



(12) **PATENT**

(19) **NO**

(11) **330195**

(13) **B1**

NORGE

(51) Int Cl.

A61K 9/12 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/72 (2006.01)
A61K 47/06 (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A61K 47/14 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20012517	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	1999.11.22 PCT/EP1999/08959
(22)	Inng.dag	2001.05.22	(85)	Videreføringsdag	2001.05.22
(24)	Løpedag	1999.11.22	(30)	Prioritet	1998.11.25, IT, MI98A002558
(41)	Alm.tilgj	2001.07.23			
(45)	Meddelt	2011.03.07			
(73)	Innehaver	Chiesi Farmaceutici SpA, Via Palermo, 26/A, IT-43100 PARMA, Italia			
(72)	Oppfinner	Paolo Ventura, Parma, IT-, Italia David Lewis, c/o Chiesi Pharmaceutici SpA, Via Palermo, 26/A, IT-43100 PARMA, Italia David Ganderton, c/o Chiesi Pharmaceutici SpA, Via Palermo, 26/A, IT-43100 PARMA, Italia Brian John Meakin, c/o Chiesi Pharmaceutici SpA, Via Palermo, 26/A, IT-43100 PARMA, Italia Gaetano Brambilla, c/o Chiesi Pharmaceutici SpA, Via Palermo, 26/A, IT-43100 PARMA, Italia Raffaella Garzia, Parma, IT-, Italia			
(74)	Fullmektig	Oslo Patentkontor AS, Postboks 7007 Majorstua , 0306 OSLO, Norge			

(54)	Benevnelse	Farmasøytisk aerosolsammensetning inneholdende HFA 227 og HFA 134a			
(56)	Anførte publikasjoner	WO 98/01147 A1, WO 92/06675 A1			
(57)	Sammendrag				

I en løsnings sammensetning for anvendelse i en aerosolinhaator som omfatter et aktivt materiale, et drivmiddel inneholdende et hydrofluoralkan, et koløsemiddel og valgfritt en lavt flyktig forbindelse tillater anvendelsen av en blanding av HFA 134a og HFA 227 å modulere massemedian aerodynamisk diameter (MMAD) av aerosolpartiklene ved aktivering av inhalatoren for å målsette spesifikke områder av den respiratoriske kanal. Videre øker finpartikkeldosen (FPD) av den aktive ingrediens i sammensetningen ved å redusere det tilmålende volumkammer.

Oppfinnelsen vedrører aerosolsammensetninger for farmasøytisk anvendelse. Spesielt vedrører denne oppfinnelse aerosolsammensetninger for anvendelse i trykksatte dosetilmålte inhalatorer (MDI-er). Oppfinnelsen vedrører også aerosolløsnings-sammensetninger, hvori drivmidlet omfatter HF 134a eller HFA 227, eller blandinger derav.

Et annet aspekt av oppfinnelsen vedrører trykksatte MDI-er for å dispensere sammensetningene.

Inhalatorer er velkjente anordninger for å administrere farmasøytiske produkter til den respiratoriske kanal ved inhalering.

10 Aktive materialer vanligvis levert ved inhalering inkluderer bronkodilatorer slik som β_2 agonister og antikolinergister, kortikosteroider, antileukotriener, anti-allergimidler og andre materialer som kan være effektivt administrert ved inhalering, som derved øker den terapeutiske indeks og reduserer bieffekter av det aktive materiale.

15 I dag er et antall typer inhalatorer tilgjengelig. Den mest utbredt anvendte typen er en trykksatt dosetilmålt inhalator (MDI) som anvender et drivmiddel for å kaste ut dråper inneholdende det farmasøytiske produkt til den respiratoriske kanal som en aerosol. Formuleringer anvendt i MDI-er (aerosolformuleringer) omfatter vanligvis det aktive material, en eller flere flytende drivmidler og en surfaktant eller et løsemiddel.

