеллент 134а.

Композиції можуть бути виготовлені шляхом внесення необхідної кількості ліків в аерозольний балон, установки на флякон клапана шляхом обжимання для герметизації та введення через клапан попередньо приготовленої суміші пропеллента й етанолу. Балон установлюють в ультразвукову баню для забезпечення розчинення ліків.

В альтернативному варіанті композиції можуть бути одержані шляхом приготування концентрата ліків з етанолом й добавкою цього концентрата до попередньо охолодженого пропелленту в мірній посудині. Отриманою композицією заповнюють балони.

Композиціями можуть бути заповнені пластикові, металічні або скляні балони. Придатні пластики включають поліетилентерефталат; кращим металом є алюміній.

Балони оснащені дозуючим розпорошувальним клапаном, наприклад, випускаючим 50мкл при кожному натисканні. Придатний дозуючий розпорошувальний клапан, включає обкладинку клапана, яка має обідок та зв'язану з ним кільцеву прокладку для приєднання до аерозольного балона, й канал, який проходить через нього;

дозуючий резервуар, який має стінки, оточуючі ззовні внутрішню камеру, впускний отвір, впускний кінець й випускний отвір;

подовжений шток клапана, який має заповняючий канал, заповняючий кінець, розпорошувальний кінець й розпорошувальний отвір;

причому випускний кінець дозуючого резервуара має герметичне з'єднання з обкладинкою клапана, випускний кінець

штока клапана проходить через канал в обкладинці клапана й випускний кінець дозувального клапана й має сковзаюче герметичне з'єднання з обкладинкою клапана;

причому заповняючий кінець штока клапана проходить через впускний отвір дозувального резервуара й має з ним сковзаюче геометричне з'єднання, і між опоржнювачем балона, який оточує дозувальний резервуар, й заповняючим кінцем подовженого штока клапана й має прохідний отвір між дозуючим резервуаром й опоржнювачем балона, що забезпечує сполучення між впускним отвором дозуючого резервуара й аерозольним балоном;

причому шток клапана може пересуватися між розжатим закритим положенням, в якому заповняючий канал штока клапана забезпечує сполучення через вхідний отвір між внутрішньою та зовнішньою частинами дозуючої камери, при цьому випускний кінець дозуючого резервуара закритий, й стиснутий відкритим положенням, в якому впускний отвір дозуючого резервуара знаходиться в герметичному з'єднанні з заповняючим кінцем клапана й розпорошувальний отвір штока клапана дозволяє сполучатися між внутрішньою й зовнішньою частинами дозуючої камери.

Придатним клапаном є клапан, який надходить у продаж під торговельним знаком SPRAYMISER.

Надалі винахід буде описаний на прикладі наведених креслень, де:

На фіг.1 зображено поперечний розріз дозуючого розпорошувального клапана, придатного для застосування відповідно до винаходу,

На фіг.2 зображено поздовжній розріз адаптера для приєднання аерозольного балона, оснащеного дозуючим розпорошувальним клапаном, придатним для застосування відповідно до винаходу.

На фіг.3 зображений вид спереду адаптера, зображеного на фіг.2, а на фіг.4 представлено детальне зображення області X, зображеної на фіг.2.

Клапан, зображений на фіг.1, включає обкладинку (2) клапана й зв'язану з нею кільцеву прокладку (4) для приєднання до аерозольного балона. Кільцева прокладка (4) передусім може бути виготовлена із співполімера етилена й бутілена, наприклад, співполімера, який поставляється в продаж фірмою Union Carbide під товарним знаком FLEXOMER GERS 1085NT.

Дозуючий резервуар (6) має стінки, оточуючі дозувальну камеру (8), яка має впускний кінець, з'єднаний з затвором (10) резервуара й випускний кінець, з'єднаний з діафрагмою (12). Подовжений шток (14) клапана, який має заповняючий клапан (16), розпорошувальний кінець (18) й розпорошувальний отвір (20), проходить через ущільнення у вигляді діафрагми (12) й затвора (10) резервуара обкладинки клапана й дозуючої камери.

Затвор резервуара й діафрагму переважно виготовляють із співполімера бутадієна й акрилонітрила, наприклад, типу DB-218, який поставляється в продаж фірмою Amerikan Gasket & Rubber Company.

