(19) **Bundesrepublik Deutschland**
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 692 33 659 T2** 2007.09.13

(12) # Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 1 277 467 B1**
(21) Deutsches Aktenzeichen: **692 33 659.1**
(96) Europäisches Aktenzeichen: **02 022 987.8**
(96) Europäischer Anmeldetag: **08.06.1992**
(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **22.01.2003**
(97) Veröffentlichungstag der Patenterteilung beim EPA: **20.09.2006**
(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **13.09.2007**

(51) Int Cl.[8]: ***A61K 9/72*** (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)

(30) Unionspriorität:
712789 **10.06.1991** **US**

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IT, LI, LU, MC, NL, PT, SE

(73) Patentinhaber:
Schering Corp., Kenilworth, N.J., US

(74) Vertreter:
Uexküll & Stolberg, 22607 Hamburg

(72) Erfinder:
Berry, Julianne, Westfield, New Jersey 07090, US; Chaudry, Imtiaz A., North Caldwell, New Jersey 07006, US; Sequeira, Joel A., Edison, New Jersey 08820, US; Kopcha, Michael, East Brunswick, New Jersey 08816, US

(54) Bezeichnung: **Fluorchlorkohlenwasserstofffreie Aerosolformulierungen**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

Einführung in die Erfindung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft Aerosolformulierungen, die im Wesentlichen frei von Chlorfluorkohlenstoffen (CFCs) sind. Die vorliegende Erfindung betrifft speziell Formulierungen, die im Wesentlichen frei von CFCs sind und für medizinische Anwendungen besonders brauchbar sind, insbesondere für Druckinhalatoren für eine abgemessene Dosis (MDIs).

[0002] Inhalatoren für eine abgemessene Dosis haben sich als effektives Verfahren zur oralen und nasalen Abgabe von Medikamenten erwiesen. Sie sind weitverbreitet zur Abgabe von bronchienerweiternden und Steroidverbindungen an Asthmatiker verwendet worden, und können auch zur Abgabe anderer Verbindungen brauchbar sein, wie Pentamidin und antientzündlichen Arzneimitteln, die keine bronchienerweiternden Mittel sind. Das rasche Einsetzen der Wirkung von auf diese Weise verabreichten Verbindungen und das Fehlen irgendwelcher signifikanten Nebenwirkungen haben dazu geführt, dass eine große Anzahl von Verbindungen zur Verabreichung auf diesem Wege formuliert wurden. Das Arzneimittel wird in der Regel durch ein Treibmittelsystem an den Patienten abgegeben, welches ein oder mehrere Treibmittel beinhaltet, die den geeigneten Dampfdruck haben und für die orale oder nasale Verabreichung geeignet sind. Die bevorzugteren Treibmittelsysteme beinhalten in der Regel Treibmittel 11, Treibmittel 12, Treibmittel 114 oder Mischungen davon. Der Dampfdruck der Treibmittelsysteme wird oft eingestellt, indem ein flüssiger Hilfsstoff mit dem Treibmittel gemischt wird.

[0003] Treibmittel 11, 12 und 114 gehören jedoch zu einer Klasse von Verbindungen, die als Chlorfluorkohlenstoffe bekannt sind, die mit der Verarmung der Atmosphäre an Ozon in Verbindung gebracht wurden. Es ist postuliert worden, dass Ozon bestimmte schädliche UV-Strahlen blockiert, und dass eine Abnahme des atmosphärischen Ozongehalts zu einer Zunahme der Inzidenz von Hautkrebs führt. In den Siebziger Jahren des zwanzigsten Jahrhunderts wurden bestimmte Schritte unternommen, um die CFC-Emissionen von Aerosolen zu reduzieren. Andere Treibmittel, wie Kohlenwasserstoffe, wurden verwendet, oder das Produkt wurde in einer anderen Weise abgegeben. Weil die. Verwendung von CFC in medizinischen Anwendungen relativ gering ist, d. h. weniger als 1 % der gesamten CFC-Emissionen, und wegen der mit Inhalatoren für eine abgemessene Dosis zusammenhängenden gesundheitlichen Vorteile wurden zu dieser Zeit keine Schritte unternommen, um die Verwendung von CFC-Treibmitteln in Inhalatoren für eine abgemessene Dosis zu begrenzen.

