



FI0001033488



SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(12) PATENTTIJULKAISU
PATENTSKRIFT

(10) FI 103348 B

(45) Patentti myönnetty - Patent beviljats 15.06.1999

(51) Kv.lk.6 - Int.kl.6

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

(21) Patenttihakemus - Patentansökning 923491

(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag 03.08.1992

(24) Alkupäivä - Löpdag 31.01.1991

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig 03.08.1992

(86) Kv. hakemus - Int. ansökan PCT/EP91/00178

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet

03.02.1990 DE 4003270 P

(73) Haltija - Innehavare

1. Boehringer Ingelheim KG, 6507 Ingelheim am Rhein, Germany, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Weil, Hans-Hermann, Am Römer 2, 6551 Gau-Bickelheim, Germany, (DE)

2. Daab, Ottfried, Schillerstrasse 2a, 6507 Ingelheim am Rhein, Germany, (DE)

(74) Asiamies - Ombud: Leitzinger Oy, Ruoholahdenkatu 8, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

Menetelmä lääkeainesuspension valmistamiseksi
Förfarande för framställning av läkemedelsuspension

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

DE A 1542076 (12g 5/01), US A 4352789 (A 61K 9/14), US A 4814161 (A 61K 31/00)

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Uudet edulliset ponnekaasut sisältävät

1,1,1,2,3,3,3-heptafluoripropaanin lisäksi mahdollisesti yhtä tai useaa muuta ponnekaasukomponenttia ja niitä voidaan käyttää farmaseuttisissa valmisteissa.

Nya förmånliga drivgaser innehåller uton

1,1,1,2,3,3,3-heptafluorpropan dessutom möjligen även 1 eller flera andra drivgas-komponenter och de kan användas i farmaceutiska preparat.

Menetelmä lääkeainesuspension valmistamiseksi - Förfarande för framställning av läkemedelsuspension

- Keksinnön kohteena on menetelmä lääkeainesuspension valmistamiseksi
- 5 nestemäiseen ponneaineeseen inhalointiaerosolin valmistamiseksi, joka sisältää 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoripropaania ponneaineena.

- Jauhettujen (mikronisoutujen) lääkkeiden aerosoleja käytetään laajalti hoidettaessa hengitysteiden aiheuttamia sairauksia. Jos tällaisia aerosoleja ei valmisteta atomisoimalla farmaseuttista jauhetta tai suihkuttamalla liuoksia, niin käytetään 10 lääkkeiden suspensioita nesteytetyissä ponnekaasuissa. Viimeksi mainittu koostuu lähinnä TG 11:n (trikloorifluorimetaani), TG 12:n (diklooridifluorimetaani) seoksista, ja TG 114:n (1,2-dikloori-1,1,2,2-tetrafluorietäni) seoksista, mahdollisesti alempien alkaani- kuten butaanin tai pentaanin lisäyksen kanssa, tai 15 DME:n (dimetyylieetteri) lisäyksen kanssa. Tämän tyyppiset seokset tunnetaan esimerkiksi DE-patenttijulkaisusta 1178975.

- Johtuen haitallisesta vaikutuksesta maapallon ilmakehään (otsonikerroksen tuhoutuminen, kasvihuoneilmiö) kloorifluorihiilivetyjen käytöstä on tullut ongelma, 20 seurauksella, että etsitään muita ponnekaasuja tai ponnekaasuseoksia, joilla ei ole edellä mainittuja haitallisia vaikutuksia, tai joissa on niitä ainakin vähäisemmässä määrin.

- Tämä tutkimus on kuitenkin törmännyt suuriin ongelmiin, koska terapeuttiseen 25 käyttöön tarkoitettujen ponnekaasujen on täytettävä lukuisia kriteerejä, joita ei voida helposti sovittaa yhteen, esimerkiksi toksisuus-, stabiilisuus-, höyrynpaine-, tiheys- ja liukoisuusominaisuuksien muodossa.

- Keksinnön mukaiselle menetelmälle on tunnusomaista se, että tavanomaisella 30 tavalla mikronisoituja vaikuttavia aineita suspendoidaan edellä kuvattuun nestemäiseen ponneaineeseen. TG 227 (1,1,1,2,3,3,3-heptafluoripropaani), mahdollisesti seoksena yhden tai usean ponnekaasun kanssa ryhmästä TG 11 (trikloorifluorimetaani), TG 12 (diklooridifluorimetaani), TG 114 (1,2-dikloori-

1,1,2,2-tetrafluorietaani), propaani, butaani, pentaani ja DME (dimetyylieetteri) on erityisen sopiva käytettäväksi terapeuttisten valmisteiden valmistuksessa.