Всередині опоржнювача (22) балона розташований дозуючий резервуар (6) й шток клапана так, що

капілярний канал (24) проходить між дозуючим резервуаром й опорожнювачем балона, який дозволяє аерозольній композиції проходити з аерозольного балона до впускного кінця дозувальної камери.

Шток (14) клапана може пересуватися між розжатым закритим положенням, в якому заповнюючий канал (16) в штоці клапана дозволяє вільно сполучатися через впускний отвір між внутрішньою й зовнішньою частинами дозуючої камери і в якому випусний кінець дозуючого резервуара закритий, й відкритим стиснутим положенням, в якому впускний отвір дозуючого резервуара знаходиться в герметичному з'єднанні з заповнюючим кінцем штока клапана й розпоршувальний отвір у штоці клапана дозволяє вільно сполучатися між внутрішньою й зовнішньою частинами дозуючої камери. Шток (14) клапана повертається в розжате закрите положення за допомогою пружини (15).

На фіг.2-4 зображений адаптер типу "нажми й дихай" для аерозольного балона, оснащеного дозуючим клапаном, придатним для застосування відповідно до винаходу. Адаптер містить корпус (30) й наконечник (32). Всередині корпусу (30) розташовуються декілька ребер (34) для фіксації й підтримання аерозольного балона (не зображені) в правильному положенні. Розпоршувальний кінець подовженого штока дозуючого розпоршувального клапана, розташований всередині елемента (36), який містить сопло. Адаптер виготовляють із поліпропілена або поліетилену з великою щільністю. Проте, для забезпечення доброї герметизації між штоком (14) клапана й центральним каналом (38) краще використовувати поліетилен з великою щільністю.

Як показано на фіг.4, елемент (36), який включає сопло, має центральний канал (38) з конусоподібним вхідним отвором (40) для входження штока клапана. Шток клапана входить до тих пір, поки не торкається виступу (42). При використанні для інгаляції пацієнт вставляє наконечник у рот й нажимає на основу аерозольного балона. В результаті переміщення подовженого штока клапана відносно дозуючого резервуара розпоршувальний отвір входить у дозуючий резервуар і його вміст під тиском проходить через розпоршувальний кінець подовженого штока клапана у вхідну камеру (44) елемента (36), який включає сопло, й виходить назовні через отвір (46). Струмін (факел) крапель розміру, придатного для вдихання, направляється із отвору (46) в рот (32) для інгаляції пацієнта.

Було встановлено, що розміри отвору (46) можуть здійснювати суттєвий вплив на фракції композиції, яка вдихається, розпоршуваної із наконечника адаптера. Як довжина форсунки "1", так і діаметр "d" отвору (46) впливає на введення композиції в легені. Це часто оцінюють за допомогою тестів "in vitro", при якому використовують пристрій типу Andersen Cascade Impactor, як описано в Фармакопеї США. У відповідності з тестом по Андерсену доза, яка вдихається, визначається як маса ліків, що потрапляє на пластини з 3 по 7 та фільтр інерційного сепаратора часток при одноразовому приведенні в дію інгалятора. Оптимальні розміри також залежать від конкретної розпоршувальної композиції. Як правило, доставка лікувального засобу зростає із збільшенням діаметра отвору "d" та із збільшенням довжини форсунки "1". Проте, вдихувані у відповідності з тестом по Андерсену дози збільшуються із зменшенням діаметра отвору "d".

Шляхом вибору конкретних розмірів отвору сопла можна досягти того, що вдихувана доза у відповідності з тестом по Андерсену з використанням пристрою, що розпоршує 200мкг циклесоніда при одноразовому приведенні в дію клапана, буде перевищувати 120мкг без суттєвого відхилення від рекомендацій по доставці ліків. Таким чином, пацієнт має можливість одержувати більшу, ніж завжди частину розпоршувальних ліків, які досягають легенів, без використання надлишків ліків в пристрої або продукту, який не задовольняється регулюючим обмеженням.