[0004] Fortlaufende und technisch weiterentwickelte Ozonmessungen haben jedoch gezeigt, dass die früheren Beschränkungen des Einsatzes von CFC unzureichend waren, und dass weitere deutliche Schritte unternommen werden sollten, um CFC-Emissionen drastisch zu reduzieren. Es wurden in letzter Zeit Empfehlungen ausgesprochen, die CFC-Produktion bis zu Ende dieses Jahrhunderts praktisch auslaufen zu lassen. Es kommt infolgedessen eventuell nicht in Frage, die Verwendung von CFC-Treibmittel mittel- und langfristig aufrechtzuerhalten. Obwohl einige Bemühungen unternommen worden, nicht unter Druck stehende Inhalatoren für eine abgemessene Dosis zu verwenden, waren viele dieser Vorrichtungen nicht gänzlich erfolgreich. Viele geben keine einheitlichen Dosen ab, sind mechanisch kompliziert, liefern nicht die 100 bis 200 Dosen pro Einheit der aktuellen Aerosolbehälter, lassen sich durch Individuen schwierig bedienen, sind sperrig und/oder in der Bedienung für die Patienten problematisch, insbesondere wenn sie das Medikament akut benötigen.

[0005] Es gibt infolgedessen einen Bedarf an Aerosolformulierungen, die im Wesentlichen frei an CFCs sind. Treibmittel ohne CFC müssen für unter Druck stehende Inhalator mit abgemessener Dosis mehrere Kriterien erfüllen. Sie müssen ungiftig, stabil und unreaktiv mit dem Medikament und den anderen Hauptkomponenten in dem Ventil/Sprühkopf sein. Ein Treibmittel, das sich als geeignet erwiesen hat, ist CF_3-CH_2F, auch als Freon 134a, HFA 134a, HFC 134a oder 1,1,1,2-Tetrafluorethan bekannt. Die physikalischen Eigenschaften, d. h. Dampfdruck, Polarität, Löslichkeit, Dichte und Viskosität von HFC 134a, unterscheiden sich von jenen der üblicherweise verwendeten Treibmittel. Treibmittel HFC 134a hat einen Dampfdruck von $5{,}84 \times 10^5$ Newton/Meter^2 absolut (84,7 psia), was für die Verwendung in Inhalatoren für eine abgemessene Dosis zu hoch ist. Üblicherweise verwendete Tenside sind möglicherweise auch in HFC 134a unlöslich. Wenn das Medikament als Lösung abgegeben werden soll, ist das Medikament in diesem Treibmittel möglicherweise nicht leicht löslich. Der Dichte- und Polaritätsunterschied zwischen HFC 134a und dem zuvor verwendeten CFC-Treibmittel kann zu einer anderen Abgabe des Medikaments führen, wenn HFC 134a ein CFC-Treibmittel ersetzt. Das Medikament kann in dem Nicht-CFC-Treibmittel aufrahmen, sich absetzen oder agglomerieren, auch wenn dies in dem CFC-Treibmittel nicht vorgekommen ist.

[0006] Die Verwendung von HFA 134a ist zuvor zur Verwendung in medizinischen Inhalatoren offenbart wor-

den. EP-A-0 372 777 betrifft medizinische Aerosolformulierungen, in die Freon 134a und ein Hilfsstoff mit einer höheren Polarität als das Treibmittel eingebaut worden sind. Diese Veröffentlichung führt mehrere mögliche Hilfsstoffe und Tenside zur Verwendung in Kombination mit dem Treibmittel und dem Medikament auf.

