



(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

PATENTSCHRIFT

(19) **DD** (11) **241 422 A5**

4(51) **C 09 K 3/30**
A 01 N 25/06

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	AP C 09 K / 286 139 8	(22)	13.01.86	(44)	10.12.86
(31)	8501015	(32)	16.01.85	(33)	GB

(71)	siehe (73)
(72)	Jinks, Philip A., GB; Bell, Alexander, GB; Fischer, Franz X., AU
(73)	Riker Laboratories, Inc., Northridge, California, 19901 Nordhoff Street, US

(54) **Aerosolzubereitung mit Fluorchlorkohlenwasserstoffen als Treibmittel**

(57) Eine vollständige Lösung vieler Wirkstoffe, wie Pestizide und Arzneimittel, in Fluorchlorkohlenwasserstoff-Treibmitteln für Aerosole wird erreicht durch das Vorhandensein von Glycerinphosphatiden, insbesondere Phosphatidylcholin.

1Ao-60 025

Riker Laboratories, Inc.

Titel der Erfindung:

Aerosolzubereitung mit Fluorchlorkohlenwasserstoffen
als Treibmittel

Anwendungsgebiet der Erfindung:

Die Erfindung betrifft Aerosolzubereitungen und insbesondere wirkstoffhaltige Aerosolzubereitungen mit Fluorchlorkohlenwasserstoff als Treibmittel zur topischen medizinischen Anwendung oder zur endopulmonalen oder nasalen Inhalation sowie für Pesticide.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen:

Aerosolzubereitungen enthalten im allgemeinen ein Gemisch aus Fluorchlorkohlenwasserstoffen, z.B. Trichlormonofluormethan (Treibmittel 11), Dichlortetrafluorethan (Treibmittel 114) und Dichlordifluormethan (Treibmittel 12). Der Wirkstoff ist entweder als Lösung in der Aerosolzubereitung oder als Dispersion feiner Teilchen vorhanden. Zur endopulmonalen oder nasalen Inhalation sind Teilchen überwiegend im Größenbereich von 2 bis 5 μ m erforderlich.

Es gibt sehr wenig Wirkstoffe, die in Fluorchlorkohlenwasserstoff-Aerosoltreibmitteln allein löslich sind. Im allgemeinen ist es notwendig, ein polares Co-Lösungsmittel, wie Ethanol, zu verwenden, um eine Lösung bzw. Solubilisierung des Wirkstoffes zu erreichen. Die erhaltenen Lösungen kön-

- 2 -

nen jedoch chemisch instabil sein aufgrund einer Reaktion zwischen dem Co-Lösungsmittel und dem Wirkstoff oder dem Co-Lösungsmittel und dem Treibmittelsystem.

Darüber hinaus kann, wenn große Anteile an Co-Lösungsmittel, z.B. Ethanol, erforderlich sind, um eine Lösung des Wirkstoffes zu erreichen, die Tropfengröße des erhaltenen Sprays zu groß sein für bestimmte Anwendungen, insbesondere für die endopulmonale Inhalationstherapie.

Eine Suspension des Wirkstoffes in Aerosoltreibmitteln wird erreicht durch Pulverisieren bzw. Zerkleinern des Wirkstoffes auf den gewünschten Teilchengrößebereich und anschließendes Suspendieren der Teilchen in Treibmitteln mit Hilfe eines grenzflächenaktiven Mittels. Die Nachteile dieser Technik liegen darin, daß Wirkstoffteilchen agglomerieren, in der Größe zunehmen oder an der Oberfläche des Behälters, in dem die Zubereitungen vor dem Dispergieren gelagert werden, adsorbiert werden können. Ferner ist es erforderlich, das Produkt vor der Anwendung zu bewegen bzw. zu schütteln, um die Dispersion der Zubereitung und Gleichmäßigkeit der Dosierung sicherzustellen.

Ziel der Erfindung:

Ziel der Erfindung ist ein alternatives Verfahren zum Einbau von Wirkstoffen in Fluorchlorkohlenwasserstoff-Treibmittel für Aerosole.

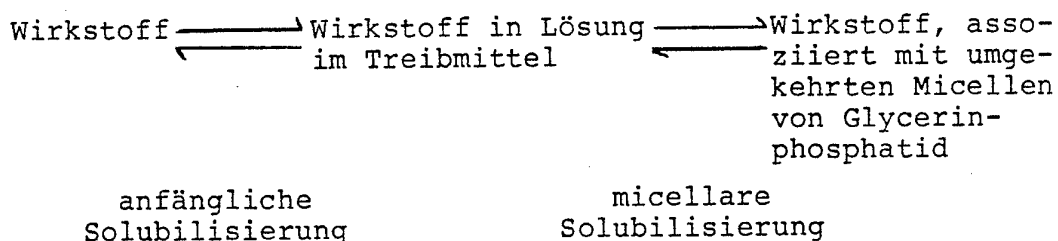
Darlegung des Wesens der Erfindung:

Die Erfindung betrifft daher eine Aerosolzubereitung, umfassend ein oder mehrere Fluorchlorkohlenwasserstoff-Treibmittel für Aerosole, ein Glycerinphosphatid und einen Wirkstoff, wobei der Wirkstoff in dem Gemisch gelöst ist.

Das Glycerinphosphatid kann irgendeine der folgenden Verbindungen sein: Phosphatidylcholin (Lecithin), Phosphatidylethanolamin (Cephalin), Phosphatidylinositol, Phosphatidylserin, Diphosphatidylglycerin oder Phosphatidsäure.

Überraschenderweise hat es sich gezeigt, daß Glycerinphosphatide zu einer vollständigen Lösung bestimmter Wirkstoffe in Fluorchlorkohlenwasserstoff-Treibmitteln führen. Phosphatidylcholin (Lecithin) wurde angewandt als grenzflächenaktives Mittel in Aerosolzubereitungen, enthaltend suspendierte feste Wirkstoffteilchen. Es wurde jedoch nicht erkannt, daß diese spezielle Verbindung die Löslichkeit bestimmter Wirkstoffe in Fluorchlorkohlenwasserstoff-Treibmitteln so erhöhen kann, daß diese dann in gelöster Form im Treibmittel vorhanden sind.

Es hat sich gezeigt, daß Wirkstoffe, die eine zumindest sehr geringe Löslichkeit in Fluorchlorkohlenwasserstoff-Treibmitteln aufweisen, eine verstärkte Löslichkeit in diesen Treibmitteln in Gegenwart von Glycerinphosphatid besitzen. Es wird angenommen, daß diese verstärkte Löslichkeit darauf beruht, daß der Wirkstoff in echter Lösung sich assoziiert mit umgekehrten Micellen (reverse micelles) des Glycerinphosphatids, wodurch es möglich wird, daß weiterer Wirkstoff sich in dem Treibmittel löst. So wird angenommen, daß der Lösungsprozeß entsprechend dem folgenden Schema abläuft:



Während die erfindungsgemäßen Mittel für das Auge den Anschein echter Lösungen haben, da keine disperse Phase sichtbar ist, sind es korrekter micellare Lösungen.

Die erfindungsgemäßen Zubereitungen können hergestellt werden durch Bildung eines Konzentrats von Glycerinphosphatid mit einem Wirkstoff und Treibmittel 11. Das Konzentrat kann durch einfaches Vermischen unter Bewegen (Rühren und/oder Schütteln) und gegebenenfalls unter Wärmen (beispielsweise auf 50°C), bis eine vollständige Lösung des Wirkstoffes eingetreten ist, hergestellt werden. Das Konzentrat kann dann mit dem Rest der Treibmittelzubereitung, z.B. mit den Treibmitteln 12 und 114, vermischt werden.

Phosphatidylcholin ist das geeignetste Glycerinphosphatid zur Anwendung im Hinblick auf seine geringe Toxizität und hohe Wirksamkeit bei dem Lösen des Wirkstoffs. Phosphatidylcholin, das aus Sojabohnenlecithin gewonnen und gereinigt wird, ist leicht kommerziell zugänglich und geeignete Produkte sind u.a. Epikuron 200 (Lucas-Meyer) und Lipoid S100 (Lipoid KG). Beide Produkte besitzen einen Phosphatidylcholingehalt von mehr als 95 %.

Es hat sich gezeigt, daß bestimmte Wirkstoffe, die in Fluorchlorkohlenwasserstoff-Treibmitteln allein praktisch unlöslich sind, in dem System Treibmittel/Glycerinphosphatid löslich gemacht werden können durch Zusatz einer kleinen Menge eines Co-Lösungsmittels, wie Ethanol.

Es wird angenommen, daß das Co-Lösungsmittel die anfängliche Lösungsstufe bei dem Lösungsprozeß verstärkt. Bestimmte kommerziell erhältliche Formen von Lecithin enthalten neben dem Phosphatidylcholin als Verunreinigung Ethanol. Bei derartigen Verbindungen, z.B. Lipoid S45, kann das Ethanol ebenfalls die Löslichkeit des Wirkstoffs erhöhen.

Geeignete Wirkstoffe, die erfindungsgemäß angewandt werden können, umfassen solche Verbindungen, die zumindest eine sehr geringe Löslichkeit in Fluorchlorkohlenwasserstoff-Treibmitteln besitzt. Im allgemeinen liegt der Wirkstoff in Form eines Esters, einer Base oder eines freien Alkohols vor. Stark polare ionische Salze von Wirkstoffen sind weniger geeignet, da es unter Umständen nicht möglich ist, den Wirkstoff in ausreichender Menge in Lösung zu bringen, selbst in Gegenwart einer kleinen Menge eines Co-Lösungsmittels.

Beispielhafte Wirkstoffe umfassen Pesticide sowie Arzneimittel, wie Steroide, z.B. Beclomethason-dipropionat, Betamethason-dipropionat, -acetat, -valerat und freien Alkohol. Andere Arzneimittel sind u.a. Salbutamol-base, Atropin-base, Prednisolon, Formoterol-base, -hydrochlorid, -fumarat und -hemisulfat.

Weitere geeignete Wirkstoffe für die erfindungsgemäßen Zubereitungen sind:

Anorectica:	z.B. Benzphetamin-hydrochlorid Chlorphentermin-hydrochlorid
Anti-depressiva:	z.B. Amitriptylin-hydrochlorid Imipramin-hydrochlorid
Anti-hypertensiva:	z.B. Clonidin-hydrochlorid
Anti-neoplastica:	z.B. Actinomycin C
Anti-chlolinergica:	Atropin-base
Dopaminergica:	z.B. Bromcriptin-mesylat
Narcotica/Analgetica:	z.B. Buprenorphin-hydrochlorid
β -adrenerge Blocker:	z.B. Propranolol-hydrochlorid
Corticosteroide:	z.B. Lacicortone, Hydrocortison, Fluocinolon-acetonid, Triamcinolon-acetonid
Prostaglandine:	z.B. Dinoprost-trometamol

Sympathomimetica:	z.B. Xylometazolin-hydrochlorid
Tranquilizer:	z.B. Diazepam, Lorazepam
Vitamine:	z.B. Folsäure, Nicotinamid
Bronchodilatoren:	z.B. Clenbuterol-hydrochlorid Bitolterol-mesylat
Sexualhormone:	z.B. Ethinylöstradiol, Levonorgestrel.

Das Verhältnis Wirkstoff zu Glycerinphosphatid zu Co-Lösungsmittel (soweit erforderlich) zu Fluorchlorkohlenwasserstoff-Treibmittel hängt von zahlreichen Kriterien ab:

1. Erforderliche Konzentration an Wirkstoff in der fertigen Zubereitung.
2. Löslichkeit des Glycerinphosphatids in dem speziellen Gemisch von Fluorchlorkohlenwasserstoff-Treibmitteln.
3. Erforderliche Tropfengröße und Verdampfungseigenschaften des ausgestoßenen Sprays. Für Inhalationszwecke sind die optimalen Gehalte an Glycerinphosphatid und Treibmittel 11 die geringstmöglichen Gehalte, um eine stabile Lösung zu erzielen. Höhere Gehalte dieser Komponenten führen zu einer Zunahme der Tropfengröße des Sprays beim Freisetzen aufgrund einer Verringerung der Flüchtigkeit der Zubereitung.
4. Löslichkeit des Wirkstoffes in den Treibmitteln oder Treibmittel/Co-Lösungsmittel.

Ein weiter Bereich von Treibmitteln kann in den erfindungsgemäßen Zubereitungen verwendet werden, wie z.B.:

Treibmittel 11	Trichlormonofluormethan
Treibmittel 12	Dichlordifluormethan
Treibmittel 13	Monochlortrifluormethan
Treibmittel 21	Dichlormonofluormethan
Treibmittel 22	Monochlordifluormethan
Treibmittel 113	Trichlortrifluorethan
Treibmittel 114	Dichlortetrafluorethan

- 7 -

Treibmittel 115 Monochlorpentafluorethan
Treibmittel 500 Azetrop - 73,8 % Dichlordifluormethan
 und 26,2 % 1,1-Difluorethan.