20 I mange år har de fortrukne drivmidler anvendt i aerosoler for farmasøytisk anvendelse vært en gruppe klorfluorkarboner som vanligvis kalles Freoner eller CFC-er, slik som CCl_3F (Freon 11 eller CFC-11), CCl_2F_2 (Freon 12 eller CFC-12), og $CClF_2-CClF_2$ (Freon 114 eller CFC-114). Klorfluorkarboner har egenskaper spesielt egnet for anvendelse i aerosoler, inkludert høyt damptrykk som genererer skyer av dråper av en egnet partikkelstørrelse fra inhalatoren.

Nylig har klorfluorkarbon (CFC) drivmidlene slik som Freon 11 og Freon 12 blitt implisert i destruksjonen av ozonlaget og deres produksjon blir faset ut.

30 Hydrofluoralkener [(HFA-er) også kjent som hydrofluorkarboner (HFC-er)] inneholder ingen klor og er betraktet som mindre destruktiv for ozon, og disse foreslås som substitutter for CFC-er.

HFA-er, og spesielt 1,1,1,2-tetrafluoretan (HFA 134a) og 1,1,1,2,3,3,3-heptafluorpropan (HFA 227) har blitt anerkjent som å være de beste kandidater for ikke-CFC drivmidler, og et antall medisinske aerosolformuleringer som anvender slike HFA-drivmiddelsystemer er beskrevet i forskjellige patentsøknader.

- 5 Mange av disse søknader, hvori HFA-er anvendes som drivmiddel, foreslår tilsetningen av en eller flere hjelpemidler inkludert forbindelser som virker som koløsemidler, overflateaktive midler inkludert fluorinert og ikke-fluorinerte surfaktanter, dispergeringsmidler inkludert alkylpolyetoksylater og stabiliseringsmidler.

10 Koløsemidler som kan anvendes i disse formuleringer inkluderer alkoholer slik som etanol og polyoler slik som propylenglykol.

Medisinske aerosolformuleringer som anvender slike drivmiddelsystemer er beskrevet i, for eksempel, EP 0372777. EP 0372777 krever anvendelsen av HFA 134a som drivmiddel i kombinasjon med både en surfaktant og et hjelpemiddel med høyere polaritet enn drivmidlet.

- 15 For aerosolsuspensjons sammensetninger tilsettes ofte en surfaktant for å forbedre den fysiske stabilitet av suspensjonen. EP 0372777 hevder at tilstedeværelsen av surfaktant hjelper i fremstillingen av stabile, homogene suspensjoner og kan også hjelpe i fremstillingen i stabile løsemiddelformuleringer.

Surfaktanter smører også ventilkomponentene i inhalatoranordningen.

- 20 Anvendelsen av propylenglykol som løsemidler med en høyere polaritet enn drivmidlet i HFA trykksatte dosetilmålte inhalatorformuleringer har blitt nevnt i flere andre patentsøknader, og for eksempel i:

25 EP 504112 vedrørende en farmasøytisk aerosolformulering fri for CFC-er inneholdende et drivmiddel (hydrokarbon, HFA eller en blanding), en eller flere farmasøytiske aktive ingredienser, en ikke-ionisk surfaktant og valgfritt andre konvensjonelle farmasøytiske tilleggsmidler egnet for aerosolformuleringer omfattende løsemidler med en høyere polaritet enn drivmidlet, andre ikke-ioniske surfaktanter som ventilsmøremidler, vegetabiliske oljer, fosforlipider, smaksmaskerende midler.

- 30 DE 4123663 beskriver en medisinsk aerosolsammensetning inneholdende en dispersjon eller suspensjon av en aktiv agent i assosiasjon med en forbindelse med

overflateaktiv eller lipofile egenskaper, heptafluorpropan som drivmiddel og en alkohol slik som etanol og/eller propylenglykol.

Andre søknader foreslår tilsetning av dispergeringsmidler til sammensetningen. U.S. 5,502,076 vedrører sammensetninger anvendt i inhalatoraerosoler omfattende en HFA, leukotrien antagonister og dispergeringsmiddel omfattende 3C-linkede triester, vitamin E acetat, glycerin, t-BuOH, eller transestifisert olje/polyetylen glykol.