[0007] Die internationale Patentanmeldung Nr. WO 91/04011 offenbart die Kombination von 1,1,1,2-Tetrafluorethan und einem pulverisierten Medikament, das mit einem nicht-perfluorierten Tensid vorbeschichtet worden ist, bevor das pulverisierte Medikament in dem Treibmittel dispergiert wird. Seiten 6 und 7 der Veröffentlichung führen geeignete Tenside zur Verwendung mit dem Treibmittel auf. Ein perfluoriertes Hilfsmittel kann gegebenenfalls zugefügt werden. Die Vorbeschichtung des Medikaments ist möglicherweise jedoch nicht vorteilhaft, da sie dem Fertigungsprozess einen weiteren komplexen Schritt zufügt.

[0008] Research Disclosure Nr. 30161, Mai 1989, offenbart, dass Nicht-CFC-Treibmittel, wie Fluorkohlenwasserstoffe, in unter Druck stehenden Medikamenten verwendet werden könne, die direkt an die Lungen abgegeben werden, z. B. bronchienerweiternden Mitteln.

[0009] US-4 174 295 offenbart die Kombination von HFC 134a mit verschiedenen Chlorfluorkohlenstoffen und gegebenenfalls einem gesättigten Kohlenwasserstoff.

[0010] US-2 885 427 offenbaren die Verwendung von HFC-134a als Aerosoltreibmittel.

[0011] US-3 261 748 offenbaren die Verwendung von HFC-134a für die Anästhesie.

[0012] US-4 129 603, US-4 311 863, US-4 851 595 und EP-A-0 379 793 offenbaren ebenfalls die Verwendung von HFC-134a als Aerosoltreibmittel.

[0013] Die oben genannten spezifischen Kombinationen liefern allerdings nicht die gewünschte Löslichkeit, Stabilität, geringe Toxizität, genaue Dosis, korrekte Teilchengröße (im Fall einer Suspension) und/oder Verträglichkeit mit üblicherweise verwendeten Ventilzusammenstellungen von Inhalatoren für eine abgemessene Dosis.

Zusammenfassung der Erfindung

[0014] Gemäß einem Aspekt liefert die Erfindung die Verwendung einer Suspension von Mometasonfuroat in Kombination mit Ölsäure und 1,1,1,2-Tetrafluorethan zur Herstellung eines Inhalationsaerosols zur Behandlung von Asthma.

[0015] Das Inhalationsaerosol gemäß diesem Aspekt der Erfindung kann gegebenenfalls ferner ein Hilfsmittel enthalten, das vorzugsweise ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus:
Propylenglykoldiestern mittelkettiger Fettsäuren;
Triglyceridestern mittelkettiger Fettsäuren;
Perfluordimethylcyclobutan;
Perfluorcyclobutan;
Polyethylenglykol;
Menthol;
Lauroglykol;
Diethylenglykolmonoethylether;
polyglykolisierten Glyceriden mittelkettiger Fettsäuren;
Alkoholen;
Eukalyptusöl;
kurzkettigen Fettsäuren;
und Kombinationen davon.

[0016] Die Erfindung liefert ferner die Verwendung einer Suspension von Mometasonfuroat in Kombination mit Ethanol und 1,1,1,2-Tetrafluorethan zur Herstellung eines Inhalationsaerosols zur Behandlung von Asthma.

[0017] Das Inhalationsaerosol gemäß diesem Aspekt der Erfindung kann gegebenenfalls ferner ein Tensid enthalten. Das Tensid ist vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus:
Ölsäure;
Sorbitantrioleat;
Cetylpyridiniumchlorid;

Sojalecithin;
Polyoxyethylen(20)sorbitanmonolaurat;
Polyoxyethylen(20)sorbitanmonostearat;
Polyoxyethylen(20)sorbitanmonooleat;
Polyoxypropylen-Polyoxyethylen-Blockcopolymeren;
Polyoxyethylen(10)stearylether;
Polyoxyethylen(2)oleylether;
Polyoxypropylen-Polyoxyethylen-Ethylendiamin-Blockcopolymeren;
Castorölethoxylat;
und Kombinationen davon.

[0018] Die bevorzugten flüssigen Hilfsmittel sind Diethylenglykolmonoethylether, Propylenglykoldiester mittelkettiger Fettsäuren, Perfluordimethylcyclobutan und Polyethylenglykol.