Außer dem Fluorchlorkohlenwasserstoff-Treibmittel für Aerosole kann die Zubereitung anderer Treibmittel, z.B. DME (Dimethylether), enthalten.

Im allgemeinen können die Mittel, enthaltend Wirkstoff, Glycerinphosphatid und Treibmittel, so hergestellt werden, daß sie die einzelnen Bestandteile in den folgenden allgemeinen Gewichtsverhältnissen enthalten:

Wirkstoff	:	Glycerinphosphatid
1 bis 500	:	100
Glycerinphosphatid	:	Treibmittel
0,01 bis 20	:	100

Für viele Wirkstoffe kann das Gewichtsverhältnis Wirkstoff zu Glycerinphosphatid allgemein im Bereich von 1 bis 30 : 100 liegen und das Gewichtsverhältnis von Glycerinphosphatid zu Treibmittel im Bereich von 0,01 bis 10 : 100. Vorzugsweise liegt das Gewichtsverhältnis von Wirkstoff zu Glycerinphosphatid im Bereich von 2 bis 10 : 100 und das Gewichtsverhältnis von Glycerinphosphatid zu Treibmittel im Bereich von 0,01 bis 3 : 100.

Ausführungsbeispiele:

Die Erfindung wird durch die folgenden Beispiele näher erläutert.

Beispiel 1

Inlösungbringen von Beclomethason-dipropionat

	mg/ml
(a) Beclomethason-dipropionat	1
(b) Epikuron 200	14
(c) Treibmittel 11	270
(d) Treibmittel 12	<u>1080</u>
	1365

Das Mittel wurde hergestellt durch Vermischen der Komponenten (a) bis (c) unter etwa 10 Minuten langem Rühren bei einer Temperatur von 25°C. Anschließend wurde das Konzentrat mit der Komponente (d) bei einer Temperatur vermischt, die der Fülltechnik entsprach, allgemein im Bereich von -60 bis +20°C. Die erhaltene Zubereitung war eine stabile Lösung.

Beispiel 2

Inlösungbringen von Salbutamol-base

	mg/ml
(a) Salbutamol-base	2
(b) Epikuron 200	14
(c) Treibmittel 11	339
(d) Treibmittel 12	<u>1018</u>
	1373

Die Zubereitung wurde wie in Beispiel 1 hergestellt mit der Ausnahme, daß das Inlösungbringen ein 30-minütiges Rühren bei 50°C erforderte. Es entstand eine stabile Lösung.

Beispiel 3

Inlösungbringen von Atropin-base

	mg/ml
(a) Atropin-base	1
(b) Epikuron 200	4
(c) Treibmittel 11	270
(d) Treibmittel 12	<u>1080</u>
	1355

Die Zubereitung wurde wie in Beispiel 1 hergestellt und ergab eine stabile Lösung.

Beispiel 4

Es wurde eine Reihe von stabilen Lösungen hergestellt, die geeignet waren als Konzentrate zur Herstellung von Aerosolzubereitungen. Jedes Konzentrat enthielt die folgenden Bestandteile in den angegebenen Gewichtsverhältnissen Wirkstoff zu Epikuron 200 zu Treibmittel 11 1:14:270. Die angewandten Wirkstoffe waren Prednisolon, Betamethason-acetat, Betamethason-valerat, Betamethason-dipropionat und Betamethason als freier Alkohol.

Beispiel 5

Inlösungbringen von Formoterolverbindungen

Es wurden die folgenden Zubereitungen hergestellt:

	mg/ml
(i) Formoterol-hydrochlorid	0,2000
Ascorbyl-palmitat	0,2000
Epikuron 200	2,7000
Treibmittel 11	341,4125
Treibmittel 12	<u>1024,2375</u>
	1368,7500

- 10 -

	mg/ml
(ii) Formoterol-hydrochlorid	0,2400
Vitamin-E-acetat	2,7000
Epikuron 200	2,7000
Treibmittel 11	339,8400
Treibmittel 12	<u>1019,5200</u>
	1365,0000
(iii) Formoterol-hydrochlorid	0,1800
Lipoid S45 Lecithin	2,7000
Treibmittel 11	202,0680
Treibmittel 12	<u>1145,0520</u>
	1350,0000
(iv) Formoterol-base	0,1600
Lipoid S45 Lecithin	2,7000
Treibmittel 11	202,0710
Treibmittel 12	<u>1145,0690</u>
	1350,0000
(v) Formoterol-hemisulfat	0,1600
Lipoid S45 Lecithin	2,7000
Treibmittel 11	202,0710
Treibmittel 12	<u>1145,0690</u>
	1350,0000
(vi) Formoterol-fumarat	0,2400
Vitamin-E-acetat	2,7000
Epikuron 200	2,7000
Treibmittel 11	339,8400
Treibmittel 12	<u>1019,5200</u>
	1365,0000

- 11 -

	mg/ml
(vii) Formoterol-fumarat	0,2400
Epikuron 200	2,7000
Treibmittel 11	340,5150
Treibmittel 12	<u>1021,5450</u>
	1365,0000

Vitamin-E-acetat und Ascorbyl-palmitat wurden als Antioxidantien zugegeben und verschlechterten die physikalischen Eigenschaften der Lösungen nicht.

Die Zubereitungen wurden hergestellt durch Vermischen des Wirkstoffs, grenzflächenaktiven Mittels, Treibmittels 11 und Antioxidans (soweit vorhanden) unter Rühren bis zu 6 Stunden bei einer Temperatur von 45 bis 50°C. Anschließend wurde die erhaltene Lösung bei einer für die Abfüllmethode geeigneten Temperatur mit Treibmittel 12 vermischt unter Bildung einer Lösung.

Beispiel 6

Es wurde eine Reihe stabiler Lösungen hergestellt, die geeignet waren zur Verwendung als Konzentrate zur Herstellung von Aerosolzubereitungen. Jedes Konzentrat enthielt Wirkstoff Lipoid S100 und Treibmittel 11 in einem Gewichtsverhältnis von 1:7:135. Die Wirkstoffe waren:

Diazepam
Lorazepam
Propranolol-hydrochlorid
Hydrocortison
Fluocinolon-acetonid
Triamcinolon-acetonid.

Es wurden in allen Fällen klare stabile Lösungen erhalten. Wenn entsprechende Zubereitungen unter Weglassung des Lipoid S100 hergestellt wurden, verblieb jeder Wirkstoff in Suspension.

Beispiel 7Verwendung von Co-Lösungsmittel zur Unterstützung
des Inlösungbringens

Es wurde eine Zubereitung hergestellt, bestehend aus Xylo-
metazolin-hydrochlorid, Lipoid S100 und Treibmittel 11 in
einem Gewichtsverhältnis von 1:7:135. Eine entsprechende
Zubereitung wurde hergestellt, bei der das Lipoid S100 weg-
gelassen wurde. Nach 4-stündigem Bewegen und Erhitzen auf
50°C war eine beträchtliche Menge Wirkstoff der beiden Zu-
bereitungen noch in Suspension. Dann wurden 4 Gew.-% Etha-
nol zu beiden Zubereitungen gegeben. Nach 15 Minuten war
die Lipoid S100 enthaltende Zubereitung eine klare Lösung.
Bei der Zubereitung, bei der das Lipoid S100 weggelassen
worden war, war keine sichtbare Änderung eingetreten. Die-
ses Ergebnis zeigt die Wirksamkeit einer kleinen Menge Co-
Lösungsmittel zur Beschleunigung der anfänglichen Lösungs-
stufe bei dem Phospholipid-Lösungsprozeß.

Beispiel 8

Aerosolzubereitungen, enthaltend Diazepam

Die folgenden Zubereitungen wurden hergestellt:

	mg/ml	
(a) Diazepam	20	
Lipoid S100	7	
Treibmittel 11	370,5	30 %
Treibmittel 12	<u>864,5</u>	70 %
	1262,0	
(b) Diazepam	20	
Lipoid S100	7	
Treibmittel 11	264,3	30 %
DME	<u>616,7</u>	70 %
	908,0	

Die Zubereitungen waren physikalisch stabile Lösungen.

Beispiel 9

Verwendung von Treibmitteln 113 und 115
in solubilisierter Zubereitung

Es wurde die folgende Zubereitung hergestellt:

	mg/ml
Lorazepam	1,87
Lipoid S100	13,09
Treibmittel 113	252,59
Treibmittel 115	126,29
Treibmittel 22	<u>884,06</u>
	1277,90

Die Auflösung des Konzentrats, enthaltend Lorazepam, Lipoid S100 und Treibmittel 113, wurde erreicht durch 10 Minuten langes Erwärmen auf 50°C. Treibmittel 115 und Treibmittel 22 wurden dann mit dem Konzentrat zusammengegeben, wobei eine physikalisch stabile Lösung entstand.

Beispiel 10

Verwendung von Treibmittel 500 (Azeotrop)
in solubilisierter Zubereitung

Es wurde die folgende Zubereitung hergestellt:

	mg/ml
Propranolol HCl	3,02
Lipoid S100	21,14
Treibmittel 11	407,65
Treibmittel 500	<u>951,19</u>
	1383,00

Es wurde eine physikalisch stabile Lösung erhalten.

Beispiel 11

Inlösungbringen von Bitolterol-mesylat

Es wurden die folgenden Zubereitungen hergestellt:

	mg/ml	mg/ml
Bitolterol-mesylat	4,00	8,00
Lipoid S100	10,00	20,00
Treibmittel 11	201,30	199,20
Treibmittel 12	<u>1140,70</u>	<u>1128,80</u>
	1356,00	1356,00

Bei den Konzentraten Treibmittel 11/Lecithin/Wirkstoff trat bei Raumtemperatur schnell Lösung ein. Die beiden Lösungszubereitungen waren bei -60°C stabil und erlaubten das kalte Einfüllen bei der Herstellung der unter Druck stehenden Abgabepackungen (Spraydosen).

Beispiel 12

Inlösungbringen von Lacicorton

Es wurden die folgenden Zubereitungen hergestellt:

	(a) mg/ml	(b) mg/ml
Lacicorton	2,00	5,00
Lipoid S100	7,00	14,00
Treibmittel 11	271,20	408,60
Treibmittel 12	<u>1084,80</u>	<u>953,40</u>
	1365,00	1381,00

Bei den Konzentraten Treibmittel 11/Lecithin/Wirkstoff trat bei Raumtemperatur leicht Lösung ein. Die Zubereitung (a) war bei -60°C stabil und die Zubereitung (b) war bei -50°C stabil, was die Anwendung des Kalteinfüllverfahrens bei der Herstellung der Spraydosen erlaubte.

Beispiel 13

Verwendung von Glycerinphosphatiden

Es wurden die folgenden Zubereitungen hergestellt:

	Gew.-Teile
Beclomethason-dipropionat	1
Phosphatidyl-serin	14
Treibmittel 11	270
Beclomethason-dipropionat	1
Phosphatidyl-ethanolamin	14
Treibmittel 11	270
Salbutamol-base	1
Phosphatidyl-serin	14
Treibmittel 11	270
Salbutamol-base	1
Phosphatidyl-ethanolamin	14
Treibmittel 11	270

Die Zubereitungen waren jeweils stabile klare Lösungen, die geeignet waren zur Verwendung als Konzentrat bei der Herstellung von Aerosolzubereitungen.

1Ao-60 025
Riker Laboratories, Inc.

16

Erfindungsanspruch

1. Aerosolzubereitung, umfassend ein oder mehrere Fluorchlorkohlenwasserstoff-Treibmittel sowie einen Wirkstoff, g e k e n n z e i c h n e t dadurch, daß sie zusätzlich Glycerinphosphatid enthält.
2. Zubereitung nach Punkt 1, g e k e n n z e i c h n e t dadurch, daß das Glycerinphosphatid ausgewählt ist aus Phosphatidylcholin, Phosphatidylethanolamin, Phosphatidylinositol, Phosphatidylserin, Diphosphatidylglycerin, Phosphatidsäure und deren Gemischen.
3. Zubereitung nach Punkt 2, g e k e n n z e i c h n e t dadurch, daß das Glycerinphosphatid Phosphatidylcholin ist.
4. Zubereitung nach einem der Punkte 1 bis 3, g e k e n n z e i c h n e t dadurch, daß das Glycerinphosphatid gereinigt ist.
5. Zubereitung nach einem der Punkte 1 bis 4, g e k e n n z e i c h n e t dadurch, daß sie Trichlormonofluormethan, Glycerinphosphatid und einen Wirkstoff enthält.
6. Zubereitung nach einem der vorangehenden Punkte, g e k e n n z e i c h n e t dadurch, daß das Verhältnis von Glycerinphosphatid zu Trichlormonofluormethan 0,01 bis 20:100 ist.
7. Zubereitung nach einem der vorangehenden Punkte, g e k e n n z e i c h n e t dadurch, daß das Verhältnis von Glycerinphosphatid zu Trichlormonofluormethan 0,01 bis 10:100 ist.