Було встановлено, що для композицій, які містять від 5 до 10мас.% етанолу, добре вдихувані дози досягаються при діаметрі отвору "d" в діапазоні від 0,20 до 0,33мм, переважно приблизно 0,28мм, та при довжині форсунки "l" в діапазоні від 0,30 до 0,60мм, переважно приблизно 0,50мм.

Винахід буде проілюстровано на приведених нижче прикладах.

У всіх прикладах у дужках указаний відсотковий вміст етанолу у суміші етанол/пропеллент.

Приклад 1

	Мг/мл
Циклесонід	1,000
Етанол (5%)	67,800
P227	1287,200
	1356,000

Приклад 2

	Мг/мл
Циклесонід	5,000
Етанол (5%)	67,800
P227	1283,200
	1356,000

Приклад 3

	Мг/мл
Циклесонід	1,000
Етанол (20%)	244,800

		П227	978,200 1224,000
5	Приклад 4		
		Мг/мл	
		Циклесонід	5,000
		Етанол (20%)	244,800
10		П227	947,200 1224,000
	Приклад 5		
		Мг/мл	
15		Циклесонід	1,000
		Етанол (7%)	82,740
		П227	1098,260 1182,000
20	Приклад 6		
		Мг/мл	
		Циклесонід	5,000
		Етанол (7%)	82,740
25		П134а	1094,260 1182,000
	Приклад 7		
		Мг/мл	
30		Циклесонід	1,000
		Етанол (20%)	220,800
		П134а	882,200 1104,000
35	Приклад 8		
		Мг/мл	
		Циклесонід	5,000
40		Етанол (8%)	220,800
		П134а	878,200 1104,000
	Приклад 9		
		Мг/мл	
45		Циклесонід	1,000
		Етанол (8%)	102,160
		П227	586,920
50		П134а	586,920 1277,000
	Приклад 10		
		Мг/мл	
55		Циклесонід	5,000
		Етанол (8%)	102,160
		П277	584,920
		П134а	584,920 1277,000
60	Приклад 11		
		Мг/мл	
		Циклесонід	1,000
65		Етанол (12%)	126,500
		П277	568,750

П134а 568,750
1265,000

5 Приклад 12

Мг/мл
Циклесонід 5,000
Етанол (12%) 126,500
П277 566,750
П134а 566,750
1151,000

10

15 Приклад 13

Мг/мл
Циклесонід 1,000
Етанол 94,800
П134а 1090,200
1186,000

15

20

Приклад 14

Мг/мл
Циклесонід 2,000
Етанол 94,720
П134а 1089,280
1186,000

25

30 Приклад 15

Мг/мл
Циклесонід 4,000
Етанол 94,560
П134а 1087,440
1186,000

30

35

Приклад 16

Мг/мл
Циклесонід 4,000
Олеїнова кислота 0,237
Етанол 94,541
П134а 1087,222
1186,000

40

45

Всі композиції із прикладів 1-15 представляли собою прозорі безкольорові розчини, в яких циклесонід знаходився в повністю розчиненому стані.

Композиції із прикладів 13-15 були піддані тестуванню стосовно стабільності протягом декількох місяців і виявились фізично й хімічно стабільними.

50

Хоча винахід описаний на прикладах переважних композицій та інгредієнтів, варто розуміти, що вони не направлені на обмеження його рамок. Навпаки, спеціалістам з даної галузі повинно бути зрозумілим, що в рамках даного винаходу в композицію необов'язково можуть бути включені будь-які інгредієнти, такі, як коригенти, консерванти, додаткові діючі речовини та т. ін.

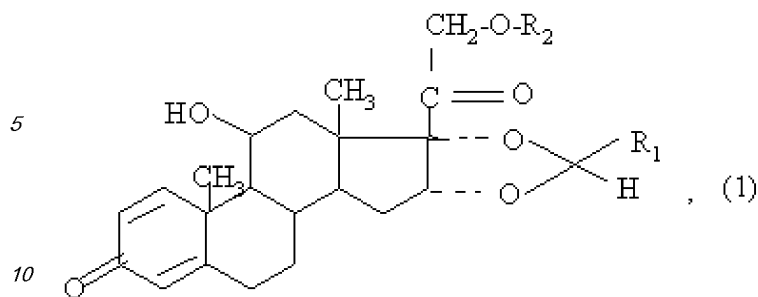
55

Формула винаходу

1. Фармацевтична композиція, що містить терапевтично ефективну кількість сполуки формули

60

65



де R_1 означає 1-бутил, 2-бутил, циклогексил або феніл, R_2 означає ацетил або ізобутаноїл, і пропелент, вибраний із групи, яка включає 1,1,1,2-тетрафторетан, 1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропан та їх суміш, етанол у кількості, ефективній для розчинення сполуки формули (1),

та необов'язково поверхнево-активну речовину.