[0019] Die bevorzugten Tenside sind Ölsäure, Sorbitantrioleat, Cetylpyridiniumchlorid, Polyoxyethylen(20)sorbitanmonolaurat, Polyoxypropylen-Polyoxyethylen-Blockcopolymere, Sojalecithin und Polyoxypropylen-Polyoxyethylen-Ethylendiamin-Blockcopolymere, wobei Ölsäure besonders bevorzugt ist.

[0020] Ein Formulierungsbereich beinhaltet:

A.	1,1,1,2-Tetrafluorethan	25 – 99,99 Gew.-%
B.	Medikament	0,01 - 1 Gew.-%
C.	Hilfsstoff	0 –75 Gew.-%
D	Tensid (falls vorhanden)	0 – 3 Gew.-%

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

[0021] Die erfindungsgemäß hergestellten Inhalationsaerosole verwenden alle Treibmittel 134a in Kombination mit dem Medikament, gegebenenfalls einem flüssigen Hilfsstoff und gegebenenfalls einem Tensid. Der Hilfsstoff erleichtert die Verträglichkeit des Medikaments mit dem Treibmittel und verringert auch den Abgabedruck auf einen annehmbaren Bereich, d. h. etwa 2,76 bis 5,52 × 10^5 Newton/Meter^2 absolut (40 bis 80 psia), vorzugsweise 3,45 bis 4,83 × 10^5 Newton/Meter^2 absolut (50 bis 70 psia). Der gewählte Hilfsstoff muss mit dem Medikament unreaktiv und relativ ungiftig sein und sollte einen Dampfdruck unter etwa 3,45 × 10^5 Newton/Meter^2 absolut (50 psia) haben. Der Begriff "mittelkettige Fettsäuren" bezieht sich hier auf Ketten von Alkylgruppen, die mit einer -COOH Gruppe enden und 6 bis 12 Kohlenstoffatome, vorzugsweise 8 bis 10 Kohlenstoffatome aufweisen. Der Begriff "kurzkettige Fettsäuren" bezieht sich auf Ketten von Alkylgruppen, die in einer -COOH Gruppe enden und 4 bis 8 Kohlenstoffatome aufweisen. Der Begriff "Alkohol" schließt C_1- bis C_3-Alkohole ein, wie Methanol, Ethanol und Isopropanol. Zu den bevorzugten Hilfsstoffen gehören:
Propylenglykoldiester mittelkettiger Fettsäuren, erhältlich unter dem Handelsnamen Miglyol 840 (Hüls America, Inc. Piscataway, NJ, USA);
Triglyceridester mittelkettiger Fettsäuren, erhältlich unter dem Handelsnamen Miglyol 812 (von Hüls);
Perfluordimethylcyclobutan, erhältlich unter dem Handelsnamen Vertrel 245 (von E.I. DuPont de Nemours and Co. Inc. Wilmington, Delaware, USA);
Perfluorcyclobutan, erhältlich unter dem Handelsnamen Octafluorcyclobutan (von PCR Gainsville, Florida, USA);
Polyethylenglykol, erhältlich unter dem Handelsnamen PEG 400 (von BASF Parsippany, NJ, USA);
Menthol (von Pluess-Stauffer International Stanford, Connecticut, USA);
Propylenglykolmonolaurat, erhältlich unter dem Handelsnamen Lauroglycol (von Gattefossé Elmsford, NY, USA);
Diethylenglykolmonoethylether, erhältlich unter dem Handelsnamen Transcutol (von Gattefossé);
polyglykolisiertes Glycerid mittelkettiger Fettsäuren, erhältlich unter dem Handelsnamen Labrafac Hydro WL 1219 (von Gattefossé);
Alkohole, wie Ethanol, Methanol und Isopropanol;
Eukalyptusöl (erhältlich von Pluess-Stauffer International) und Mischungen davon.