- 5 TG 227:n lisäksi käytäviä yhdisteitä lisätään jos ponnekaasun ominaisuuksia on modifioitava, esimerkiksi jos nesteytetyllä ponnekaasulla on oltava erilainen tiheys, erilainen paine tai erilaiset liukoisuusominaispiirteet. Farmaseuttiset valmisteet, jotka perustuvat ponnekaasuun, sisältävät aktiivista ainetta hienojakoisessa muodossa, tavallisesti suspensiona, ja yleensä ne sisältävät myös pinta-aktiivisia aineita, esimerkiksi fosfolipidiä (kuten lesitiiniä), polyalkoholin
- 10 (kuten sorbitolin) esterinä korkeampien tyydyttyneiden tai tyydyttymättömien rasvahappojen kanssa (esimerkiksi steariini-, palmitiini- tai öljyhappo), kuten sorbitaanitrioleaatti, tai polyetoksisorbitaaniesteriä. Adjuvantti voi olla seoksessa läsnä liuenneessa tai liukenemattomassa muodossa. Joissain tapauksissa uudella ponnekaasulla valmistetuilla suspensioilla on taipumus erottua. on
- 15 kuitenkin havaittu, että erottuneet suspensiot voidaan helposti jakaa uudelleen suspensioväliaineeseen yksinkertaisesti ravistelemalla.

- Ponnekaasuseoksen yksittäisten valmistusaineiden määrien suhteita voidaan vaihdella laajoissa rajoissa. Osuus (paino-%:na) on 10 - 100 % TG227:n ta-
- 20 pauksessa. Seos voi myös sisältää jopa 50 % propaania ja/tai butaania ja/tai pentaania ja/tai DME:tä ja/tai TG 11:tä ja/tai TG 12:ta ja/tai TG 114:ää. Valmistusaineet valitaan määritellyissä rajoissa muodostamaan yhteensä 100 %.

∴ Ponnekaasut, jotka sisältävät 30 - 100 % TG 227:ää, ovat edullisia.

- 25 Suspendoidun lääkkeen osuus lopullisessa valmisteessa on välillä 0,001 ja 5 %, edullisesti välillä 0,005 ja 3 %, edullisemmin välillä 0,01 ja 2 %. Pinta-aktiivisia aineita lisätään määriä 0,01 - 10 %, edullisesti 0,05 - 5 %, erityisemmin 0,1 - 3 % (tässä, kuten farmaseuttisten aineiden tapauksessa %-osuus esitetään valmiin valmisteen painon mukaan). Uusissa valmisteissa käytetyt
- ∴
- 30 farmaseuttiset aineet voivat olla mitä hyvänsä aineista, jotka soveltuvat käytettäväksi inhalaatiolla tai mahdollisesti intranasaaliseen antoon. Niitä ovat sen vuoksi erityisesti betamimeetit, antikolinergiset aineet, steroidit, allergian vastaiset aineet, PAF-antagonistit ja näiden aktiivisten aineiden yhdistelmät.

Seuraavat esitetään erityisinä esimerkkeinä:

Esimerkkejä betamimeeteistä:

- bambuteroli
- 5 bitolteroli
- karbuteroli
- klenbuteroli
- fenoteroli
- heksoprenaliini
- 10 ibuteroli
- pirbuteroli
- prokateroli
- reproteroli
- salbutamoli
- 15 salmeteroli
- sulfonteroli
- terbutaliini
- tulobeteroli
- 1-(2-fluori-4-hydroksifenyyli)-2-[4-(1-bentsimidatsolyyli)-2-metyyli-2-butyyl-
- 20 iamiino]etanoli.

erythro-5'-hydroksi-8'-(1-hydroksi-2-isopropyyliamiinobutyyl)-2H-1,4-bentsoksatsin-3-(4H)-oni

- 25 1-(4-amino-3-kloori-5-trifluorimetyylifenyyli)-2-tert-butyylimino)etanoli

1-(4-etoksikarbonyylimino-3-syaani-5-fluorifenyyli)-2-tert-butyylimino)etanoli

Esimerkkejä antikolinergisistä aineista:

- 30 ipratropiumbromidi
- oksitropiumbromidi
- trospiumkloridi
- bentsiinihappo-N- β -fluorietylinortropiiniesteri
- metabromidi

Esimerkkejä steroideista:

budesonidi

beklometasoni (tai sen 17,21-dipropionaatti)

deksametasoni-2-isonikotinaatti

5 flunisolidi

Esimerkkejä allergian vastaisista aineista:

dinatriumkromoglykaatti

nedokromiili

10

Esimerkkejä PAF-antagonisteista:

WEB 2086

WEB 2170

WEB 2347

15

Aktiivisia aineita voidaan myös yhdistellä, esimerkiksi betamimeetteja plus antikolinergisiä aineita tai betamimeettejä plus allergianvastaisia aineita.

Esimerkkejä keksinnön mukaisista valmisteista

20 (määrät esitetään yksikössä paino-%)

25	1)	0,10 %	oksitropiumbromidi	2)	0,3 %	fenoteroli
		0,01 %	soijalesitiini		0,1 %	soijalesitiini
		4,0 %	pentaani		10,0 %	pentaani
		95,98 %	TG 227		70,0 %	TG 227
					19,6 %	TG 134a
30	3)	0,1 %	ipratropiumbromidi	4)	0,3 %	fenoteroli
		0,1 %	soijalesitiini		0,1 %	soijalesitiini
		20,0 %	pentaani		30,0 %	TG 11
		20,0 %	butaani		69,6 %	TG 227
		49,8 %	TG11			

5	5)	1,5 %	dinatriumkromoglikaatti	6)	0,3 %	fenoteroli
		0,1 %	Tween 20		0,2 %	Span 85
		98,4 %	TG 227		20,0 %	pentaani
		1,4 %	butaani		60,0 %	TG 227
					19,5 %	TG 12
10	7)	1,5 %	fenoteroli	8)	0,1 %	ipratropiumbromidi
		0,06 %	ipratropiumbromidi		0,1 %	soijalesitiini
		0,10 %	soijalesitiini		15,3 %	propaani
		40,00 %	TG 11		30,5 %	TG 11
		16,96 %	propaani		54,0 %	TG 227
		40,00 %	TG 227			

:

:

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä lääkeainesuspension valmistamiseksi nestemäiseen ponneai-
neeseen inhalointiaerosolin valmistamiseksi, joka sisältää 1,1,1,2,3,3,3-hepta-
5 fluoripropaania ponneaineena, **tunnettu siitä**, että tavanomaisella tavalla
mikronisoituja vaikuttavia lääkeaineita suspendoidaan nestemäiseen
ponneainekaasuun.
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, **tunnettu siitä**, että lisätään
10 lisäksi ainakin yhtä pinta-aktiivista ainetta.
3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, **tunnettu siitä**, että pinta-
aktiivinen aine on fosfolipidi, korkeamman tyydyttyneen tai tyydyttymättömän
rasvahapon sorbitaaniesteri tai korkeamman, edullisesti tyydyttymättömän
15 rasvahapon polyetoksisorbitaaniesteri.
4. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, **tunnettu siitä**, että pinta-
aktiivinen aine on lesitiiniä, polyetoksietyleenisorbitaani-oleaattia tai sorbitaani-
trioleaattia.
20
5. Patenttivaatimuksen 1, 2, 3 tai 4 mukainen menetelmä, **tunnettu siitä**, että
aktiivinen aine on betamimeetti, antikolinergi, steroidi, allergianvastainen aine
tai PAF-antagonisti, tai tällaisten yhdisteiden yhdistelmä.
- 25 6. Patenttivaatimuksen 5 mukainen menetelmä, **tunnettu siitä**, että käytetty
betamimeetti on:
bambuteroli
bitolteroli
karbuteroli
30 klenbuteroli
fenoteroli
heksoprenaliini
ibuteroli
pirbuteroli

- prokateroli
reproteroli
salbutamoli
salmeteroli
5 sulfonteroli
terbutaliini
tulobeteroli
1-(2-fluori-4-hydroksifenyyli)-2-[4-(1-bentsimidatsolyyli)-2-metyyli-2-butyyl-
liamino]etanoli.
10
erytro-5'-hydroksi-8'-(1-hydroksi-2-isopropyliaminobutyli)-2H-1,4-
bentsoksatsin-3-(4H)-oni

1-(4-amino-3-kloori-5-trifluorimetyylifenyyli)-2-tert-butyyl-
liamino)etanoli
15
1-(4-etoksikarbonyyliamino-3-syaani-5-fluorifenyyli)-2-tert-butyyl-
liamino)etanoli

käytetty antikolinerginen aine on:
ipratropiumbromidi
20 oksitropiumbromidi
trospiumkloridi
bentsiinihappo-N-β-fluorietyyliinortropiiniesteri
metabromidi

25 käytetty steroidi on:
budesonidi
beklometasoni (tai sen 17,21-dipropionaatti)
deksametasoni-2-isonikotinaatti
:
flunisolidi
30
allergian vastainen aine on:
dinatriumkromoglykaatti
nedokromiili

PAF-antagonisti on:

WEB 2086

WEB 2170

WEB 2347

5

7. Patenttivaatimuksen 5 mukainen menetelmä, **tunnettu siitä**, että aktiivisten aineiden yhdistelmä sisältää yhtä patenttivaatimuksessa 6 määritellyistä beta-mimeeteistä ja yhtä patenttivaatimuksessa 6 määritellyistä antikolinergisistä aineista.

10

8. Patenttivaatimuksen 5 mukainen menetelmä, **tunnettu siitä**, että aktiivisten aineiden yhdistelmä sisältää yhtä patenttivaatimuksessa 6 määritellyistä beta-mimeeteistä ja dinatriumkromoglykaattia.

15

9. Patenttivaatimuksen 5 mukainen menetelmä, **tunnettu siitä**, että aktiivisten aineiden yhdistelmä sisältää yhtä patenttivaatimuksessa 6 määritellyistä beta-mimeeteistä ja yhtä patenttivaatimuksessa 6 määritellyistä PAF-antagonisteista.

20

10. Patenttivaatimuksen 5 mukainen menetelmä, **tunnettu siitä**, että aktiivisten aineiden yhdistelmä sisältää dinatriumkromoglykaattia ja yhtä patenttivaatimuksessa 6 määritellyistä PAF-antagonisteista.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av en läkemedelssuspension i en propellant i vätskeform för framställning av en inhaleringsaerosol, som innehåller 1,1,1,2,3,3,3-heptafluorpropan som propellant, **kännetecknat därav**, att på
5 sedvanligt sätt mikroniserade aktiva läkemedel suspenderas i en vätskeformig propellant.
2. Förfarande enligt patentkravet 1, **kännetecknat därav**, att därtill tillsätts åtminstone ett ytaktivt medel.
10
3. Förfarande enligt patentkravet 2, **kännetecknat därav**, att det ytaktiva medlet är en fosfolipid, sorbitanester av en högre mättad eller omättad fettsyra eller polyetoxisorbitanester av en högre, företrädesvis omättad, fettsyra.
- 15 4. Förfarande enligt patentkravet 2, **kännetecknat därav**, att det ytaktiva medlet är lecitin, polyetoxietylensorbitanoleat eller sorbitantrioleat.
5. Förfarande enligt patentkravet 1, 2, 3 eller 4, **kännetecknat därav**, att det aktiva medlet är en betamimet, en antikolinerg, en steroid, ett antiallergiskt
20 ämne eller en PAF-antagonist, eller en kombination av sådana föreningar.
6. Förfarande enligt patentkravet 5, **kännetecknat därav**, att den använda betamimeteten är:
bambuterol
25 bitolterol
karbuterol
klenbuterol
fenoterol
hexoprenalin
30 ibuterol
pirbuterol
prokaterol
reproterol

salbutamol

salmeterol

sulfonterol

terbutalin

5 tulobeterol

1-(2-fluor-4-hydroxifenyl)-2-[4-(1-bensimidazolyl)-2-metyl-2-butylamino]etanol,

erytro-5'-hydroxi-8'-(1-hydroxi-2-isopropylaminobutyl)-2H-1,4-bensoxazin-3-(4H)-on

10

1-(4-amino-3-klor-5-trifluormetylfenyl)-2-tert-butylamino)etanol

1-(4-etoxikarbonylamino-3-cyan-5-fluorfenyl)-2-tert-butylamino)etanol

15 det använda antikolinerga ämnet är:

ipratropiumbromid

oxitropiumbromid

trospiumklorid

bensinsyra-N- β -fluoretylnortropinester

20 metabromid

den använda steroiden är:

∴

budesonid

beclometason (eller dess 17,21-dipropionat)

25 dexametason-2-isonikotinat

flunisolid

det antiallergena ämnet är:

dinatriumkromoglykat

30 nedokromil

PAF-antagonisten är:

WEB 2086

WEB 2170

WEB 2347

7. Förfarande enligt patentkravet 5, **kännetecknat därav**, att kombinationen av de aktiva ämnena innehåller en betamimet definierad i patentkravet 6 och ett antikolinergiskt ämne definierat i patentkravet 6.
8. Förfarande enligt patentkravet 5, **kännetecknat därav**, att kombinationen av de aktiva ämnena innehåller en av de i patentkravet 6 definierade betamimeterna och dinatriumkromoglykat.
9. Förfarande enligt patentkravet 5, **kännetecknat därav**, att kombinationen av de aktiva ämnena innehåller en av de i patentkravet 6 definierade betamimeterna och en PAF-antagonist definierat i patentkravet 6.
10. Förfarande enligt patentkravet 5, **kännetecknat därav**, att kombinationen av de aktiva ämnena innehåller dinatriumkromoglykat och en av de i patentkravet 6 definierade PAF-antagonisterna.