2. Фармацевтична композиція за п. 1, де сполука формули (1) являє собою циклесонід.

3. Фармацевтична композиція, яка переважно містить терапевтично ефективну кількість сполуки формули (1) за п. 1 та пропелент, вибраний з 1,1,1,2-тетрафторетану, 1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропану та їх суміші, та етанол у кількості, ефективній для розчинення сполуки формули (1).

4. Фармацевтична композиція за п. 1, де композиція містить від 3 до 25 мас. % етанолу.

5. Фармацевтична композиція за п. 4, де композиція містить від 5 до 20 мас. % етанолу.

6. Фармацевтична композиція за п. 5, де композиція містить від 7 до 12 мас. % етанолу.

7. Фармацевтична композиція за п. 6, де композиція містить 8 мас. % етанолу.

8. Фармацевтична композиція за п. 2, яка містить від 1 до 8 мг/мл циклесоніду.

9. Фармацевтична композиція за п. 1, де пропелент являє собою 1,1,1,2-тетрафторетан.

10. Фармацевтична композиція за п. 1, де пропелент являє собою 1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропан.

11. Фармацевтична композиція за п. 9, що містить циклесонід у концентрації від 1 до 5 мг/мл у суміші етанол : 1,1,1,2-тетрафторетан у масовому співвідношенні 8 : 9.

12. Фармацевтичний продукт, що включає аерозольний балон, який обладнаний розпорошувальним клапаном і містить композицію за п. 1.

13. Фармацевтичний продукт за п. 12, де клапан являє собою дозуючий розпорошувальний клапан.

14. Фармацевтичний продукт за п. 13, де клапан включає обкладинку клапана, яка має обідок та зв'язану з ним кільцеву прокладку для приєднання до аерозольного балона, і канал, який проходить через нього; дозуючий резервуар, який має стінки, що оточують ззовні внутрішню камеру, впускний отвір, впускний кінець та випускний отвір;

подовжений шток клапана, який має заповнюючий кінець, розпорошувальний кінець та розпорошувальний отвір;

причому випускний кінець дозуючого резервуара має герметичне з'єднання з обкладкою клапана, випускний кінець штока клапана проходить через канал в обкладці клапана та випускний кінець дозуючого клапана й має ковзне герметичне з'єднання з обкладинкою клапана;

причому заповнюючий кінець штока клапана проходить через впускний отвір дозуючого резервуара й має з ним ковзне герметичне з'єднання, та між спорознювачем балона, оточуючим дозуючий резервуар, і заповнюючим кінцем подовженого штока клапана й має прохідний отвір між дозуючим резервуаром та спорознювачем балона, що забезпечує можливість сполучення між впускним отвором дозуючого резервуара та аерозольним балоном;

причому шток клапана може пересуватися між розжатим закритим положенням, в якому заповнюючий канал штока клапана забезпечує сполучення через вхідний отвір між внутрішньою та зовнішньою частинами дозуючої камери, при цьому випускний кінець дозуючого резервуара закритий, і стисненим відкритим положенням, в якому впускний отвір дозуючого резервуара знаходиться в герметичному з'єднанні із заповнюючим кінцем клапана та розпорошувальним отвором штока клапана дозволяє сполучатися між внутрішньою та зовнішньою частинами дозуючої камери.

15. Фармацевтичний продукт за п. 14, який додатково включає адаптер, який має корпус для приєднання до аерозольного балона, елемент, що включає сопло, й приєднаний до розпорошувального кінця штока клапана, та наконечник.

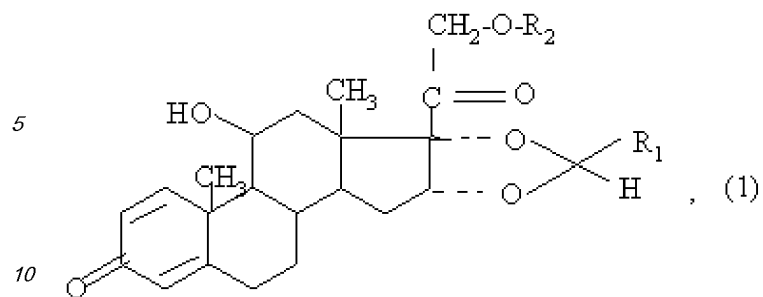
16. Фармацевтичний продукт за п. 15, де елемент, який включає сопло, має випускний отвір, направлений у наконечник, причому випускний отвір має діаметр у діапазоні від 0,20 до 0,33 мм.

17. Фармацевтичний продукт за п. 16, де випускний отвір має діаметр приблизно 0,28 мм.

18. Фармацевтичний продукт за п. 17, де випускний отвір має довжину форсунки в діапазоні від 0,30 до 0,60 мм.

19. Фармацевтичний продукт за п. 18, де випускний отвір має довжину форсунки 0,50 мм.

20. Фармацевтична аерозольна композиція, що міститься в аерозольному балоні з розпорошувальним клапаном, яка містить: сполуку формули



де R₁ означає 1-бутил, 2-бутил, циклогексил або феніл, R₂ означає ацетил або ізобутаноїл,
і гідрофторвуглецевокисневий пропелент та співрозчинник в кількості, ефективній для розчинення сполуки
формули (1).

U A

5 8 5 5 1

C 2

U A 5 8 5 5 1 C 2

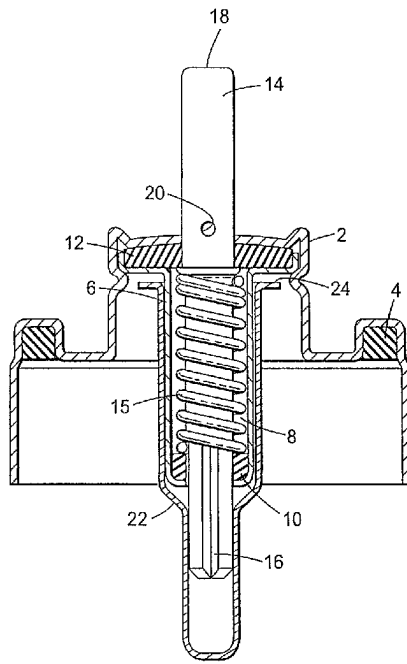


Fig. 1

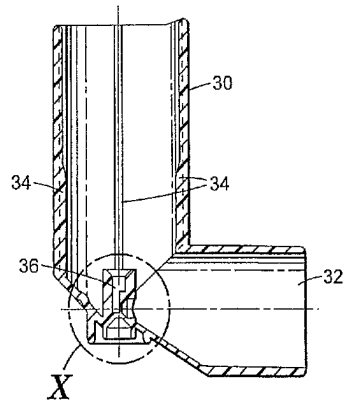


Fig. 2

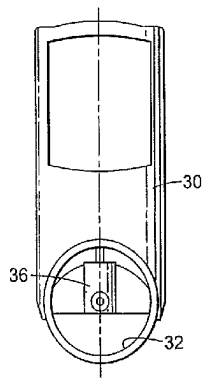


Fig. 3

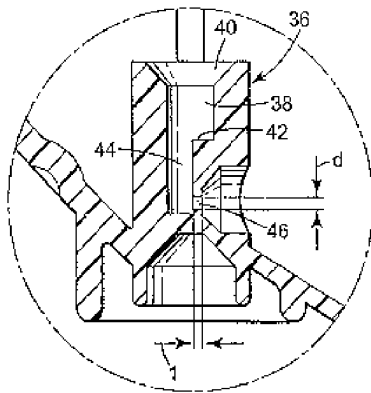


Fig. 4

Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2003, N 8, 15.08.2003. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.

U A 5 8 5 5 1 C 2

U A 5 8 5 5 1 C 2