[0022] Es kann gegebenenfalls ein Tensid zugegeben werden, um die Oberflächen- und Grenzflächenspannung zwischen dem Medikament und dem Treibmittel herabzusetzen. Wenn das Medikament, das Treibmittel und der Hilfsstoff eine Suspension bilden sollen, kann ein Tensid erforderlich sein oder nicht. Wenn das Medikament, das Treibmittel und der Hilfsstoff eine Lösung bilden sollen, kann ein Tensid erforderlich sein oder nicht, was teilweise von der Löslichkeit des speziellen Medikaments und des Hilfsstoffs abhängt. Das Tensid

kann jede geeignete, nicht toxische Verbindung sein, die mit dem Medikament unreaktiv ist und die Oberflächenspannung zwischen dem Medikament, dem Hilfsstoff und dem Treibmittel wesentlich reduziert und/oder als Ventilschmiermittel wirkt. Zu den bevorzugten Tensiden gehören:
Ölsäure, erhältlich unter dem Handelsnamen Ölsäure NF6321 (von Henkel Corp. Emery Group, Cincinnati, Ohio, USA);
Cetylpyridiniumchlorid (von Arrow Chemical, Inc. Westwood, NJ, USA);
Sojalecithin, erhältlich unter dem Handelsnamen Epikuron 200 (von Lucas Meyer Decatur, Illinois, USA);
Polyoxyethylen(10)stearylether, erhältlich unter dem Handelsnamen Brij 76 (von ICI);
Polyoxyethylen(2)oleylether, erhältlich unter dem Handelsnamen Brij 92 (von ICI);
Polyoxyethylen-Polypropylen-Ethylendiamin-Blockcopolymer, erhältlich unter dem Handelsnamen Tetronic 150 R1 (von BASF);
Polyoxyethylen(20)sorbitanmonolaurat, erhältlich unter dem Handelsnamen Tween 20 (von ICI Specialty Chemicals, Wilmington, Delaware, USA);
Polyoxyethylen(20)sorbitanmonostearat, erhältlich unter dem Handelsnamen Tween 60 (von ICI);
Polyoxyethylen(20)sorbitanmonooleat, erhältlich unter dem Handelsnamen Tween 80 (von ICI);
Polyoxypropylen-Polyoxyethylen-Blockcopolymer, erhältlich unter den Handelsnamen Pluronic L-92, Pluronic L-121 und Pluronic F 68 (von BASF);
Castorölethoxylat, erhältlich unter dem Handelsnamen Alkasurf CO-40 (von Rhone-Poulenc Mississauga, Ontario, Kanada), und Mischungen davon.

[0023] Wenn die aktive Mometasonfuroatverbindung eine Suspension bildet, sollte die Teilchengröße relativ gleichförmig sein, wobei im Wesentlichen die gesamten Teilchen vorzugsweise im Bereich zwischen etwa 0,1 und 25 µm, vorzugsweise 0,5 bis 10 µm, insbesondere 1 bis 5 µm liegen. Teilchen größer als 25 µm können im Mund-Rachenraum aufgehalten werden, während Teilchen kleiner als etwa 0,5 µm nicht verwendet werden, da sie mit größerer Wahrscheinlichkeit wieder ausgeatmet werden und die Lungen des Patienten daher nicht erreichen.

[0024] Die erfindungsgemäßen Formulierungen können mit konventionellen Füllgeräten in die Aerosolbehälter gefüllt werden. Da Treibmittel 134a möglicherweise nicht mit allen Elastomerkompounds verträglich ist, die derzeit in vorhandenen Aerosolventilzusammenstellungen verwendet werden, ist es möglicherweise erforderlich, sie durch andere Materialien zu ersetzen, wie weißen Bunakautschuk, oder Hilfsstoffe und gegebenenfalls Tenside zu verwenden, die die nachteiligen Wirkungen von Treibmittel 134a auf die Ventilkomponenten herabsetzen. Es kann gegebenenfalls ein Sprühkopfgerät mit einem Spacer verwendet werden, um den Druck des Sprays von einem MDI zu reduzieren.

