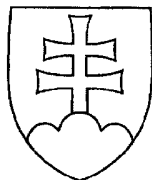


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

- (21) Číslo prihlášky: **1389-97**
- (22) Dátum podania prihlášky: **10. 4. 1996**
- (24) Dátum nadobudnutia účinkov patentu: **1. 4. 2005**
Vestník ÚPV SR č.: **4/2005**
- (31) Číslo prioritnej prihlášky: **08/422 370, 08/583 332**
- (32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **14. 4. 1995, 5. 1. 1996**
- (33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **US, US**
- (40) Dátum zverejnenia prihlášky: **8. 4. 1998**
Vestník ÚPV SR č.: **04/1998**
- (47) Dátum sprístupnenia patentu verejnosti: **17. 3. 2005**
- (62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
- (86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/US96/05005**
- (87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO96/32150**

(11) Číslo dokumentu:

284 447

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁷:

A61M 15/00
B65D 83/14
B05D 5/08

(73) Majiteľ: **GLAXO WELLCOME INC., Research Triangle Park, NC, US;**

(72) Pôvodca: **Britto Ignatius Loy, Research Triangle Park, NC, US;**

(74) Zástupca: **Majlingová Marta, Ing., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Merací dávkovací inhalátor**

(57) Anotácia:

Merací dávkovací inhalátor má aspoň časť zo svojich vnútorných povrchov potiahnutú najmenej jedným fluorouhľovodíkovým polymérom, prípadne v kombinácii s najmenej jedným nefluorouhľovodíkovým polymérom na podanie inhalačnej lícovej formy zahrnujúcej salmeterol alebo jeho fyziologicky prijateľnú soľ a fluorouhľovodíkové hnacie činidlo, prípadne v kombinácii s najmenej jedným ďalším farmakologicky aktívnym činidlom alebo najmenej jedným excipientom.

SK 284447 B6

Oblasť techniky

Predkladaný vynález sa týka meracieho dávkovacieho inhalátora na inhaláciu lieku do dýchacieho traktu. Predkladaný vynález sa ďalej týka inhalačného systému, ktorý zahŕňa inhalátor podľa vynálezu a použitie tohto systému na liečenie dýchacích ochorení.

Doterajší stav techniky

Lieky na liečenie respiračných a nosných ochorení sú často podávané vo forme aerosólu cez ústa alebo nos. Jedným široko používaným postupom na podávanie týchto aerosólových liekových foriem je vytvorenie suspenzie lieku ako jemne mletého prášku v skvapalnenom plyne, ktorý je označovaný ako hnacie činidlo. Suspenzia je uskladnená v utesenom kontajneri, ktorý je schopný vydržať tlak požadovaný na udržanie hnačieho činidla v kvapalnom stave. Suspenzia je vydávaná prostredníctvom aktivácie dávkovacieho odmeriavacieho ventilu pripievaného ku kontajneru.

Odmeriavací ventil môže byť konštruovaný tak, aby konzistentne uvoľňoval rovnaké vopred stanovené množstvo liekovej formy po každej aktivácii. Ako je suspenzia vytlačovaná z kontajnera cez dávkovací odmeriavací ventil prostredníctvom vysokého tlaku pár hnačieho činidla, hnačie činidlo sa rýchlo odparuje, pričom so sebou nesie rýchlo sa pohybujúci mrak veľmi jemných častíc liekovej formy. Tento mrak častíc je vedený do nosa alebo do úst pacienta prostredníctvom usmerňujúceho zariadenia, ako je napríklad valec alebo kužeľ s otvoreným koncom. Súčasne a aktiváciou aerosólového dávkovacieho odmeriavacieho ventilu pacient inhaluje častice lieku do pľúc alebo nosnej dutiny. Systémy podávania lieku týmto spôsobom sú známe ako „meracie dávkovacie inhalátory“ (MDI). Všeobecný odborný základ pre túto formu terapie je možné nájsť, napríklad, v Respiratory Drug Delivery, Peter Byron, CRC Press, Boca Raton, FL (1990).

Pacienti sa často spoliehajú na liek podávaný prostredníctvom MDI na rýchle liečenie respiračných ochorení, ktoré sú vyčerpávajúce a v niektorých prípadoch dokonca ohrozujú život. Preto je podstatné, aby predpísaná dávka aerosólového lieku podávaného pacientovi konzistentne spĺňala špecifikáciu uvádzanú výrobcom a spĺňala požiadavky FDA a ďalších kontrolných orgánov. To znamená, že každá dávka v nádobke musí byť rovnaká v rozsahu prísnych tolerancií.

Niektoré aerosólové lieky majú sklon prilipnúť k vnútorným povrchom, t. j. stenám nádoby, ventilov a vrchnákov, v MDI. To môže viesť k tomu, že pacient dostane podstatne menej, než je predpísané množstvo lieku po každej aktivácii MDI. Tento problém je najmä aktuálny pri systémoch hnačích činidiel na báze hydrofluóralkánu (taktiež známy jednoducho „fluorovaný uhl'ovodík“), napríklad P134a a P227, ktoré boli vyvinuté v posledných rokoch, aby nahradili chlórované a fluorované uhl'ovodíky, ako sú P11, P114 a P12.

US patent č. 4,992,474, začlenený do tohto spisu prostredníctvom odkazu, opisuje bronchodilatačnú látku, ktorá je zvlášť využiteľná pri liečení astmy a ďalších respiračných ochorení, ktorá je známa pod chemickým názvom 4-hydroxy- α -[[[6-(4-fenylbutoxy)hexyl]amino]-metyl-1,3-benzéndimetanol a pod všeobecným názvom „salmeterol“. Salmeterol ako voľná báza a ako soľ s pridaním kyseliny (najmä ako soľ kyseliny 1-hydroxy-2-naftalénkarboxylovej, taktiež známa ako hydroxynaftoátová alebo xinafoátová soľ), najmä v aerosólovej forme, už bol prijatý širokou le-

kárskou obcou ako použiteľný pri liečení astmy a je predávaný pod obchodným názvom „Serevent“.