EP 384371, beskriver et drivmiddel for en aerosol, omfattende trykkflytende propan og/eller n-butan og/eller isobutan og/eller dimetyl eter og/eller 1,1-difluoretan. Dokumentet beskriver også skumformuleringer (barber- og dusjskum) inneholdende glycerol som additiv.

WO 9801147 viser en sammensetning i form av en løsning for anvendelse i en inhalator. Sammensetningen inneholder Ciklosporin-A, et koløsemiddel og et drivmiddel som består av HFA (eller HFC) 227 og 134a.

Effektiviteten av en aerosolanordning, for eksempel en MDI, er en funksjon av dosen avsatt på det passende sted i lungene. Avsetning er påvirket av forskjellige parametere, av hvilke den viktigste er finpartikkeldosen (FPD) og den aerodynamiske partikkelstørrelse. Faste partikler og/eller dråper i en aerosolformulering kan karakteriseres ved deres massemediane aerodynamiske diameter (MMAD), diameteret rundt hvilken de masseaerodynamiske diametre er likt fordelt.

FPD gir et direkte mål på massen av partikler innen et spesifikt størrelsesområde, og er nært knyttet til effektiviteten av produktet.

Partikkelavsetning i lungene avhenger hovedsakelig av tre fysiske mekanismer: (1) sammenpressing, en funksjon av partikkeltreghet; (2) sedimentering grunnet gravitet; og (3) diffusjon som et resultat av Brownian bevegelse av fine, submikrometer (< 1 μm) partikler. Massen av partiklene bestemmer hvilke av de tre hovedmekanismer som dominerer.

Den effektive aerodynamiske diameter er en funksjon av størrelsen, formen og tettheten av partiklene, og vil påvirke størrelsen av kreftene som virker på dem. For eksempel, mens treghet og gravitasjonseffekter øker med økende partikkelstørrelse og partikkeltetthet, reduseres forskyvninger produsert ved diffusjon. I praksis, spiller diffusjon liten rolle i forskyvning fra farmasøytiske aerosoler. Sammenpres-

sing og sedimentering kan fastsettes fra en måling av massemedian aerodynamisk diameter (MMAD) som bestemmer forskyvningen over strømningslinjer under påvirkning av treghet og gravitet, henholdsvis.

5 Aerosolpartikler av ekvivalent MMAD og GSD (Geometrisk standard deviasjon) har lik avsetning i lungene uavhengig av deres sammensetning. GSD er et mål på variasjonen av den aerodynamiske partikkeldiameter.

10 For inhaleringsterapi er det foretrukket for aerosoler i hvilke partiklene for inhalering har en diameter på omtrent 0,8 til 5 μm . Partikler som er større enn 5 μm i diameter avsettes primært ved treghetsammenpressing i orofarynks, partikler på 0,5 til 5 μm i diameter, influert hovedsakelig ved gravitasjon, er ideelle for avsetning i de ledende luftveier, og partikler på 0,5 til 3 μm i diameter er ønskelig for aerosollevering til lungeperiferi. Partikler mindre enn 0,5 μm kan bli utåndet.

15 Ønskelige partikler er generelt betraktet å være de med aerodynamiske diametre mindre enn 5 μm . Disse partikler, spesielt de med et diameter på omtrent 3 μm er effektivt avsatt i den lavere respiratoriske kanal ved sedimentering.

Ved siden av terapeutiske formål, er størrelsen av aerosolpartikler viktig med hensyn til bieffekter av medisinene. For eksempel er det velkjent av orofarynks avsetning av aerosolformuleringer av steroider kan resultere i bieffekter slik som kondidose av munn og hals.

20 På den andre side kan en høyere systemisk eksponering for aerosolpartiklene grunnet dyp lungepenetrering øke de uønskede systemiske effekter av legemidlene. For eksempel kan den systemiske eksponering for steroider produsere bieffekter på benmetabolisme og vekst.

25 Det har blitt rapportert at partikkelstørrelseskarakteristikkene av HFA aerosolformuleringer av tidligere teknikk ofte er meget forskjellige fra produktene som skal erstattes.

HFA substitutter kan ikke være farmasøytiske eller kliniske ekvivalenter, og justeringer av dose og regime kan være nødvendig noe som gir problemer for lege, farmasøyt og pasient.

Et alternativ er den jevne overgang fra de gamle til de nye formuleringer som krever den samme avsetning av legemidlet i lungene. For ethvert produkt, kan dette forstyrres av mengden av legemidlet og dets partikkelstørrelsesfordeling i aerosolskyen. Tilsvarende CRC og HFA formuleringer med suspensjonsteknologi er forutsigbare fordi partikkelstørrelsen av aerosolskyen domineres av partikkelstørrelse og det suspenderte legemiddel, definert ved malings- eller presipiteringsprosessen.

Derimot, når løsningsformuleringer er uunngåelige, som de ofte er, er det volumetriske bidrag av suspenderte partikler fraværende, og mye finere skyer, hovedsakelig definert ved konsentrasjonen av legemidlet i løsningen, generert. Under disse omstendigheter, er et koløsemiddel, slik som alkohol, ofte tilsatt for å forsikre tilfredsstillende løselighet. De fine skyer fra slike formuleringer gir mer ekstensiv avsetning i lungeperiferien enn deres CFC motparter.

EP 0553298 beskriver en aerosolformulering omfattende: en terapeutisk effektiv mengde av beklometason 17,21 dipropionat (BDP); et drivmiddel omfattende en hydrofluorkarbon valgt fra gruppen bestående av HFA 134a, HFA 227, og en blanding derav, og etanol i en effektiv mengde for å løse beklometasonet 17,21 dipropionat i drivmidlet. Formuleringen er videre karakterisert ved at hovedsakelig alt av beklometason 17,21 dipropionatet er løst i formuleringen og at formuleringen ikke inneholder mer enn 0,0005 vekt% av enhver surfaktant.

Det har blitt rapportert i litteraturen at disse nye formuleringer av beklometason dipropionat (BDP) som en løsning i HFA 134a leverer en partikkelstørrelsesfordeling med en MMAD på 1,1 μm . Dette betyr at den perifere pulmonale avsetning av meget små partikler øker, og submikroniske partikler kan lett bli direkte absorbert fra alveoli inn i blodstrømmen. Hastigheten og utbredelsen av systemisk absorpsjon er betydelig øket, og som en konsekvens kan uønskede effekter, for eksempel visse bieffekter, økes. En relativt stor andel av dosen utåndes. Implikasjonen av dette for klinisk effektivitet og toksiske effekter er stor. De oppstår fordi prinsippene for formulering anvendende HFA-er kan modifisere den fysiske form av den respirerte sky.

Det har nå overraskende blitt funnet at i løsningsformuleringer av foreliggende søknad omfattende et aktivt materiale, et drivmiddel inneholdende et hydrofluoralkan (HFA), et koløsemiddel og valgfritt en lavt flyktig forbindelse, tillater anvendelsen av en blanding av HFA 134a og HFA 227 moduleringen av MMAD-et av aerosolpar-

tiklene ved påvirkningen av inhalatoren til en verdi som er egnet for den pulomenale administrasjon.

Blandinger av hydrofluoralkener har tidligere blitt anvendt i suspensjonsbaserte pMDI sammensetninger for å variere tettheten av den kontinuerlige fase for å tilsvare tettheten av det suspenderte legemiddel, og maksimalisere den fysiske stabilitet av pMDI suspensjonen.

Williams R.O. et al. i Drug Dev. Ind. Pharm. 24(8), 763-770, 1998 undersøkte innflytelsen av drivmiddelsammensetning på karakteristikene av suspensjonaerosolsammensetningen. Resultatene viste at tettheten av drivmiddelblandingen nærmet seg tettheten av de suspenderte legemiddelpartiklene, formuleringen ble mer fysisk stabil.

Analogt, beskriver WO93/11747 at i suspensjonaerosolsammensetninger kan tettheten av drivmidlet forandres ved å anvende HFA 134a og HFA 227 blandinger for å bringe den til omtrentlig den samme verdi av tettheten til den aktive ingrediens, som derved minimerer sedimenteringen av legemiddelpartiklene.

Derved søker aerosolsammensetningene, anvendende de nye drivmiddelsystemene beskrevet i kjent teknikk, å overvinne problemene med fysisk stabilitet av formuleringene.

Det har overraskende blitt funnet at i løsningssammensetninger, ved å anvende en blanding av HFA 134a og HFA 227 og valgfritt en lav flyktig komponent, kan MMAD av aerosolpartiklene ved aktivering av inhalatoren moduleres, og derved kan sammensetningene formuleres slik at den aerodynamiske partikkelstørrelsekaraktistikene optimaliseres.

Fordelaktig har den lavt flyktige komponent et damptrykk ved 25°C ikke høyere enn 0,1 kPa, fortrinnsvis ikke mer enn 0,05 kPa.

Det lave damptrykk av den lavt flyktige komponent skal være i kontrast med det av koløsemidlet som fortrinnsvis har et damptrykk ved 25°C ikke mindre enn 3 kPa, mer fordelaktig ikke mer enn 5 kPa.

Koløsemidlet har fordelaktig en høyere polaritet enn det av drivmidlet, og koløsemidlet anvendes for å øke løseligheten av det aktive materialet i drivmidlet.

Fordelaktig er koløsemidlet en alkohol. Koløsemidlet er fortrinnsvis etanol. Koløsemidlet kan inkludere et eller flere materialer.

Den lavt flyktige komponent kan være et enkelt materiale eller en blanding av to eller flere materialer.

- 5 I generelle betegnelser kan den lavt flyktige komponent være enhver forbindelse, sikker og kompatibel med drivmiddelsystemet av oppfinnelsen, i stand til å influere enten størrelsen eller tettheten av aerosolpartikkelen for å påvirke MMAD.

Det er funnet at glycoler er spesielt egnet for anvendelse som den lavt flyktige komponent, spesielt propylenglykol, polyetylenglykol og glycerol.

- 10 Andre spesielt egnede materialer er tenkt å inkludere andre alkoholer og glycoler, for eksempel alkanoler slik som dekanol (decyl alkohol), sukkeralkohol inkludert sorbitol, manitol, laktitol og maltitol, glycofural (tetrahydro-furfurylalkohol) og dipropylenglycol.

- 15 Den lavt flyktige komponent kan inkludere estere, for eksempel ascorbylparmitat og tokoferol. Blant esterene er isopropylmyristat spesielt foretrukket.

- 20 Det er også forutsett at forskjellige andre materialer kan være egnet for anvendelse som den lavt flyktige komponent; inkludert vegetabiliske oljer, organiske syrer for eksempel mettet karboksylsyrer inkludert laurylsyre, myristikksyre og stearinsyre; umettede karboksylsyrer inkludert sorbinsyre, og spesielt oleinsyre, som tidligere har blitt anvendt i aerosolformuleringer for å forbedre den fysiske stabilitet av le-
- 25 gemiddelsuspensjoner, som et dispergeringsmiddel anvendbart i å holde suspenderte partikler fra agglomerering; sakkarin, arkorbinsyre, syklaminsyre, aminosyrer eller aspartam; alkaner for eksempel dodekan og oktadekan; terpener for eksempel mentol, eukalyptol, limonene; sukre for eksempel laktose, glukose, sukrose; polysakkarider for eksempel etylcellulose, dekstran; antioksidanter for eksempel butylert hydroksytoluen, butylert hydroksyanisol; polymere materialer for eksempel polyvinyl alkohol, polyvinyl acetat, polyvinyl pyrrollidon; aminer for eksempel etanolamin, dietanolamin, trietanolamin; steroider for eksempel kolesterol, kolesterol-
- estere.

- 30 Mengden av lavt flyktig komponent i sammensetningen avhenger i noen utstrekning på dens tetthet og mengden av aktivt materiale og koløsemiddel i sammensetning-

en. Fordelaktig inkluderer sammensetningen ikke mer enn 20 vekt% av den lavt flyktige komponent. Fortrinnsvis inkluderer sammensetningen ikke mer enn 10 vekt% av den lavt flyktige komponent.

5 Ved aktivering av inhalatoren, fordampes drivmidlet og etanol, men på grunn av det lave damptrykk av den lavt flyktige komponent, vil denne komponent vanligvis ikke fordampe.

Det er tenkt at det er fordelaktig for sammensetningen å inneholde minst 0,2% fortrinnsvis minst 1 vekt% av den lavt flyktige komponent. Sammensetningen kan inneholde mellom 1% og 2 vekt%.

10 Ifølge foreliggende oppfinnelse, som det kan noteres fra resultatene rapportert i tabellene, er påvirkningen på MMAD av partiklene korrelert til forholdet av de to HFA komponenter (samt med mengden og tettheten av den lavt flyktige komponent).

15 MMAD kan moduleres ved å forandre forholdet mellom HFA 134a og HFA 227; nevnte forhold kan variere fra 10:90 til 90:10.

Fra dataene rapportert i tabell 1, er det klart at MMAD økes ved å redusere andelen av HFA 227 i blandingen.

20 Mest fordelaktig er sammensetningen slik at, ved aktivering av aerosolinhalatoren i anvendelse, er MMAD av aerosolpartiklene ikke mindre enn 2 μm . For noen aktive materialer er MMAD fortrinnsvis ikke mindre enn 2,5 μm , og for noen få formuleringer vil den foretrukne MMAD være større enn 3 μm eller til og med større enn 4 μm .

25 I noen tilfeller kan en liten mengde vann tilsettes til sammensetningen for å øke løsnings av det aktive materiale og/eller den lavt flyktige komponent i koløsemiddel.

30 Det aktive materialet er valgt fra en beta-2-agonist, et kortikosteroid eller et antikolinergisk middel og blandinger derav. Aktive materialer vanligvis administrert på denne måte inkluderer β_2 agonister, for eksempel salbutamol og dets salter, steroider for eksempel beklometason dipropionat eller antikolinergister for eksempel ipratropium bromid og kombinasjoner derav.

Som indikert over, ved aktivering av inhalatoren, har aerosolpartiklene fordelaktig en MMAD på ikke mindre enn 2 μm , for mange formuleringer mer fordelaktig ikke mindre enn 2,5 μm .

5 Det er også blitt funnet, og dette er et videre formål med oppfinnelsen, at det er mulig å øke "finpartikkeldosen" eller FPD av den aktive ingrediens i sammensetningene av oppfinnelsen, uten å påvirke MMAD, ved å senke det tilmålende volumkammer av den dosetilmåle inhalator, (som derved øker rommet over det kalt "sump") og/eller å forandre forholdet mellom det tilmålende kammer og rommet over ved å øke sumpen. Spesielt, ved å redusere det tilmålende volumkammer fra 10 50 μl til 25 μl ved konstant sumpvolum, er det mulig å øke finpartikkel levering opp- til 40%.

Dette resultat kunne bare oppnås med løsnings sammensetninger i hvilke MMAD av partiklene er høyere enn 2 μm , og det er spesielt overraskende fordi det er kjent fra Williams R. O. Et al. i Pharmaceutical Research 14(4), 438-443, 1997 at i sus- 15 pensjoner basert pMDI inneholdende HFA 134a ble den aerodynamiske partikkel- størrelsesfordeling ikke påvirket ettersom det tilmålende volumkammer av ventilen ble økt.

Løsningsformuleringene med MMAD > 2 kan oppnås ved å anvende et tilmålende kammer < 40 μl , fortrinnsvis 25 μl : finpartikkel leveringen (trinn 3 til filter; < 4,7 μm) 20 bestemt gjennom en Andersen Cascade Impactor økes med minst 10% sammenlig- net med den samme formuleringspakke med en ventil med et tilmålende kammer på minst 50 μl og den samme sump, som det vil bli vist heretter.

Anvendelse av et redusert tilmålende volumkammer (for eksempel omkring 40 μl eller lavere for en konvensjonell inhalator), oppnås fordelaktige resultater selv med 25 aerosolsammensetninger hvori drivmidlet består enten i HFA 227 eller i HFA 134a alene.

Utførelser av oppfinnelsen vil nå bli beskrevet ved hjelp av eksempel.

Aerosolsammensetningene av oppfinnelsen beskrevet under ble fremstilt ved de 30 følgende fremgangsmåter. De nødvendige komponenter av en sammensetning ble tilsatt i en beholder i følgende rekkefølge: legemiddel, ikke-flyktig additiv, absolutt etanol. Etter krymping av ventilen på beholderen, ble drivmidlet tilsatt gjennom

ventilen. Vektøkningen av beholderen etter at hver komponent ble tilsatt ble registrert for å tillate beregning av prosenten i vekt, av hver komponent i formuleringen.

Den aerodynamiske partikkelstørrelsesfordeling av hver formulering ble karakterisert anvendende en Multistage Cascade Impactor ifølge fremgangsmåten beskrevet i europeisk farmakopea 2. utgave, 1995, del V.5.9.1, sidene 15-17. I dette spesi-
 5 fikke tilfelle ble en Andersen Cascade Impactor (ACI) anvendt. Resultatene representert ble oppnådd fra ti kumulative aktiveringer av en formulering. Avsetning av legemidlet i hver ACI-plate ble bestemt ved høytrykksvæske kromatografi. Masse-
 medianen aerodynamisk diameter (MMAD) og geometrisk standard deviasjon (GSD)
 10 ble beregnet fra plotter av de kumulative prosentdeler undermål av legemiddel samlet på hver ACI-plate (probit skala), mot den øvre "cut off" diameter for hver respektive ACI-plate (log10 skala). Finpartikkeldosen av hver formulering ble bestemt fra massen av legemidlet samlet på trinnene 3 gjennom filter (<4,7 µm) delt på antallet aktiveringer per eksperiment.

15 Tabell 1 viser MMAD karakteristikker av aerosolformuleringer inneholdende beklometason dipropionat (BDP) (aktivt materiale), glycerol som lavt flyktig komponent og forskjellige blandinger av HFA 134a og HFA 227. Som det kan ses, er MMAD hovedsakelig påvirket av forholdet av de fluorkarboner, mens FPD er hovedsakelig uberørt.

20 Tilstedeværelsen av den lavt flyktige komponent bidrar til moduleringen av MMAD: dets prosentinnhold (v/v) kan riktig tilpasses for å oppnå den ønskede MMAD.

Tabell 2 viser effektene av ventilkammer- (også kjent som tilmålingskammer) volumer ved konstant sumpvolum på genereringen av aerosolskyer.

25 Spesielt, viser dataene vist i tabell 2 at FPD øker med reduserende ventilvolumkammer, og at FPD kan økes ved mer enn 40% ved å redusere volumet av et ventiltilmålingskammer. MMAD eller GSD blir ikke motsatt påvirket ved å forandre volumet av det ventiltilmålende kammer.

Derfor, utgjør sammensetningene av oppfinnelsen bestående av aerosol legemiddelløsning i blanding med 134a og 227 HFA drivmidler, et koløsemiddel og valgfritt
 30 en lavt flyktig komponent, tilsatt i en aerosolinhalator med et volumkammer varierende fra 25 til 50 µl, et leveringssystem som tillater forbedring av leveringskarakteristikkene av legemiddel til lungene ved å modulere den aerodynamiske partikkel-

størrelse og størrelsesfordeling slik at mønsteret av avsetning gir den ønskede kliniske effekt.

For å forebygge mulige kjemiske stabilitetsproblemer av aktive ingredienser i løsning i HFA drivmidler har dosetilmålte inhalatorer deler eller alle deres interne metalliske overflater bestående av rustfritt stål, kan anodisert aluminium eller trukket med et inert organisk belegg benyttes.

Tabell 1

Effekt av HFA 134a/HFA 227 blandinger ved MMAD av pMDI
løsningsformulering

10 BPD 250 µg/skudd
Etanol 15% (v/v)
Glycerol 1,3% (v/v)
HFA til 12 ml
Aktuator = 0,30 mm

HFA 227/ HFA 134a	MMAD (µm)	FPD (%)	FPD _{3<4,7µm} * (µg)
100:0	4,2, 3,9, 3,8	20, 20, 24	47, 45, 50
75:25	3,7, 3,7	25, 25	56, 57
50:50	3,4, 3,7	25, 25	56, 56
25:75	3,3, 3,2	27, 28	60, 62
0:100	2,8, 2,8	27, 27	58, 59

15 * resultater normalisert for 250 nominal dose

Tabell 2

Effekter av ventilvolumkammer på FPD av pMDI-er inneholdende HFA 134a og HFA 227 løsningsformuleringer

BDP 50 µg/skudd
 5 Etanol 13% (v/v)
 Glycerol 1,3% (v/v)
 HFA til 12 ml

Volum- kammer (µl)	Drivmiddel	FPD<4,7µm (µg)	MMAD (µm)	GSD	Tilmålt dose (µg)
Aktuatoråpning 0,30 mm					
25	HFA 134a	19,2	2,6	2,0	57
50		13,9	2,8	2,1	49
100		11,7	2,7	2,2	51
25	HFA 227	16,4	3,6	2,1	58
50		13,1	3,5	2,2	51
100		12,6	3,5	2,2	49
Aktuatoråpning 0,25 mm					
25	HFA 134a	26,0	2,8	1,9	55

P a t e n t k r a v

1. Sammensetning i form av en løsning for anvendelse i en trykksatt måledosert inhalator, sammensetningen bestående av aktivt materiale valgt fra en beta-2-agonist, et kortikosteroid eller et antikolinergisk middel og blandinger derav; et drivmiddel omfattende hydrofluoralkanene (HFA'er) HFA 227 og HFA 134a, et koløsemiddel, og valgfritt en lavtflyktig komponent, hvori drivmidlet består av en blanding av HFA 227 og HFA 134a i et område fra 10:90 til 90:10.
2. Sammensetning ifølge krav 1 inneholdende en lavtflyktig komponent med et damptrykk ved 25°C lavere enn 0,1 kPA.
3. Sammensetning ifølge ethvert foregående krav, hvori sammensetningen inkluderer minst 0.2% og ikke mer enn 20 vekt% av den lavtflyktige komponent.
4. Sammensetning ifølge ethvert foregående krav, hvori den lavtflyktige komponenten inkluderer en glykol, oleinsyre eller isopropylmyristat.
5. Sammensetning ifølge ethvert foregående krav, hvori koløsemidlet er en alkohol.
6. Aerosolinhalator inneholdende en løsnings sammensetning omfattende et aktivt materiale valgt fra en beta-2-agonist, et kortikosteroid eller et antikolinergisk middel og blandinger derav; et drivmiddel omfattende hydrofluoralkanene (HFA'er) HFA 227 og HFA 134a, et koløsemiddel, og valgfritt en lavtflyktig komponent, hvori drivmidlet består av en blanding av HFA 227 og HFA 134a i et område fra 10:90 til 90:10.
7. Aerosolinhalator ifølge krav 6, med et volumkammer varierende fra 25 til 50 µl.