[0025] Um gleichförmige Dispersion des aktiven Bestandteils zu gewährleisten, schließen die Formulierungen in der Regel die folgenden Komponenten ein:

	Bereich (Gew.-%)	bevorzugter Bereich (Gew.-%)	am meisten bevorzugter Bereich (Gew.-%)
Medikament	0,01-1	0,03-0,7	0,05-0,5
Treibmittel	25-99,99	50-99,97	50-99,95
Hilfsstoff(e)	0-75	0-50	0-50
Tensid(e)	0-3	0-2	0-1

[0026] In Abhängigkeit von der speziellen Anwendung kann der Behälter mit einer festgelegten Menge der Formulierung für einmalige oder mehrmalige Dosierung beschickt werden. Der Behälter ist in der Regel für mehrmalige Dosierung bemessen, und daher ist es sehr wichtig, dass die abgegebene Formulierung bei jeder Dosis im Wesentlichen einheitlich ist. Wenn die Formulierung beispielsweise zur Bronchienerweiterung ist, wird der Behälter typischerweise mit einer ausreichenden Formulierungsmenge für 200 Entnahmen beschickt.

[0027] Geeignete Suspensionen können teilweise einem Screening unterzogen werden, indem bestimmte physikalische Eigenschaften der Formulierung beobachtet werden, d. h. die Geschwindigkeit der Teilchenagglomerierung, die Größe der Agglomerate und die Geschwindigkeit von Auf rahmen/Absetzen des Teilchenmaterials und Vergleichen derselben mit einem annehmbaren Standard. Geeignete Lösungen können einem Screening unterzogen werden, indem die Löslichkeit des Medikaments über den gesamten empfohlenen Lagerungstemperaturbereich beobachtet wird.

[0028] Suspensionen der vorliegenden Erfindung können beispielsweise entweder durch die Druckfüllung

oder Kaltfüllverfahren hergestellt werden, die in der Technik wohl bekannt sind.

[0029] Für Inhalatoren für die abgemessene Dosis sind Suspensionen möglicherweise aus Effizienz- und Stabilitätsüberlegungen besonders bevorzugt.

[0030] Fachleute wählen in Abhängigkeit von den Charakteristika der Formulierung möglicherweise die Zugabe von einem oder mehreren von Konservierungsmittel, Puffer, Antioxidans, Süßungsmittel und/oder Aromen oder anderen Geschmacksmaskierungsmitteln.

[0031] Die folgenden Beispiele illustrieren die Erfindung

Beispiel I		
	A	B
Komponente	Gew.-%	Gew.-%
Mometasonfuroat	0,10	0,10
Ölsäure	0,01	0,01
Ethanol	30,00	15,00
HFC-134a	69,89	84,89

Beispiel II	
Komponente	Gew.-%
Mometasonfuroat	0,1
Ölsäure	0,2
Transcutol	18,0
HFC-134a	81,7

Beispiel III	
Komponente	Gew.-%
Mometasonfuroat	0,1
Tween 20	0,01
Ölsäure	0,0005
HFC-134a	99,8895

Beispiel IV	
Komponente	Gew.-%
Mometasonfuroat	0,1
Miglyol 840	9
Ölsäure	0,005
Tetronic150^{R1}	0,01
HFC-134a	90,885

Patentansprüche

1. Verwendung einer Suspension von Mometasonfuroat in Kombination mit Ölsäure und 1,1,1,2-Tetrafluorethan zur Herstellung eines Inhalationsaerosols zur Behandlung von Asthma.

2. Verwendung nach Anspruch 1, wobei das Inhalationsaerosol einen Hilfsstoff enthält.

3. Verwendung nach Anspruch 2, wobei das Inhalationsaerosol Ethanol enthält.

4. Verwendung einer Suspension von Mometasonfuroat in Kombination mit Ethanol und 1,1,1,2-Tetrafluorethan zur Herstellung eines Inhalationsaerosols für die Behandlung von Asthma.

5. Verwendung nach Anspruch 4, wobei das Inhalationsaerosol ein Tensid enthält.

6. Verwendung nach Anspruch 5, wobei das Tensid Ölsäure enthält.

7. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei das Inhalationsaerosol zur Abgabe in einem Inhalator für eine abgemessene Dosis ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen