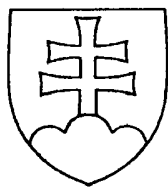


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19)

SK



ÚRAD  
PRIEMYSELNÉHO  
VLASTNÍCTVA  
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA  
VYNÁLEZU

(21)

1404-93

- (22) 10.12.93  
(31) 712 791  
(32) 10.06.91  
(33) US  
(43) 12.10.94  
(86) PCT/US92/04619, 08.06.92

(13) A3

(51)

A 61 K 9/72,  
C 09 K 3/30

(71) SCHERING CORPORATION, Kenilworth, NJ, US;

(72) FASSBERG Julianne, New York, NY, US;  
SEQUEIRA Joel A., New York, NY, US;  
CHAUDRY Imtiaz A., North Caldwell, NJ, US;  
KOPCHA Michael, East Brunswick, NJ, US;

(54) Aerosolové prípravky bez chlórfluorovaných uhľovodíkov

(57) Prípravky obsahujú 1,1,1,2,3,3,3 heptafluórpropán, liečivo, voliteľný excipient a voliteľnú povrchovo aktívnu látku. Je popísané tiež použitie týchto prípravkov, ktoré neobsahujú chlórfluorované uhľovodíky.

Areolosolové prípravky bez chlórflórovaných uhľovodíkov

### Oblasť techniky

Vynález sa zaoberá areosólovými prípravkami, ktoré v podstate neobsahujú chlórflórované uhľovodíky (CFC). Predovšetkým sa vynález zaoberá prípravkami, ktoré neobsahujú chlórflórované uhľovodíky a ktoré sa používajú najmä v lekárstve, predovšetkým v dávkovacích tlakových inhalátoroch.

Dávkovacie inhalátory predstavujú účinný spôsob pre orálne alebo nasálne podávanie liečiva. Používajú sa pri dodávaní bronchodilačných a steroidných zlúčenín astmatikom a môžu byť užitočné pri dodávaní ostatných zlúčenín, napr. pentamidínu a nebronchodiálnych protizápalových liečiv. Rýchly začiatok účinku podaných zlúčenín takýmto spôsobom a absencia akýchkoľvek vedľajších účinkov viedli k tomu, že značné množstvo zlúčenín je formulované pre podanie touto cestou. Obvykle je liečivo pacientovi dodávané pomocou hnacieho systému, ktorý obsahuje jeden alebo viacej hnacích činidiel, ktoré majú vhodnú tenziu pár a ktoré sú vhodné pre orálne alebo nasálne podanie. Za mimoriadne výhodné hnacie činidlá sú považované hnacie činidlo 11, hnacie činidlo 12, hnacie činidlo 114 alebo ich zmesi. Tenzia pár hnacích systémov je často upravená zmiešaním kvapalného excipientu s hnacím činidlom.

Predsa len, hnacie činidlá 11, 12, 114 patria do triedy zlúčenín známych ako chlórflórované uhľovodíky, ktoré spôsobujú zmenšovanie ozónovej vrstvy v atmosfére. Zistilo sa, že ozón zachytáva niektoré škodlivé UV lúče a že zníženie obsahu ozónu v atmosfére vedie k zvýšeniu výskytu rakoviny kože. V sedemdesiatich rokoch bol podniknutý rad krokov na zníženie emisie CFC z areosólov. Použili sa iné hnacie činidlá ako sú uhľovodíky, alebo bolo liečivo dodávané iným spôsobom. Pretože použitie CFC v medicíne je reletívne nízke a predstavuje menej ako 1 % z celkovej emisie CFC a ďalej s ohľadom na využitie dávkovacích inhalátorov pre zdravie obyvateľstva, nebolo v tomto období obmedzené použitie CFC ako hnacích činidiel

v dávkovacích inhalátoroch.

Predsá len meranie ozónu v atmosfére ukázalo, že predchádzajúce obmedzenia v používaní CFC boli nedostatočné a že bude nutné podniknúť ďalšie kroky, aby sa znížila emisia CFC. Nedávno bolo odporučené, aby výroba CFC bola do konca tohto storočia prakticky zastavená. Znamená to teda, že využitie CFC ako hnacích činidiel je časovo obmedzené. I keď bolo vyvinuté značné úsilie pre využitie beztlakových dávkovacích inhalátorov, nedosiahli sa úplne uspokojivé výsledky. Rad inhalátorov neumožňuje dosiahnuť jednotných dávok, sú mechanicky zložité, neumožňujú aplikovať 100 až 200 dávok na jednotku bežnej aerosólovej nádoby, sú objemné a ťažkopádne pri využívaní pacientami, predovšetkým keď je nutné je použiť akútne.

V dôsledku toho vzniká potreba aerosólových prípravkov, ktoré v podstate neobsahujú CFC. Hnacie činidlá, ktoré neobsahujú CFC a ktoré sú určené pre tlakové dávkovacie inhalátory, musia splňovať nasledujúce kritéria. Musia byť netoxické, stále a nesmú reagovať s liečivom a inými komponentami v systéme ventil/poháňacie zariadenie. Ako vhodné hnacie činidlo bol objavený  $\text{CF}_3\text{-CH}_2\text{F-CF}_3$ , známy ako Freón 227, HFA 227, HFC 227 alebo 1,1,1,2,3,3,3 heptaflórpropán. Predsa však niektoré fyzikálne vlastnosti, napr. polarita a rozpustnosť HFC 227 sa líšia od vlastností obvykle používaných hnacích CFC činidiel. Obvykle používané povrchovo aktívne látky môžu byť nerozpustné v HFA 227. Ďalej, ak má byť liečivo dodávané v roztoku, nesmie byť rozpustné v hnacom činidle. Polarita HFC 227 a skôr používaných CFC hnacích činidiel sa líšia a to môže viesť k rôznemu dodávaniu liečiva, keď sa HFC 227 nahradí hnacím činidlom CFC. Liečivo sa môže rozvrstvovať, usadzovať sa alebo aglomerovať v hnacom činidle neobsahujúcom CFC, k čomu nedochádza pri použití hnacieho činidla CFC.

Použitie HFA 227 v lekárskejších inhalátoroch bolo opísané skôr. Európska patentová prihláška č. 0 384 371 opisuje kombináciu hnacieho činidla 227 a propánu, butánu, izobutánu  $\text{Me}_2\text{O}$  a/alebo  $\text{F}_2\text{CHMe}$ .

Research Disclosure č. 30 161, máj 1989 opisuje hnacie činidla, ktoré neobsahujú CFC, ako sú flóruhlodíky, ktoré môžu byť použité v liečivách pod tlakom a ktoré sú dodávané priamo do pľúc, napr. bronchodilátory.

Ďalšie publikácie sa zaoberajú použitím iných flórovaných uhľovodíkov, ako je napr. HFC 134a ako aerosólových hnacích činidiel. Európska patentová prihláška č. 0 372 777 opisuje aerosólový prípravok obsahujúci HFC 134a a adjuvants, ktorý má vyššiu polaritu ako hnacie činidlo. Je tu uvedený zoznam možných adjuvants a povrchovo aktívnych látok, ktoré môžu byť použité s hnacím činidlom a liečivom.

Medzinárodná patentová prihláška č. WO 91/04011 opisuje kombináciu HFC 134a práškoveho liečiva, ktoré je pred dispergovaním v hnacom činidle predbežne upravené neperflórovanou povrchovo aktívnou látkou. Na str. 6 až 7 tejto publikácie je uvedený zoznam vhodných povrchovo aktívnych látok pre použitie s hnacím činidlom. Môže byť pridaný perflórovaný adjuvants. Predsa však, predbežná úprava liečiva nemusí byť výhodná, pretože je nutné vo výrobnom procese pridať ďalší krok.

US patent č. 4 174 295 opisuje kombináciu HFC 134a s rôznymi chlórflóruhlodíkmi a prípadne s nasýteným uhľovodíkom.

US patent č. 2 885 427 opisuje použitie HFC 134a ako aerosóloveho hnacieho činidla.

US patent č. 3 261 748 opisuje použitie HFC 134a pre anestéziu.

US patenty č. 4 129 603, 4 311 863, 4 851 595 a Európska patentová prihláška č. 0 379 793 opisujú taktiež použitie HFC 134a ako aerosóloveho hnacieho činidla.

Predsa však, použitím špecifických kombinácií uvedených vyššie nemusí byť dosiahnutá požadovaná rozpustnosť, stabilita, nízka toxicita, presné dávkovanie, správna veľkosť častíc ( v prípade suspenzie ) a/alebo kompatibilita s obvykle používanými ventilami k nádobkám dávkovacích inhalátorov.

### Podstata vynálezu

Vynález sa zaoberá netoxickými prípravkami, ktoré neobsahujú v podstate CFC a ktoré majú zvýšenú stabilitu a kompatibilitu s liečivami a ktoré sa pomerne ľahko vyrábajú.

Vynález sa taktiež zaoberá prípravkami, ktoré môžu byť použité v známych aerosólových plniacich nádobkách s len malými modifikáciami a bez potreby predbežnej úpravy liečiv.

Vynález zahrňuje aerosólové prípravky, ktoré obsahujú:

- A. hnacie činidlo 1,1,1,2,3,3,3 heptaflórpropán,
- B. voliteľne excipient vybraný zo skupiny, ktorá obsahuje: alkoholy, Miglyol 812, Miglyol 840, PEG-400, mentol, lauroglykol, Vertrel 245, Trnscutol, Labrafac Hydro WL 1219, perflórcyklobután, eukalyptový olej, mastné kyseliny s krátkym reťazcom a ich kombinácie
- C. liečivo,
- D. voliteľne povrchovo aktívnu látku vybranú zo skupiny, ktorá obsahuje kyselinu olejovú, sorbitan-trioleát, cetylpyridínium-chlorid, sójový lecitín, Tween 20, Tween 60, Tween 80, Pluronic L-121 a Pluronic L-92, etoxylovaný ricínový olej, Pluronic F 68, Tetronic 150 R1 a ich kombinácie.

Vynález taktiež zahrňuje aerosólový prípravok, ktorý obsahuje:

- A. účinné množstvo liečiva,
- B. 1,1,1,2,3,3,3 heptaflórpropán a
- C. excipient vybraný zo skupiny, ktorá obsahuje :
  - diestery propylénglykolu a mastných kyselín so stredne dlhým reťazcom,
  - triglyceridy mastných kyselín so stredne dlhým reťazcom,
  - perflórdimetylcyklobután,
  - perflórcyklobután,
  - polyetylénglykol,
  - mentol,
  - lauroglykol,
  - dietylénglykol-monoetyléter,
  - polyglykolizované glyceridy mastných kyselín so

stredne dlhým reťazcom,  
alkoholy,  
eukalyptový olej,  
mastné kyseliny s krátkym reťazcom  
a ich kombinácie.

Prípravky môžu ďalej obsahovať povrchovo aktívne látky,  
ktoré sú vybraté zo skupiny, ktorá obsahuje :

kyselinu olejovú,  
sorbitan-trioleát,  
cetylpyridínium-chlorid,  
sójový lecitín,  
polyoxyetylén(20)sorbitan-monolaurát,  
polyoxyetylén(20)sorbitan-monostearát,  
polyoxyetylén(20)sorbitan-monooleát,  
blokové kopolyméry polyoxypropylénu a polyoxyetylénu,  
polyoxyetylén(10)stearyl-éter,  
polyoxyetylén(2)oleyl-éter,  
blokové kopolyméry polyoxypropylénu, polyoxyetylénu a  
etyléndiamínu,  
etoxylovaný ricínový olej  
a ich kombinácie.

Výhodné kvapalné excipienty sú monoetyléter  
dietylénglykolu, diestery propylénglykolu a mastných kyselín so  
stredne dlhým reťazcom, perflórdimetylcyklobután a polyetylén-  
glykol.

Výhodné povrchovo aktívne látky sú kyselina olejová,  
sorbitan-trioleát, cetylpyridínium-chlorid, polyoxyetylén(20)-  
sorbitan-monolaurát, blokové kopolyméry polyoxypropylénu  
a polyoxyetylénu, sójový lecitín a blokové kopolyméry  
polyoxypropylénu, polyoxyetylénu a etyléndiamínu, pričom  
mimoriadne výhodná je kyselina olejová.

Vynález je obzvlášť užitočný tam, kde liečivom je

albuterol, mometason-furoát alebo beclomethason-dipropionát a ich soli a klatráty.

Rozsah jednotlivých látok je nasledujúci:

A. 1,1,1,2,3,3,3 heptaflórpropán	25 až 99,99 hmot.%
B. liečivo	0,01 až 1 hmot.%
C. excipient	0 až 75 hmot.%
povrchovo aktívna látka (ak je zastúpená)	0 až 3 hmot.%

Vynález sa taktiež zaoberá spôsobom liečenia astmy u cicavcov tak, že sa cicavcovi podá účinné množstvo aerosólového prípravku, ktoré obsahuje :

A. liečivo vybrané zo skupiny, ktorá obsahuje albuterol, mometason-furoát, beclomethason-dipropionát a ich soli a klatráty,

B. 1,1,1,2,3,3,3 heptaflórpropán,

C. voliteľne excipient, výhodne vybraný zo skupiny, ktorá obsahuje :

diestery propylénglykolu a mastných kyselín so stredne dlhým reťazcom,  
triglyceridy mastných kyselín so stredne dlhým reťazcom,  
perflórdimetylcyklobután,  
perflórcyklobután,  
polyetylénglykol,  
mentol,  
lauroglykol,  
dietylénglykol-monoetyléter,  
polyglykolizované glyceridy mastných kyselín so stredne dlhým reťazcom,  
alkoholy,  
eukalyptový olej,  
mastné kyseliny s krátkym reťazcom  
a ich kombinácie.

Voliteľne je prítomná povrchovo aktívna látka. Povrchovo aktívna látka je výhodne vybraná zo skupiny, ktorá obsahuje :

kyselinu olejovú,  
sorbitan-trioleát,

cetylpyridinium-chlorid,  
sójový lecitín,  
polyoxyetylén(20)sorbitan-monolaurát,  
polyoxyetylén(20)sorbitan-monostearát,  
blokové kopolyméry polyoxypropylénu a polyoxyetylénu,  
polyoxyetylén(10)stearyl-éter,  
polyoxyetylén(2)oleyl-éter,  
blokové kopolyméry polyoxypropylénu, polyoxyetylénu a  
etyléndiamínu,  
etoxylovaný ricínový olej  
a ich kombinácie.

Všetky prípravky podľa vynálezu využívajú ako hnacie činidlo 227 v kombinácii s liečivom, voliteľne s kvapalným excipientom a voliteľne s povrchovo aktívnou látkou. Excipient uľahčuje kompatibilitu liečiva s hnacím činidlom a ďalej znižuje výstupný tlak na prijateľnú mieru, t. j. 2,76 až  $5,52 \times 10^5$  newton/meter<sup>2</sup> absolútnych (2,812 až 5,625 kg/cm<sup>2</sup>), výhodne  $3,45$  až  $4,83 \times 10^5$  newton/meter<sup>2</sup> absolútnych (3,515 až 4,922 kg/cm<sup>2</sup>). Použitý excipient nesmie byť reaktívny s liečivom, musí byť relatívne netoxický a mal by mať tenziu pár nižšiu ako  $3,45 \times 10^5$  newton/meter<sup>2</sup> absolútnych (3,515 kg/cm<sup>2</sup>). Termín "mastné kyseliny so stredne dlhým reťazcom" je použitý pre alkylové skupiny zakončené skupinou -COOH a ktoré obsahujú 6 až 12 uhlíkových atómov, výhodne 8 až 10 uhlíkových atómov. Termín "mastné kyseliny s krátkym reťazcom" je použitý pre alkylové skupiny zakončené skupinou -COOH a ktoré obsahujú 4 až 8 uhlíkových atómov. Termín "alkohol" je použitý pre C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkoholy, také ako je metanol, etanol a izopropanol. Medzi výhodné excipienty patria :

diestery propylénglykolu a mastných kyselín so stredne dlhým reťazcom dostupné pod názvom výrobku Miglyol 840 (fy Hüls America, Inc. Piscataway, N.J.),

triglyceridy mastných kyselín so stredne dlhým reťazcom dostupné pod názvom výrobku Miglyol 812 (fy Hüls),

perflórdimetylcyklobután dostupný pod názvom výrobku Vertrel 245 (fy E.I.DuPont de Nemours and Co. Inc. Wilmington, Delaware),

perflórcyklobután dostupný pod názvom výrobku oktafluor-  
cyklobutan (fy PCR Gainsville, Florida),  
polyetylénglykol dostupný pod názvom výrobku PEG 400 (fy  
BASF Parsippany, N.J.),  
mentol (fy Pluess-Stauffer International Stanford,  
Connecticut),  
propylénglykol-monolaurát dostupný pod názvom výrobku  
lauroglykol (fy Gattefossé Elmsford, N.Y.),  
dietylénglykol-monoetyléter dostupný pod názvom výrobku  
Transcutol (fy Gattefossé),  
polyglykolizovaný glycerid mastných kyselín so stredne  
dlhým reťazcom dostupný pod názvom výrobku Labrafac Hydro WL  
1219 (fy Gattefossé),  
alkoholy, ako je etanol, metanol a izopropanol,  
eukalyptový olej (dostupný od fy Pluess-Stauffer  
International)  
a ich zmesi.

Povrchovo aktívna látka môže byť pridaná kvôli zníženiu  
povrchového a medzifázového napätia medzi liečivom a hnacím  
čínidlom. V prípade, že liečivo, hnacie činidlo a excipient  
majú tvoriť suspenziu, môže alebo nemusí byť povrchovo aktívna  
látka požadovaná. Ak má liečivo, hnacie činidlo a excipient  
tvoriť roztok, použitie povrchovo aktívnej látky závisí od  
rozpustnosti liečiva a excipientu. Povrchovo aktívna látka môže  
byť akákoľvek vhodná, netoxická zlúčenina, ktorá nereaguje s  
liečivom a ktorá v podstate znižuje napätie medzi liečivom,  
excipientom a hnacím činidlom a/alebo pôsobí ako mazadlo  
ventilu. Medzi vhodné povrchovo aktívne látky patria :

kyselina olejová dostupná pod názvom výrobku kyselina  
olejová NF6321 (fy Henkel Corp. Emery Group, Cincinnati, Ohio),  
cetylpyridínium-chlorid (fy Arrow Chemical, Inc. Westwood,  
N.J.),

sójový lecitín dostupný pod názvom výrobku Epikuron 200  
(fy Lucas Meyer Decatur, Illions),

polyoxyetylén(20)sorbitan-monolaurát dostupný pod názvom  
výrobku Tween 20 (fy ICI Specialty Chemicals, Wilmington,  
Delaware),

polyoxyetylén(20)sorbitan-monostearát dostupný pod názvom výrobku Tween 60 (fy ICI),

polyoxyetylén(20)sorbitan-monooleát dostupný pod názvom výrobku Tween 80 (fy ICI),

polyoxyetylén(10)stearyl-éter dostupný pod názvom výrobku Brij 76 (fy ICI),

polyoxyetylén(2)oleyl-éter dostupný pod názvom výrobku Brij 92 (fy ICI),

blokový kopolymér polyoxyetylénu, polypropylénu a etyléndiamínu dostupný pod názvom výrobku Tetronic 150 R1 (fy BASF),

blokové kopolyméry polyoxypropylénu a polyoxyetylénu dostupné pod názvom výrobku Pluronic L-92, Pluronic L-121 a Pluronic F 68 (fy BASF),

etoxylovaný ricínový olej dostupný pod názvom výrobku Alkasurf CO-40 (fy Rhone-Poulenc Mississauga Ontario, Kanada) a ich zmesi.

Liečiva podľa vynálezu môžu obsahovať akékoľvek farmaceuticky účinné zlúčeniny, ktoré majú byť dodávané orálne, inhalačne alebo nasálne. Typické triedy týchto zlúčenín zahrňujú bronchodilatátory, zlúčeniny s protizápalovými účinkami, antihistamíny, antialergika, analgetika, antitusíva, antianginálne liečiva, steroidy, kortikosteroidy, vazokonstriktory a antibiotika. Špecifické zlúčeniny spadajúce do uvedených tried zlúčenín sú albuterol, mometason-furoát, beclomethason-dipropionát, izoproterenol, heparín, terbutalín, rimiterol, perbuterol, cromoglykát dvojsodný, izoprenalín, adrenalín, pentamidín a ipratropium-bromid. Tieto zlúčeniny môžu byť použité ako voľné zásady, soli alebo klatráty, v závislosti od stability a rozpustnosti aktívnej zlúčeniny v príslušnom prípravke. Z klatrátov je mimoriadne výhodný P-11 a hexánklatráty.

V prípade, že účinná zlúčenina tvorí suspenziu, je žiadúce, aby veľkosť častíc bola relatívne rovnaká, pričom v podstate všetky častice by mali mať priemer 0,1 až 25 mikrónov, výhodne 0,5 až 10 mikrónov, ešte výhodnejšie 1 až 5 mikrónov. Častice väčšie ako 25 mikrónov môžu byť zadržované

v orofaryngálnej dutine, zatiaľ čo častice menšie ako 0,5 mikrónov by boli pravdepodobne vydychované a preto by sa nedostali do pľúc pacienta.

Prípravky podľa vynálezu môžu byť plnené do aerosólových nádobiek použitím obvyklých plniacich zariadení. Pretože hnacia látka 227 nemôže byť kompatibilná so všetkými elastomérnymi zlúčeninami bežne používanými v známych aerosólových súpravách s ventilami, môže byť nevyhnutné nahradiť ich inými, ako je biela guma alebo používať excipienty a popríklad povrchovo aktívne látky, ktoré obmedzujú nepriaznivý účinok hnacieho činidla 227 na súčasti ventilov.

Pre zabezpečenie rovnomerného rozptýlenia aktívnej zložky prípravok obvykle obsahuje nasledujúce zložky :

	Rozsah (hmot. %)	Výhodný rozsah (hmot %)	Najvýhodnejší rozsah (hmot. %)
Liečivo	0,01 až 1	0,03 až 0,7	0,05 až 0,5
Hnacie činidlo	25 až 99,99	50 až 99,97	50 až 99,95
Excipient	0 až 75	0 až 50	0 až 50
Povrchovo aktívna látka	0 až 3	0 až 2	0 až 1

V závislosti od konkrétneho použitia môže byť nádobka naplnená vopred stanoveným množstvom prípravku pre jednorázové alebo opakované použitie. Nádobka je obvykle určená pre viacnásobné dávkovanie, a preto je veľmi dôležité, aby vydávaný prípravok bol v podstate v každej dávke rovnomerný. Napr. ak je prípravok použitý pre dilatáciu priedušiek, nádobka má mať dostatočný objem, aby obsahovala aspoň 200 dávok.

Vhodné suspenzie môžu byť vybrané predovšetkým na základe niekoľkých fyzikálnych vlastností prípravkov, t.j. rýchlosti aglomerácie častíc, veľkosti aglomerátov a rýchlosti rozvrstvovania alebo usadzovania a porovnaním týchto vlastností

s prijateľným štandardom. Vhodné roztoky môžu byť vybrané na základe pozorovania rozpustnosti liečiva v celom odporúčanom rozsahu skladovacích teplôt.

Suspenzie podľa vynálezu môžu byť pripravené alebo tlakovým plnením alebo plnením za studena známymi spôsobmi.

Pre dávkovacie inhalátory môžu byť suspenzie pripravené predovšetkým s ohľadom na účinnosť a stabilitu podmienok.

Odborníci môžu odporučiť prídanie najmenej jednej konzervačnej látky, tlmivého roztoku, antioxidačnej látky, poprípade iných činidiel pokrývajúcich pôvodnú chuť liečiva v závislosti od charakteristík prípravku.

#### Príklady realizácie vynálezu

Príklady I až XXXIII opisujú príklady realizácie podľa vynálezu pričom niektoré príklady uvádzajú alternatívne prípravky "A" a "B".

<u>Zložka</u>	<u>hmot. %</u>	
Príklad I		
	<u>A</u>	<u>B</u>
Albuterol	0,5	0,1
Miglyol 812	10,0	1,0
HFC 227	89,5	98,9

#### Príklad II

Albuterol	0,1
Transcutol	25,0
HFC 227	74,9

Príklad III

	<u>A</u>	<u>B</u>
Albuterol	0,5	0,1
Miglyol 840	10,0	1,0
HFC 227	89,5	98,9

Príklad IV

Albuterol	0,1
PEG 400	1,0
HFC 227	98,9

Príklad V

Albuterol	0,1
Mentol	0,5
HFC 227	98,9

Príklad VI

	<u>A</u>	<u>B</u>
Albuterol	0,1	0,1
Lauroglykol	0,1	0,5
HFC 227	99,8	99,4

Príklad VII

	<u>A</u>	<u>B</u>
Albuterol	0,1	0,5
Vertrel 245	10,0	49,6
HFC 227	89,9	49,9

Príklad VIII

Albuterol	0,1
Labrafac Hydro WL 1219	0,5
HFC 227	99,4

Príklad IX

	<u>A</u>	<u>B</u>
Albuterol	0,1	0,5
Perflórcyklobután	10,0	49,6
HFC 227	89,9	49,9

Príklad X

	<u>A</u>	<u>B</u>
Kyselina olejová	0,01	0,1
Albuterol	0,10	0,1
Etanol	1,0	30,0
HFC 227	98,89	69,8

Príklad XI

	<u>A</u>	<u>B</u>
Kyselina olejová	0,01	0,1
Albuterol-sulfát	0,10	0,1
Etanol	1,00	30,0
HFC 227	98,89	69,8

Příklad XII

	<u>A</u>	<u>B</u>
Kyselina olejová	0,01	0,1
Albuterol	0,10	0,1
Etanol	1,0	25,0
HFC 227	98,89	74,8

Příklad XIII

	<u>A</u>	<u>B</u>
Kyselina olejová	0,001	0,01
Albuterol	0,1	0,1
Miglyol 812	1,0	10,0
HFC 227	98,8	89,8

Příklad XIV

Tetronic 150 R1	0,1
Albuterol	0,1
Miglyol 812	9,8
HFC 227	90

Příklad XV

	<u>A</u>	<u>B</u>
Pluronic L 121	0,1	0,1
Albuterol	0,1	0,1
Miglyol 812	1,0	10,0
HFC 227	98,8	89,8

Príklad XVI

Tween 20	0,1
Albuterol	0,1
Miglyol 812	10,0
Vertrel 245	10,0
HFC 227	79,8

Príklad XVII

	<u>A</u>	<u>B</u>
Kyselina olejová	0,01	0,1
Albuterol-sulfát	0,10	0,1
Etanol	1,0	25,0
HFC 227	98,89	74,8

Príklad XVIII

	<u>A</u>	<u>B</u>
Kyselina olejová	0,01	0,1
Albuterol-sulfát	0,10	0,1
Transcutol	1,0	25,0
HFC 227	98,89	74,8

Príklad XIX

	<u>A</u>	<u>B</u>
Pluronic L 121	0,1	0,1
Mometason-furoát	0,1	0,1
Miglyol 812	1,0	10,0
HFC 227	98,8	89,8

Příklad XX

Tetronic 150 R1	0,1
Mometason-furoát	0,1
Miglyol 812	9,8
HFC 227	90

Příklad XXI

Mometason-furoát	0,1
HFC 227	99,9

Příklad XXII

Beclomethason-dipropionát	0,1
HFC 227	99,9

Příklad XXIII

Mometason-furoát	0,1
Tween 20	0,01
HFC 227	99,89

Příklad XXIV

Beclomethason-dipropionát	0,1
Tween 20	0,01
HFC 227	99,89

Příklad XXV

Mometason-furoát	0,1
Tween 20	0,01
Kyselina olejová	0,0005
HFC 227	99,8895

Príklad XXVI

Beclomethason-dipropionát	0,1
Tween 20	0,01
Kyselina olejová	0,0005
HFC 227	99,8895

Príklad XXVII

Mometason-furoát	0,1
Miglyol 812	9,0
Kyselina olejová	0,005
Tetronic 150 R1	0,01
HFC 227	90,885

Príklad XXVIII

Beclomethason-dipropionát	0,1
Miglyol 840	9,0
Kyselina olejová	0,005
Pluronic L 121	0,01
HFC 227	90,885

Príklad XXIX

	<u>A</u>	<u>B</u>
Kyselina olejová	0,001	0,01
Mometason-furoát	0,1	0,1
Miglyol 812	1,0	10,0
HFC 227	98,8	89,8

Príklad XXX

	<u>A</u>	<u>B</u>
Pluronic L 121	0,1	0,1
Beclomethason-dipropionát	0,1	0,1
Miglyol 812	1,0	10,0
HFC 227	98,8	89,8

Príklad XXXI

	<u>A</u>	<u>B</u>
Beclomethason-dipropionát	0,1	0,1
Miglyol 812	1,0	10,0
HFC 227	98,9	89,9

Príklad XXXII

	<u>A</u>	<u>B</u>
Beclomethason-dipropionát	0,1	0,1
PEG 400	1,0	10,0
HFC 227	98,9	89,9

Príklad XXXIII

Beclomethason-dipropionát	0,1
Etanol	5
HFC 227	94,9

Zatiaľ čo vo vyššie uvedených príkladoch bol použitý albuterol, albuterol-sulfát, mometason-furoát, beclomethason-dipropionát a klatráty beclomethason-dipropionátu, predpokladá sa, že je možné použiť i ostatné orálne alebo nasálne podávané liečiva. Podobne sa predpokladá i použitie iných excipientov a povrchovo aktívnych činidiel ako sú tie, ktoré boli uvedené v príkladoch.

Popisy vyššie uvedených príkladov vynálezu sú uvedené len pre ilustráciu a nijako neohraničujú rozsah vynálezu, ktorý je jednoznačne vymedzený formuláciou patentových nárokov.

P A T E N T O V É   N Á R O K Y

1. Aerosólový prípravok, v y z n a č u j ú c i s a t ý m,  
že v podstate obsahuje:
  - A. účinné množstvo liečiva,
  - B. 1,1,1,2,3,3,3 heptaflórpropán a  
voliteľne najmenej jednu zložku vybranú zo skupiny, ktorá  
obsahuje :
    - excipienty,
    - povrchovo aktívne látky a
    - aditíva, ktoré sú :
      - konzervačné prostriedky,
      - tlmivé roztoky,
      - antioxidanty,
      - sladidlá a
      - čínidlá prekrývajúce pôvodnú chuť.
  
2. Prípravok podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m,  
že excipient je vybraný zo skupiny, ktorá obsahuje :
  - diestery propylénglykolu a mastných kyselín so  
stredne dlhým reťazcom,
  - triglyceridy mastných kyselín so stredne dlhým  
reťazcom,
  - perflórdimetylcyklobután,
  - perflórcyklobután,
  - polyetylénglykol,
  - mentol,
  - lauroglykol,
  - dietylénglykol-monoetyléter,
  - polyglykozidované glyceridy mastných kyselín so  
stredne dlhým reťazcom,
  - alkoholy,
  - mastné kyseliny s krátkym reťazcom,
  - eukalyptový olej
  - a ich kombinácie.
  
3. Prípravok podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m,

že povrchovo aktívna látka je vybraná zo skupiny, ktorá obsahuje :

kyselinu olejovú,  
sorbitan-trioleát,  
cetylpyridínium-chlorid,  
sójový lecitín,  
polyoxyetylén(20)sorbitan-monolaurát,  
polyoxyetylén(20)sorbitan-monostearát,  
polyoxyetylén(20)sorbitan-monooleát,  
polyoxyetylén(10)stearyl-éter,  
polyoxyetylén(2)oleyl-éter,  
blokové kopolyméry polyoxyetylénu, polyoxypropylénu  
a etyléndiamínu,  
blokové kopolyméry polyoxypropylénu a polyoxyetylénu,  
etoxylovaný ricínový olej  
a ich kombinácie.

4. Prípravok podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že liečivo je vybrané zo skupiny, ktorá obsahuje albuterol, mometason-furoát, beclomethason-dipropionát, izoproterenol, heparín, terbutalín, rimiterol, perbuterol, cromoglykát dvojsodný, izoprenalín, adrenalín, pentamidín, ipratropium-bromid a ich soli a klatráty.
5. Prípravok podľa nároku 4, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že liečivo je vybrané zo skupiny, ktorá obsahuje albuterol, albuterol-sulfát, beclomethason-dipropionát, klatráty beclomethason-dipropionátu a monometason-furoát.
6. Prípravek podľa nároku 5, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že neobsahuje chlórflórované uhľovodíky.
7. Prípravok podľa nároku 5, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že excipient je vybraný zo skupiny, ktorá obsahuje dietylén-glykol-monoetyléter, diestery propylénglykolu a mastných kyselín so stredne dlhým reťacom, perflórdimetylcyklobután a polyetylénglykol.

8. Prípravok podľa nároku 7, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že povrchovo aktívna látka je vybraná zo skupiny, ktorá obsahuje kyselinu olejovú, sorbitan-trioleát, cetylpyridí-  
nium-chlorid a sójový lecitín.
9. Prípravok podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje nasledujúce zložky v stanovených rozsahoch:
- |                               |                     |
|-------------------------------|---------------------|
| liečivo                       | 0,01 až 1 hmot. %   |
| 1,1,1,2,3,3,3 heptaflórpropán | 25 až 99,99 hmot. % |
| excipient                     | 0 až 75 hmot. %     |
| povrchovo aktívna látka       | 0 až 3 hmot. %      |
10. Prípravok podľa nároku 9, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje nasledujúce zložky v stanovených rozsahoch:
- |                               |                     |
|-------------------------------|---------------------|
| liečivo                       | 0,03 až 0,7 hmot. % |
| 1,1,1,2,3,3,3 heptaflórpropán | 50 až 99,97 hmot. % |
| excipient                     | 0 až 50 hmot. %     |
| povrchovo aktívna látka       | 0 až 2 hmot. %      |
11. Prípravok podľa nároku 10, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje nasledujúce zložky v stanovených rozsahoch:
- |                               |                     |
|-------------------------------|---------------------|
| liečivo                       | 0,05 až 0,5 hmot. % |
| 1,1,1,2,3,3,3 heptaflórpropán | 50 až 99,95 hmot. % |
| excipient                     | 0 až 50 hmot. %     |
| povrchovo aktívna látka       | 0 až 1 hmot. %      |
12. Prípravok podľa nároku 9, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že liečivo je vo forme prášku, pričom stredný priemer častíc je 1 až 5 mikrónov.
13. Spôsob liečenia cicavcov, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa uvedeným cicavcom podá účinné množstvo aerosólového prípravku podľa nároku 1.
14. Spôsob liečenia astmy u cicavcov, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa cicavcovi podá účinné množstvo aerosólového prípravku, ktorý v podstate obsahuje:

- A. liečivo vybrané zo skupiny, ktorá zahrňuje albuterol, mometason-furoát, beclomethason-dipropionát a ich soli a klatráty,
- B. 1,1,1,2,3,3,3 heptaflórpropán,
- C. voliteľne excipient vybraný zo súboru, ktorý obsahuje :
- diestery propylénglykolu a mastných kyselín so stredne dlhým reťazcom,
  - triglyceridy mastných kyselín so stredne dlhým reťazcom,
  - perflórdimetylcyklobután,
  - perflórcyklobután,
  - polyetylénglykol,
  - mentol,
  - lauroglykol,
  - dietylénglykol-monoetyléter,
  - polyglykolizované glyceridy mastných kyselín so stredne dlhým reťazcom,
  - mastné kyseliny,
  - alkoholy,
  - mastné kyseliny s krátkym reťazcom,
  - eukalyptový olej
  - a ich kombinácie.
- D. voliteľne povrchovo aktívnu látku vybranú zo súboru, ktorý obsahuje :
- kyselinu olejovú,
  - sorbitan-trioleát,
  - cetylpyridínium-chlorid,
  - sójový lecitín,
  - polyoxyetylén(20)sorbitan-monolaurát,
  - polyoxyetylén(20)sorbitan-monostearát,
  - polyoxyetylén(20)sorbitan-monooleát,
  - polyoxyetylén(10)stearyl-éter,
  - polyoxyetylén(2)oleyl-éter,
  - blokové kopolyméry polyoxyetylénu, polyoxypropylénu a etyléndiamínu,
  - blokové kopolyméry polyoxypropylénu a polyoxyetylénu,
  - etoxylovaný ricínový olej
  - a ich kombinácie a

E. voliteľne aspoň jedno alebo viacej aditív vybraných z aspoň jednej z nasledujúcich tried :

konzervačné činidla,

tlmivé roztoky,

antioxidanty,

sladidlá a

činidla prekrývajúce pôvodnú chuť.

## P A T E N T O V É    N Á R O K Y

1. Aerosólove prípravky, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahujú:
  - A. účinné množstvo liečiva,
  - B. 1,1,1,2,3,3,3-heptaflórpropán a
  - C. voliteľne najmenej jednu zložku vybranú zo skupiny, ktorá obsahuje :
    - konzervačné činidla,
    - tlmivé roztoky,
    - antioxidanty,
    - sladidla a
    - činidla pokrývajúce pôvodnú chuť.
2. Prípravok podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že liečivo je vybrané zo skupiny, ktorá obsahuje :  
albuterol, mometason-furoát, beclomethason-dipropionát, izoproterenol, heparín, terbutalín, rimiterol, perbuterol, cromoglykát dvojsodný, izoprenalín, adrenalín, pentamidín, ipratropium-bromid a ich soli a klatráty.
3. Prípravok podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že liečivo je vybrané zo skupiny, ktorá obsahuje :  
albuterol, albuterol-sulfát, beclomethason-dipropionát, klatráty beclomethason-dipropionátu a mometason-furoát.
4. Prípravok podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje 0,01 až 1 % hmot. liečiva.
5. Prípravok podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje 0,03 až 0,7 % hmot. liečiva.
6. Prípravok podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje 0,05 až 0,5 % hmot. liečiva.
7. Prípravok podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že je tvorený práškom so strednou veľkosťou častíc 1 až 5 mikrónov.