Prekvapivo bolo zistené, že potiahnutie vnútorných povrchov nádoby MDI fluorouhl'ovodíkovým polymérom podstatne obmedzí alebo v podstate odstráni problém prilipnutia alebo ukladania salmeterolu, alebo jeho fyziologickej prijateľnej soli, na stenách nádoby a tým zaistí konzistenciu podávania lieku v aerosóle z MDI.

Podstata vynálezu

Podľa vynálezu je teda navrhnutý merací dávkovací inhalátor, ktorý má aspoň časť svojich vnútorných kovových povrchov potiahnutú najmenej jedným fluorouhl'ovodíkovým polymérom, prípadne v kombinácii s najmenej jedným nefluorouhl'ovodíkovým polymérom, na podanie inhalačnej liekovej formy zahŕňajúcej salmeterol alebo jeho fyziologicky prijateľnú soľ, a fluorouhl'ovodíkové hnacie činidlo, prípadne v kombinácii s najmenej jedným farmakologicky aktívnym činidlom alebo najmenej jedným excipientom.

Termín „merací dávkovací inhalátor“ alebo „MDI“ označuje jednotku zahrňujúcu nádobku, nasadený vrchnák zakrývajúci ústie nádoby a odmeriavací ventil na liek umiestnený na vrchnáku, zatiaľ čo termín „MDI systém“ zahŕňa aj vhodné usmerňovacie zariadenie. Termín „MDI nádobka“ označuje kontajner bez vrchnáka a ventilu. Termín „odmeriavací ventil na liek“ alebo „MDI ventil“ označuje ventil a jemu pridružené mechanizmy, ktoré podávajú vopred stanovené množstvo liekovej formy z MDI po každej aktivácii. Usmerňovacie zariadenie môže zahŕňať, napríklad ovládacie zariadenie na ventil a valcový alebo kužeľový prechod, cez ktorý môže byť liek dopravovaný z naplnenej MDI nádoby cez MDI ventil do nosa alebo úst pacienta, napríklad ovládač s náustkom. Vzťah medzi časťami typického MDI je ilustrovaný v US patente č. 5 261 538, ktorý je začlenený do tohto opisu prostredníctvom odkazu.

Termín „fluorouhl'ovodíkové polyméry“ označuje polymér, v ktorom bol jeden alebo viac atómov vodíka v uhl'ovodíkovom reťazci nahradených atómami fluóru. To znamená, že „fluorouhl'ovodíkové polyméry“ zahrňujú polyméry perfluorovaného uhl'ovodíka, čiastočne fluorovaného uhl'ovodíka, chlórovaného a fluorovaného, čiastočne chlórovaného a fluorovaného uhl'ovodíka alebo ďalšie ich deriváty s halogénovými substituentmi. „Fluorouhl'ovodíkové polyméry“ môžu byť rozvetvené, homopolyméry alebo kopolyméry.

Termín „lieková forma“ označuje salmeterol alebo jeho fyziologicky prijateľnú soľ (najmä hydroxynaftoátovú soľ), prípadne v kombinácii s jedným alebo viacerými farmakologicky aktívnymi činidlami, ako sú protizápalové činidlá, analgetické činidlá, alebo s ďalšími respiračnými liekmi a prípadne obsahuje jeden alebo viac excipientov a fluorouhl'ovodíkové hnacie činidlo. Termín „excipienty“ tu označuje chemické činidlá, ktoré majú malú alebo žiadnu farmakologickú aktivitu (na použité množstvo), ktoré ale zlepšujú liekovú formu alebo činnosť MDI systému. Tak napríklad excipienty zahrňujú, ale nie sú na ne obmedzené, povrchovo aktívne činidlá, konzervačné činidlá, príchuti, antioxidačné činidlá, činidlá pôsobiace proti zhlukovaniu a pomocné rozpúšťadlá, ako je etanol a dietyléter. Salmeterol alebo jeho soľ môže byť použitá vo forme R-izoméru.

Vhodné povrchové aktívne činidlá sú v odbore všeobecne známe, napríklad povrchovo aktívne činidlá opísané v európskej patentovej prihláške č. 0327777. Množstvo použitého povrchovo aktívneho činidla je výhodné v rozsahu 0,0001 % až 50 % hmotnostných vzhľadom na liek, zvlášť

výhodne 0,05 % až 5 % hmotnostných. Zvlášť výhodným povrchovo aktívnym činidlom je 1,2-di-[7-(F-hexyl)hexanoyl]-glycero-3-fosfo-N,N,N-trimetyletanolám, ktoré je tiež známe ako 3,5,9-trioxa-4-fosfadokosan-1-aminium, 17,17,18,18,19,19,20,20,21,21,22,22,22, 22-tridekafluór-7-[(8,8,9,9,10,10,11,11,12,12,13,13,13,13-tridekafluór-1-oxotridecyl)oxy]-4-hydroxy-N,N,N-trimetyl-10-oxo- ν -nutor-ná soľ-4-oxid.

Polárne pomocné rozpúšťadlo, ako sú C_{2-6} alifatické alkoholy a polyoly, napríklad etanol, izopropanol a propylénglykol, výhodne etanol, môže byť zahrnuté v liekovej forme v požadovanom množstve buď ako jediný excipient alebo vedľa ďalších excipientov, ako sú povrchovo aktívne činidlá. Výhodne môže lieková forma obsahovať 0,01 až 5 % hmotnostných z hmotnosti hnacieho činidla polárneho pomocného rozpúšťadla, napríklad etanolu, zvlášť výhodne 0,1 až 5 % hmotnostných, napríklad približne 0,1 až 1 % hmotnostné.

Ako je odborníkom v danej oblasti techniky známe, môže lieková forma na použitie podľa predkladaného vynálezu obsahovať, pokiaľ je to žiaduce, salmeterol alebo jeho soľ v kombinácii s jedným alebo viacerými ďalšími farmakologicky aktívnymi činidlami. Tieto lieky môžu byť vybrané z akéhokoľvek vhodného lieku použitého pri inhalačnej terapii. Vhodné lieky teda môžu byť vybrané, napríklad z analgetík, ako je napríklad kodeín, dihydromorfín, ergotamín, fentanyl alebo morfin; angínózných prípravkov, ako je napríklad diltiazem; protialergických činidiel, ako je napríklad kromoglykát, ketotifen alebo nedokromil; protiinfekčných činidiel, ako sú napríklad cefalosporíny, penicilíny, streptomycín, sulfónamidy, tetracyklíny a pentamidín; antihistamínov, ako je napríklad metapyrilén; protizápalových činidiel, ako je napríklad beklometazón, (napríklad dipropionát), flunisolid, budesonid, tiptedan alebo triamcinolónacetamid; antitusív, ako je napríklad noskapin; bronchodilatačných látok, ako je napríklad salbutamol, efedrín, adrenalin, fenoterol, formoterol, izoprenalín, metaproterenol, fenylefrín, fenylpropanolamín, pirbuterol, reproterol, rimiterol, terbutalín, izoetarín, tulobuterol, orciprenalín, alebo (-)-4-amino-3,5-dichlór- α -[[[6-[2-(2-pyridinyl)-etoxy]-hexyl]-amino]metyl]benzénmetanol; diuretik, ako je napríklad amilorid; anticholinergentov, ako je napríklad ipratropium, atropín alebo oxitropium; hormónov, ako je napríklad kortizón, hydrokortizón alebo prednisonol; xantínov, ako je napríklad aminofylín, cholínteo-fylínát, lyzín-teo-fylínát alebo teofylín a terapeutických proteínov a peptidov, ako je napríklad inzulín a glukagón. Odborníkom v danej oblasti techniky by malo byť zrejmé, že tam, kde je to vhodné, môžu byť lieky použité vo forme soli (napríklad ako soli alkalických kovov alebo amínov alebo ako soli s kyselinou) alebo ako estery (napríklad nízkoalkylované estery) alebo ako solváty (napríklad hydráty) na optimalizáciu aktivity a/alebo stability lieku a/alebo na minimalizáciu rozpustnosti lieku v hnacom činidle.

Zvlášť výhodné liekové formy obsahujú salmeterol alebo jeho fyziologicky prijateľnú soľ v kombinácii s protizápalovým steroidom, ako je flutikazónpropionát alebo beklometazónpropionát alebo ich fyziologicky prijateľné solváty.

Zvlášť výhodnou liekovou kombináciou je salmeterol-xinafoát a flutikazón-propionát.

Tu použitý termín „hnacie činidlá“ označuje farmakologicky inertné kvapaliny s teplotami varu od približne teploty miestnosti (25 °C) do približne -25 °C, ktoré samostatne alebo v kombinácii vytvárajú vysoký tlak pár pri teplote miestnosti. Po aktivácii MDI systému vytlačuje vysoký tlak pár hnacieho činidla v MDI odmerané množstvo

liekovej formy von cez odmeriavací ventil a potom sa hnacie činidlo veľmi rýchlo odparuje, pričom rozptyľuje častice lieku. Hnacie činidlá použité podľa predkladaného vynálezu sú fluorované uhlíkovodíky s nízkou teplotou varu, najmä 1,1,1,2-tetrafluóretán taktiež známy ako „hnacie činidlo 134a“ alebo „P 134a“ a 1,1,1,2,3,3,3-heptafluór-n-propán taktiež známy ako „hnacie činidlo 227“ alebo „P227“.

Liekové formy na použitie podľa predkladaného vynálezu môžu byť bez excipientov alebo v podstate bez excipientov, napríklad povrchovo aktívnych činidiel a pomocných rozpúšťadiel a podobne. Takéto liekové formy sú výhodné, pretože môžu byť v podstate bez chuti a zafarbenia, môžu byť menej dráždivé a menej toxické než formy obsahujúce excipient. Teda výhodná lieková forma pozostáva v podstate zo salmeterolu alebo jeho fyziologicky prijateľnej soli, prípadne v kombinácii s jedným alebo viacerými ďalšími farmakologicky aktívnymi činidlami, najmä flutikazóndipropionátom (alebo jeho fyziologicky prijateľným solvátom) a fluorouhlíkovodíkového hnacieho činidla. Výhodnými hnacími činidlami sú 1,1,1,2-tetrafluóretán, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluór-n-propán alebo ich zmesi a najmä 1,1,1,2-tetrafluóretán.

Ďalšie liekové formy na použitie podľa predkladaného vynálezu môžu byť bez povrchovo aktívneho činidla alebo v podstate bez povrchovo aktívneho činidla. Teda ďalšia výhodná lieková forma zahrnuje alebo pozostáva v podstate zo salmeterolu (alebo jeho fyziologicky prijateľnej soli), prípadne v kombinácii s jedným alebo viacerými ďalšími farmakologicky aktívnymi činidlami, fluorouhlíkovodíkového hnacieho činidla a z 0,01 až 5 % hmotnostných z hmotnosti hnacieho činidla polárneho pomocného rozpúšťadla, pričom táto forma je v podstate bez povrchovo aktívneho činidla. Výhodnými hnacími činidlami sú 1,1,1,2-tetrafluóretán, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluór-n-propán alebo ich zmesi a najmä 1,1,1,2-tetrafluóretán alebo 1,1,2,3,3,3-heptafluór-n-propán.

Najčastejšie sú MDI nádoby a vrchnák vyrobené z hliníka alebo zliatiny hliníka, hoci môžu byť použité aj iné kovy, ktoré nie sú nepriaznivo ovplyvnené liekovou formou, napríklad nehrdzavejúca oceľ, zliatina medi alebo pocínovaný plech. MDI môže byť tiež vyrobený zo skla alebo plastu. Výhodné sú ale MDI nádoby použité podľa predkladaného vynálezu vyrobené z hliníka alebo jeho zliatiny. Výhodne môže byť použitá MDI nádoba z tvrdého hliníka alebo zliatiny hliníka. Takéto tvrdé MDI nádoby sú schopné vydržať obzvlášť náročné podmienky pri poťahovaní a vytvrdzovaní, napríklad zvlášť vysoké teploty, ktoré môžu byť požadované pre určité fluorouhlíkovodíkové polyméry. Tvrdé MDI nádoby, ktoré majú znížený sklon k poškodeniu pri vysokých teplotách, zahrnujú MDI nádoby s bočnými stenami a základňou so zväčšenou hrúbkou a MDI nádoby s v podstate eliptickou základňou (čo zväčšuje uhol medzi bočnými stenami a základňou nádoby) skôr než s polgulovou základňou štandardných MDI nádobiek. MDI nádoby majúce eliptickú základňu ponúkajú ďalšiu výhodu v tom, že uľahčujú proces poťahovania.

Odmeriavací ventil na liek pozostáva z dielov, ktoré sú zvyčajne vyrobené z nehrdzavejúcej ocele, polyméru farmakologicky inertnému a odolnému proti hnaciemu činidlu, ako je acetal, polyamid (napríklad Nylon[®]), polykarbonát, polyester, fluorouhlíkovodíkový polymér (napríklad Teflon[®]), alebo z kombinácií týchto materiálov. Ďalej sú v tomto ventilu a okolo tohoto ventilu použité tesnenia a „O“ krúžky z rôznych materiálov (napríklad nitrilových gúm, polyuretánu, acetylovej živice, fluorouhlíkovodíkových polymérov) alebo ďalších elastomérnych materiálov.

Fluorouhľovodíkové polyméry na použitie podľa predkladaného vynálezu zahŕňajú fluorouhľovodíkové polyméry, ktoré sú vytvorené z nádobiek jednej alebo viacerých nasledujúcich monomerných jednotiek: tetrafluóretylén (PTFE), fluorovaný etylénpropylén (FEP), perfluóralkoxyalkán (PFA), etyléntetrafluóretylén (ETFE), vinyldiéndifluorid (PVDF) a chlórovaný etyléntetrafluóretylén. Fluorované polyméry, ktoré majú relatívne veľký pomer atómov fluóru k atómom uhlíka, ako sú perfluorouhľovodíkové polyméry, napríklad polytetrafluóretylén, perfluóralkoxyalkán a fluorovaný etylénpropylén, sú výhodné.

Fluorovaný polymér môže byť zmiešaný s nefluorovanými polymermi, ako sú polyamidy, polyimidy, polyétersulfóny, polyfenylsulfidy a aminofomaldehydové termosetové živice. Tieto prídavné polyméry zlepšujú adhéziu polymérneho potaľhu na steny nádoby. Výhodnými zmesami polymérov sú polytetrafluóretylén-/fluorovaný etylénpropylén-/polyamidimid, polytetrafluóretylén/polyétersulfón a fluorovaný etylénpropylén/benzoguanamid.

Zvlášť výhodnými potaľhmi sú čisté perfluóralkoxyalkán, fluorovaný etylénpropylén a zmesi polytetrafluóretylénu a polyétersulfónu.

Fluorouhľovodíkové polyméry sú predávané pod obchodnými názvami, ako Teflon[®], Tefzel[®], Halar[®], Hostafion[®], Polyflon[®] a Neoflon[®]. Stupne polyméru zahŕňajú fluorovaný etylénpropylén DuPont 856-200, perfluóralkoxyalkán DuPont 857-200, polytetrafluóretylén-polyétersulfón DuPont 3200-100, polytetrafluóretylén-fluorovaný etylénpropylén-polyamidimid DuPont 856P23485, fluorovaný etylénpropylénový prášok DuPont 532 a perfluóralkoxyalkán Hoechst 6900n. Hrúbka potaľhu je v rozsahu od približne 1 μm do približne 1 mm, výhodne sú v rozsahu od 1 μm do 100 μm , napríklad 1 μm až 25 μm . Potaľhy môžu byť nanášané v jednej alebo viacerých potaľhových vrstvách.

Výhodne sú fluorouhľovodíkové polyméry na použitie podľa predkladaného vynálezu potiahnuté na MDI nádoby vyrobené z kovu, najmä na MDI nádoby vyrobené z hliníka alebo z jeho zliatiny.

Veľkosť častíc časticového lieku (napríklad mikromléteho) by mala byť taká, aby umožňovala inhalovanie v podstate všetkého lieku do pľúc pri podaní aerosólovej formy a teda bude menšia než 100 μm , výhodne menšia než 20 μm a zvlášť výhodne v rozsahu 1 až 10 μm , napríklad 1 až 5 μm .

Finálna lieková forma výhodne obsahuje 0,005 až 10 % hmotnostných, najmä 0,005 až 5 % hmotnostných a zvlášť výhodne 0,01 až 1,0 % hmotnostného lieku vzhľadom na celkovú hmotnosť formy.

Podľa ďalšieho aspektu predkladaného vynálezu je navrhnutý merací dávkovací inhalátor, ktorý má časť alebo všetky zo svojich vnútorných kovových povrchov potiahnuté jedným alebo viacerými nefluorouhľovodíkovými polymermi, na rozptýlenie inhalačnej liekovej formy zahrnujúcej salmeterol alebo jeho soľ, a fluorouhľovodíkové hnacie činidlo, prípadne v kombinácii s jedným alebo viacerými ďalšími farmakologicky aktívnymi činidlami a jedným alebo viacerými excipientmi.

Zvláštnym aspektom predkladaného vynálezu je MDI, ktorý má časť alebo v podstate všetky zo svojich vnútorných kovových povrchov potiahnuté s perfluóralkoxyalkánom alebo fluorovaným etylénpropylénom, alebo miešanými fluoropolymerickými živicovými systémami, ako je polytetrafluóretylén-polyétersulfón, so základným potaľhom alebo bez základného potaľhu z polyamidimidu alebo polyétersulfónu na podávanie liekovej formy, ako je definované skôr. Výhodné liekové formy na použitie v tomto MDI zostávajú v podstate zo salmeterolu (alebo jeho fyziologic-

ky prijateľnej soli, napríklad sulfátu), prípadne v kombinácii s jedným alebo viacerými ďalšími farmakologicky aktívnymi činidlami, najmä flutikazónpropionátom (alebo jeho solvátom), a fluorouhľovodíkového hnacieho činidla, najmä ako je 1,1,1,2-tetrafluóretán, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluórpropán alebo ich zmesi, a najmä 1,1,1,2-tetrafluóretán. Výhodne je MDI nádobka vyrobená z hliníka alebo jeho zliatiny.

MDI nádobka môže byť potiahnutá prostredníctvom v danej oblasti techniky známych kovových potaľhov. Napríklad kov, ako je hliník alebo nehrdzavejúca oceľ, môže byť vopred potiahnutý ako vinutý materiál a vytvrdený predtým, než je lisovaný alebo ťahaný do tvaru nádoby. Tento postup je veľmi vhodný na veľkoobjemovú výrobu, a to z dvoch dôvodov. Po prvé oblasť techniky potaľhovania vinutého materiálu je dobre rozvinutá a niekoľko výrobcov môže dodať potiahnuté kovové vinuté materiály s vysokými štandardnými hodnotami stálosti a vo veľkom rozsahu hrúbok. Po druhé môže byť vopred potiahnutý materiál lisovaný alebo ťahaný s vysokými rýchlosťami a presnosťou v podstate rovnakými postupmi, ktoré sú používané na potiahnutie alebo lisovanie nepotiahnutého materiálu.

Ďalšou technikou na získanie potiahnutých nádobiek je elektrostatické potaľhovanie suchým práškom alebo rozprašovanie, ktoré sa vykonáva vnútri MDI nádobiek s potaľhovanými zmesami fluorovaného polyméru a potom vytvrdzovanie. Vopred vytvorené MDI nádoby môžu byť taktiež ponorené do potaľhovej zmesi fluorouhľovodíkového polyméru a polyméru a vytvrdené, čím sa stanú potiahnutými na vnútrajšku a vonkajšku. Zmes fluorouhľovodíkového polyméru a polyméru môže byť taktiež naliata do vnútra MDI nádobiek a potom odvedená von, pričom zanecháva vnútrajšky s polymerickým potaľhom. Výhodne, na uľahčenie výroby, sú MDI nádoby potaľhované rozprašovaním zmesi fluorovaného polyméru a polyméru.

Zmes fluorouhľovodíkového polyméru a polyméru môže byť taktiež vytvorená na mieste na stenách nádoby s použitím plazmovej polymerizácie fluorouhľovodíkových monomérov. Film fluorouhľovodíkového polyméru môže byť nafúknutý dovnútra MDI nádobiek, aby tu tvoril vrecko. Rôzne fluorouhľovodíkové polyméry, ako je ETFE, fluorovaný etylénpropylén a polytetrafluóretylén, sú dostupné vo forme filmu.

Vhodná teplota vytvrdzovania je závislá od zmesi fluorouhľovodíkového polyméru a polyméru, vybraných na potaľhovanie a na použitom spôsobe potaľhovania. Ale na potaľhovanie vinutých materiálov a na potaľhovanie rozprašovaním sú zvyčajne požadované teploty prekračujúce teplotu tavenia polyméru, napríklad približne 50 °C nad teplotu tavenia, počas až asi 20 minút, ako je asi 5 až 10 minút, napríklad asi 8 minút, alebo podľa požiadaviek. Pre uvedené výhodné a zvlášť výhodné zmesi fluorouhľovodíkového polyméru a polyméru sú vhodné teploty vytvrdzovania v rozsahu od približne 300 °C do približne 400 °C, napríklad asi 350 °C až 380 °C pre plazmovú polymerizáciu môžu byť použité typicky teploty v rozsahu od približne 20 °C do približne 100 °C.

MDI opisované v tomto opise môžu byť vytvorené postupmi v danej oblasti techniky známymi (napríklad pozri Byron, a US patent č. 5,345,980) pri nahradení bežných nádobiek nádobkami potiahnutými zmesami fluorovaného polyméru a polyméru. To znamená, že salmeterol alebo jeho soľ a ďalšie zložky liekovej formy sú naplnené do aerosólovej nádoby potiahnutej zmesou fluorovaného polyméru a polyméru. Táto nádobka je osadená zostavou vrchnákov, ktorá je osadzovaná na mieste. Suspenzia lieku vo fluorouhľovodíkovom hnacom činidle v kvapalnej forme mô-

že byť privádzaná cez odmeriavací ventil, ako je opisované v US 5 345 980, ktorý je začlenený do tohto opisu prostredníctvom odkazu.

V tomto opise opisované MDI s vnútrajškami potiahnutými zmesou fluorouhľovodíkového polyméru a polyméru môžu byť v lekárskej praxi používané podobným spôsobom ako nepotiahnuté MDI, ktoré sú teraz klinicky používané. Ale tu opisované MDI sú obzvlášť vhodné na to, aby obsahovali a vydávali inhalačné liekové formy s hnacími činidlami na báze čiastočne fluorovaného alkénfluorovaného uhlíkovdika, ako je napríklad 134a, s málo alebo v podstate so žiadnym excipientom, ktoré majú sklon ukladať sa alebo prilpnúť k vnútorným stenám a častiam MDI systému. V určitých prípadoch je výhodné podávať inhalačný liek s v podstate žiadnym excipientom, napríklad keď pacient môže byť alergický na excipient alebo keď liek reaguje s excipientom.

MDI obsahujúca opísané liekové formy, MDI systémy a použitie týchto MDI systémov na liečenie respiračných chorôb, napríklad astmy, zahŕňujú ďalšie aspekty predkladaného vynálezu.

Odborníkom v danej oblasti techniky by malo byť zrejmé, že bez opustenia podstaty vynálezu môžu byť ľahko uskutočnené rôzne úpravy tu opísaného vynálezu. Ochrana sa samozrejme vzťahuje na celú podstatu opísanú v tomto opise vrátane akýchkoľvek takýchto úprav.

Nasledujúce neobmedzujúce príklady slúžia na lepšiu ilustráciu predkladaného vynálezu.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

Štandardné 12,5 ml MDI nádoby (Presspart Inc. Cary, NC) boli potiahnuté rozprašovaním (Livingstone Coatings, Charlotte, NC) základným potašom (DuPont 851 - 204) a vytvrdené podľa štandardnej maloobchodnej procedúry, potom boli ďalej potiahnuté rozprašovaním s buď fluorovaným etylénpropylénom alebo s perfluóralkoxyalkánom (DuPont 856 - 200, respektíve 857-200) a vytvrdené podľa štandardnej maloobchodnej procedúry. Hrúbka potašu je približne 10 μm až 50 μm . Tieto nádoby boli potom zbavené vzduchu (pozri PCT prihláška č. W094/22722 (PCT/EP94/00921)), ventily boli usadené na miesto a cez ventil bola naplnená suspenzia približne 4 mg salmeterolxinafoátu (hydroxynafoátu) v približne 12 g P134a.

Príklad 2

Štandardný 0,46 mm silný hliníkový plech (United Aluminium) bol potiahnutý rozprašovaním (DuPont, Wilmington, DE) s fluorovaným etylénpropylénom (DuPont 856 - 200) a vytvrdený. Tento plech bol potom hlbokým ťahaním tvarovaný na nádoby (Presspart Inc., Cary, NC). Tieto nádoby boli potom zbavené vzduchu, ventily boli usadené na miesto a cez ventil bola naplnená suspenzia približne 2,5 mg salmeterolxinafoátu (hydroxynafoátu) v približne 7,5 g P134a.

Príklad 3

Štandardné 12,5 ml MDI nádoby (Presspart Inc. Cary, NC) boli potiahnuté rozprašovaním so zmesou polytetrafluóretylén-polyétersulfón (DuPont) ako jeden potaš a vytvrdené podľa maloobchodnej štandardnej procedúry. Hrúbka potašu bola medzi približne 1 μm a približne 20 μm . Tieto nádoby boli potom zbavené vzduchu, ventily boli usadené na miesto a cez ventil bola naplnená suspenzia

približne 6,1 mg mikromletého salmeterolxinafoátu v približne 12 g P134a.

Príklad 4

Štandardné 12,5 ml MDI nádoby (Presspart Inc. Cary, NC) boli potiahnuté rozprašovaním so zmesou polytetrafluóretylén-fluorovaný etylénpropylén-polyamidimid (DuPont) a vytvrdené podľa maloobchodnej štandardnej procedúry. Hrúbka potašu bola medzi približne 1 μm a približne 20 μm . Tieto nádoby boli potom zbavené vzduchu, ventily boli usadené na miesto a cez ventil bola naplnená suspenzia približne 6,1 mg mikromletého salmeterolxinafoátu v približne 12 g P134a.

Príklad 5

Štandardné 12,5 ml MDI nádoby (Presspart Inc. Cary, NC) boli potiahnuté rozprašovaním s fluorovaným etylénpropylénovým práškom (DuPont fluorovaný etylénpropylén 532) s použitím elektrostatickej pištole. Hrúbka potašu bola medzi približne 1 μm a približne 20 μm . Tieto nádoby boli potom zabavené vzduchu, ventily boli usadené na miesto a cez ventil bola naplnená suspenzia približne 6,1 mg mikromletého salmeterolxinafoátu v približne 12 g P134a.

Príklad 6

Štandardný 0,46 mm silný hliníkový plech bol potiahnutý rozprašovaním s fluorovaný etylénpropylén-benzoguanamínom a vytvrdený. Tento plech bol potom hlbokým ťahaním tvarovaný na nádoby. Tieto nádoby boli potom zbavené vzduchu, ventily boli usadené na miesto a cez ventil bola naplnená suspenzia približne 6,1 mg mikromletého salmeterolxinafoátu v približne 12 g P134a.

Príklad 7

Štandardné 12,5 ml MDI nádoby (Presspart Inc. Cary, NC) boli potiahnuté rozprašovaním s vodnou disperziou perfluóralkoxyalkánu (Hoechst perfluóralkoxyalkán-6900n) a vytvrdené. Hrúbka potašu bola medzi približne 1 μm a približne 20 μm . Tieto nádoby boli potom zbavené vzduchu, ventily boli usadené na miesto a cez ventil bola naplnená suspenzia približne 6,1 mg mikromletého salmeterolxinafoátu v približne 12 g P134a.

Príklad 8

Štandardné 12,5 ml MDI nádoby (Presspart Inc. Cary, NC) boli potiahnuté rozprašovaním so zmesou polytetrafluóretylén-polyétersulfón (DuPont) ako jeden potaš a vytvrdené podľa maloobchodnej štandardnej procedúry. Hrúbka potašu bola medzi približne 1 μm a približne 20 μm . Tieto nádoby boli potom zbavené vzduchu, ventily boli usadené na miesto a cez ventil bola naplnená suspenzia približne 4,25 mg mikromletého salmeterolxinafoátu v približne 8 g P134a.

Príklad 9

Štandardné 12,5 ml MDI nádoby (Presspart Inc. Cary, NC) boli potiahnuté rozprašovaním so zmesou polytetrafluóretylén-fluorovaný etylénpropylén-polyamidimid (DuPont) a vytvrdené podľa maloobchodnej štandardnej procedúry. Hrúbka potašu bola medzi približne 1 μm a približne 20 μm . Tieto nádoby boli potom zbavené vzduchu, ventily boli usadené na miesto a cez ventil bola naplnená suspenzia približne 4,25 mg mikromletého salmeterolxinafoátu v približne 8 g P134a.

Príklad 10

Štandardné 12,5 ml MDI nádoby (Presspart Inc. Cary, NC) boli potiahnuté rozprašovaním s fluorovaným etylénpropylénovým práškom (DuPont fluorovaný etylénpropylén 532) s použitím elektrostatickej pištole. Hrúbka potaahu bola medzi približne 1 μm a približne 20 μm . Tieto nádoby boli potom zbavené vzduchu, ventily boli usadené na miesto a cez ventil bola naplnená suspenzia približne 4,25 mg mikromletého salmeterolxinafoátu v približne 8 g P134a.

Príklad 11

Štandardný 0,46 mm silný hliníkový plech bol potiahnutý rozprašovaním s fluorovaným etylénpropylén-benzoguanamínom a vytvrdený. Tento plech bol potom hlbokým ťahaním tvarovaný na nádoby. Tieto nádoby boli potom zbavené vzduchu, ventily boli usadené na miesto a cez ventil bola naplnená suspenzia približne 4,25 mg mikromletého salmeterolxinafoátu v približne 8 g P134a.

Príklad 12

Štandardné 12,5 ml MDI nádoby (Presspart Inc. Cary, NC) boli potiahnuté rozprašovaním s vodnou disperziou perfluóalkoxyalkánu (Hoechst perfluóalkoxyalkán-6900n) a vytvrdené. Hrúbka potaahu bola medzi približne 1 μm a približne 20 μm . Tieto nádoby boli potom zbavené vzduchu, ventily boli usadené na miesto a cez ventil bola naplnená suspenzia približne 4,25 mg mikromletého salmeterolxinafoátu v približne 8 g P134a.

Príklad 13

Štandardné 12,5 ml MDI nádoby (Presspart Inc. Cary, NC) boli potiahnuté rozprašovaním so zmesou polytetrafluóretylén-polyétersulfón (DuPont) ako jeden potaah a vytvrdené podľa maloobchodnej štandardnej procedúry. Hrúbka potaahu bola medzi približne 1 μm a približne 20 μm . Tieto nádoby boli potom zbavené vzduchu, ventily boli usadené na miesto a cez ventil bola naplnená suspenzia približne 6,4 mg mikromletého salmeterolxinafoátu s približne 8,8 mg, 22 mg alebo 44 mg mikromletého flutikazónpropionátu v približne 12 g P134a.

Príklad 14

Štandardné 12,5 ml MDI nádoby (Presspart Inc. Cary, NC) boli potiahnuté rozprašovaním so zmesou polytetrafluóretylén-fluorovaný etylénpropylén-polyamidimid (DuPont) a vytvrdené podľa maloobchodnej štandardnej procedúry. Hrúbka potaahu bola medzi približne 1 μm a približne 20 μm . Tieto nádoby boli potom zbavené vzduchu, ventily boli usadené na miesto a cez ventil bola naplnená suspenzia približne 6,4 mg mikromletého salmeterolxinafoátu s približne 8,8 mg, 22 mg alebo 44 mg mikromletého flutikazónpropionátu v približne 12 g P134a.

Príklad 15

Štandardné 12,5 ml MDI nádoby (Presspart Inc. Cary, NC) boli potiahnuté rozprašovaním so zmesou fluorovaného etylénpropylénového prášku (DuPont fluorovaný etylénpropylén 532) s použitím elektrostatickej pištole. Hrúbka potaahu bola medzi približne 1 μm a približne 20 μm . Tieto nádoby boli potom zbavené vzduchu, ventily boli usadené na miesto a cez ventil bola naplnená suspenzia približne 6,4 mg mikromletého salmeterolxinafoátu s približne 8,8 mg, 22 mg alebo 44 mg mikromletého flutikazónpropionátu v približne 12 g P134a.

Príklad 16

Štandardný 0,46 mm silný hliníkový plech bol potiahnutý rozprašovaním s fluorovaným etylénpropylén-benzoguanamínom a vytvrdený. Tento plech bol potom hlbokým ťahaním tvarovaný na nádoby. Tieto nádoby boli potom zbavené vzduchu, ventily boli usadené na miesto a cez ventil bola naplnená suspenzia približne 6,4 mg mikromletého salmeterolxinafoátu s približne 8,8 mg, 22 mg alebo 44 mg mikromletého flutikazónpropionátu v približne 12 g P134a.

Príklad 17

Štandardné 12,5 ml MDI nádoby (Presspart Inc. Cary, NC) boli potiahnuté rozprašovaním s vodnou disperziou perfluóalkoxyalkánu (Hoechst perfluóalkoxyalkán-6900n) a vytvrdené. Hrúbka potaahu bola medzi približne 1 μm a približne 20 μm . Tieto nádoby boli potom zbavené vzduchu, ventily boli usadené na miesto a cez ventil bola naplnená suspenzia približne 6,4 mg mikromletého salmeterolxinafoátu s približne 8,8 mg, 22 mg alebo 44 mg mikromletého flutikazónpropionátu v približne 12 g P134a.

Príklad 18

Štandardné 12,5 ml MDI nádoby (Presspart Inc. Cary, NC) boli potiahnuté rozprašovaním so zmesou polytetrafluóretylén-polyétersulfón (DuPont) ako jeden potaah a vytvrdené podľa maloobchodnej štandardnej procedúry. Hrúbka potaahu bola medzi približne 1 μm a približne 20 μm . Tieto nádoby boli potom zbavené vzduchu, ventily boli usadené na miesto a cez ventil bola naplnená suspenzia približne 4 mg mikromletého salmeterolxinafoátu s približne 5,5 mg, 13,8 mg alebo 27,5 mg mikromletého flutikazónpropionátu v približne 8 g P134a.

Príklad 19

Štandardné 12,5 ml MDI nádoby (Presspart Inc. Cary, NC) boli potiahnuté rozprašovaním so zmesou polytetrafluóretylén-fluorovaný etylénpropylén-polyamidimid (DuPont) a vytvrdené podľa maloobchodnej štandardnej procedúry. Hrúbka potaahu bola medzi približne 1 μm a približne 20 μm . Tieto nádoby boli potom zbavené vzduchu, ventily boli usadené na miesto a cez ventil bola naplnená suspenzia približne 4 mg mikromletého salmeterolxinafoátu s približne 5,5 mg, 13,8 mg alebo 27,5 mg mikromletého flutikazónpropionátu v približne 8 g P134a.

Príklad 20

Štandardné 12,5 ml MDI nádoby (Presspart Inc. Cary, NC) boli potiahnuté rozprašovaním s fluorovaným etylénpropylénovým práškom (DuPont fluorovaný etylénpropylén 532) s použitím elektrostatickej pištole. Hrúbka potaahu bola medzi asi 1 μm do asi 20 μm . Tieto nádoby boli potom zbavené vzduchu, ventily boli usadené na miesto a cez ventil bola naplnená suspenzia približne 4 mg mikromletého salmeterolxinafoátu s približne 5,5 mg, 13,8 mg alebo 27,5 mg mikromletého flutikazónpropionátu v približne 8 g P134a.

Príklad 21

Štandardný 0,46 mm silný hliníkový plech bol potiahnutý rozprašovaním s fluorovaným etylénpropylén-benzoguanamínom a vytvrdený. Tento plech bol potom hlbokým ťahaním tvarovaný na nádoby. Tieto nádoby boli potom zbavené vzduchu, ventily boli usadené na miesto a cez ventil bola naplnená suspenzia približne 4 mg mikromletého salmeterolxinafoátu s približne 5,5 mg, 13,8 mg

alebo 27,5 mg mikromletého flutikazónpropionátu v približne 8 g P134a.

Príklad 22

Štandardné 12,5 ml MDI nádoby (Presspart Inc. Cary, NC) boli potiahnuté rozprašovaním s vodnou disperziou perfluóralkoxyalkánu (Hoechst perfluóralkoxyalkán-6900n) a vytvrdené. Hrúbka potaahu bola medzi približne 1 μm a približne 20 μm . Tieto nádoby boli potom zbavené vzduchu, ventily boli usadené na miesto a cez ventil bola naplnená suspenzia približne 4 mg mikromletého salmeterolxinafoátu s približne 5,5 mg, 13,8 mg alebo 27,5 mg mikromletého flutikazónpropionátu v približne 8 g P134a.

Príklady 23 až 28

Boli opakované príklady 3 až 7 až na to, že cez ventil bola naplnená suspenzia približne 9,6 mg mikromletého salmeterolxinafoátu v približne 21,4 g P227.

Príklady 29 až 33

Boli opakované príklady 3 až 7 až na to, že cez ventil bolo naplnených 9,6 mg mikromletého salmeterolxinafoátu v približne 182 mg etanolu a približne 18,2 g P134a.

Príklady 34 až 64

Boli opakované príklady 3 až 27 až na to, že boli použité upravené 12,5 ml MDI nádoby, ktoré mali v podstate eliptickú základňu (Presspart Inc., Cary, NC). Bolo zistené, že podávaná dávka z MDI testovaných za simulovaných podmienok použitia je konštantná v porovnaní s kontrolnými MDI naplnenými do nepotiahnutých nádobiek, ktoré vykazujú podstatné znížovanie podávanej dávky počas užívania.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Merací dávkovací inhalátor, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že má aspoň časť svojich vnútorných povrchov potiahnutú zmesou polymérov tvorenou najmenej jedným fluorouhľovodíkovým polymérom v kombinácii s najmenej jedným nefluorouhľovodíkovým polymérom, na podanie inhalačnej liekovej formy zahrnujúcej salmeterol alebo jeho fyziologicky prijateľnú soľ a fluorouhľovodíkové hnacie činidlo, prípadne v kombinácii s najmenej jedným farmakologicky aktívnym činidlom alebo najmenej jedným excipientom.

2. Inhalátor podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že obsahuje uvedenú liekovú formu.

3. Inhalátor podľa nároku 2, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že lieková forma ďalej zahrnuje povrchovo aktívne činidlo.

4. Inhalátor podľa nároku 2 alebo 3, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že lieková forma ďalej zahrnuje polárne pomocné rozpúšťadlo.

5. Inhalátor podľa nároku 2, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že lieková forma ďalej zahrnuje 0,01 až 5 % hmotnostných z hmotnosti hnacieho činidla polárneho pomocného rozpúšťadla, pričom táto lieková forma je bez povrchovo aktívneho činidla.

6. Inhalátor podľa ktoréhokoľvek z nárokov 2 až 5, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že lieková forma zahrnuje salmeterol alebo jeho fyziologicky prijateľnú soľ v kombinácii s protizápalovým steroidom alebo protialergickým činidlom.

7. Inhalátor podľa nároku 6, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že lieková forma zahrnuje salmeterolxinafoát v kombinácii s flutikazónpropionátom.

8. Inhalátor podľa nároku 2, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že lieková forma pozostáva zo salmeterolu alebo jeho fyziologicky prijateľnej soli, prípadne v kombinácii s najmenej jedným ďalším farmakologicky aktívnym činidlom a z fluorouhľovodíkového hnacieho činidla.

9. Inhalátor podľa nároku 8, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že lieková forma pozostáva zo salmeterolu alebo jeho fyziologicky prijateľnej soli v kombinácii s protizápalovým steroidom alebo protialergickým činidlom a fluorouhľovodíkovým hnacím činidlom.

10. Inhalátor podľa nároku 9, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že lieková forma pozostáva zo salmeterolu alebo jeho fyziologicky prijateľnej soli v kombinácii s flutikazónpropionátom alebo jeho fyziologicky prijateľným solvátom fluorouhľovodíkovým hnacím činidlom.

11. Inhalátor podľa nároku 2, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že lieková forma pozostáva zo salmeterolu alebo jeho fyziologicky prijateľnej soli a z fluorouhľovodíkového hnacieho činidla.

12. Inhalátor podľa ktoréhokoľvek z nárokov 2 až 11, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že salmeterol je vo forme xinafoátovej soli.

13. Inhalátor podľa ktoréhokoľvek z nárokov 2 až 12, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že fluorouhľovodíkovým hnacím činidlom je 1,1,1,2-tetrafluóretán alebo 1,1,1,2,3,3,3-heptafluór-n-propán alebo ich zmesi.

14. Inhalátor podľa nároku 13, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že fluorouhľovodíkovým hnacím činidlom je 1,1,1,2-tetrafluóretán.

15. Inhalátor podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 14, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že zahrnuje nádobku vyrobenú z kovu, na ktorej časť alebo všetky vnútorné kovové povrchy sú potiahnuté.

16. Inhalátor podľa nároku 15, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že kovom je hliník alebo jeho zliatina.

17. Inhalátor podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 16, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že fluorouhľovodíkovým polymérom je perfluorouhľovodíkový polymér.

18. Inhalátor podľa nároku 17, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že fluorouhľovodíkový polymér je vyrobený z polytetrafluóretylénu, perfluóralkoxyalkánu, fluorovaného etylénpropylénu a ich zmesi.

19. Inhalátor podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 18, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že fluorouhľovodíkový polymér je v kombinácii s nefluorouhľovodíkovým polymérom vybraným z polyamidu, polyimidu, polyamidimidu, polyétersulfónu, polyfenylén sulfidu a aminoformaldehydových termosetových živíc.

20. Inhalátor podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 19, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že fluorouhľovodíkový polymér je v kombinácii s nefluorouhľovodíkovým polymérom vybraným z polyamidimidu a polyétersulfónu.

21. Inhalátor podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 20, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že zmes polymérov je tvorená polytetrafluóretylénom a polyétersulfónom.

22. Inhalátor podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 19, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že má eliptickú základňu.

23. Inhalačný systém, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že zahrnuje inhalátor podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 22 nasadený do vhodného usmerňovacieho zariadenia na orálnu alebo nosnú inhaláciu liekovej formy.

Koniec dokumentu