8. Zubereitung nach einem der vorangehenden Punkte, gekennzeichnet dadurch, daß das Verhältnis von Glycerinphosphatid zu Trichlormonofluormethan 0,01 bis 3:100 ist.

9. Zubereitung nach einem der vorangehenden Punkte, gekennzeichnet dadurch, daß sie ein oder mehrere Treibmittel, ausgewählt aus Trichlormonofluormethan, Dichlordifluormethan, Monochlortrifluormethan, Dichlormonofluormethan, Monochlordifluormethan, Trichlortrifluorethan, Dichlortetrafluorethan, Monochlorpentafluorethan und ein Azetrop aus 73,8 % Dichlordiefluormethan und 26,2 % 1,1-Difluorethan, enthält.

10. Zubereitung nach einem der vorangehenden Punkte, gekennzeichnet dadurch, daß das Verhältnis von Wirkstoff zu Glycerinphosphatid 1 bis 500:100 ist.

11. Zubereitung nach einem der vorangehenden Punkte, gekennzeichnet dadurch, daß das Verhältnis von Wirkstoff zu Glycerinphosphatid 1 bis 30:100 ist.

12. Zubereitung nach einem der vorangehenden Punkte, gekennzeichnet dadurch, daß das Verhältnis von Wirkstoff zu Glycerinphosphatid 2 bis 10:100 ist.

13. Zubereitung nach einem der vorangehenden Punkte, gekennzeichnet dadurch, daß sie zusätzlich eine kleine Menge eines Co-Lösungsmittels zur Erleichterung des Inlösungbringens enthält.

14. Zubereitung nach einem der vorangehenden Punkte, gekennzeichnet dadurch, daß der Wirkstoff ausgewählt ist aus Beclomethason-dipropionat, Betamethason-dipropionat, -acetat, -valerat und der freien Base davon, Salbutamol-base, Atropin-base und Prednisolon.

15. Zubereitung nach einem der Punkte 1 bis 13, g e - k e n n z e i c h n e t dadurch, daß der Wirkstoff ausgewählt ist aus Formoterol-base, -hydrochlorid, -hemisulfat und -fumarat.

16. Zubereitung nach einem der Punkte 1 bis 13, g e - k e n n z e i c h n e t dadurch, daß der Wirkstoff ausgewählt ist aus Diazepam, Lorazepam, Propranolol-hydrochlorid, Hydrocortison, Fluocinolon-acetonid, Triamcinolon-acetonid, Xylometazolin-hydrochlorid, Bitolterol-mesylat und Lacicorton.

17. Zubereitung nach einem der vorangehenden Punkte, g e k e n n z e i c h n e t dadurch, daß sie in einer unter Druck stehenden Spraydose enthalten ist.

18. Verfahren zum Inlösungbringen eines schwerlöslichen Wirkstoffes in einem Fluorchlorkohlenwasserstoff-Treibmittel zur Herstellung einer Aerosolzubereitung nach einem der Punkte 1 bis 17 durch Vermischen des Wirkstoffes mit einem Fluorchlorkohlenwasserstoff-Treibmittel, g e k e n n - z e i c h n e t dadurch, daß das Vermischen in Gegenwart einer wirksamen Menge eines Glycerinphosphatids durchgeführt wird.

19. Verfahren nach Punkt 18, g e k e n n z e i c h n e t dadurch, daß das Glycerinphosphatid ausgewählt ist aus Phosphatidylcholin, Phosphatidylethanolamin, Phosphatidylinositol, Phosphatidylserin, Diphosphatidylglycerin und Phosphatidsäure.

20. Verfahren nach Punkt 18, g e k e n n z e i c h n e t dadurch, daß das Glycerinphosphatid Phosphatidylcholin ist.

21. Verfahren nach einem der Punkte 18 bis 20, g e - k e n n z e i c h n e t dadurch, daß das Glycerinphosphatid gereinigt ist.

22. Verfahren nach einem der Punkte 18 oder 19, g e - k e n n z e i c h n e t dadurch, daß Trichlormonofluormethan, Glycerinphosphatid und ein Wirkstoff unter Rühren miteinander vermischt werden.

23. Verfahren nach Punkt 21, g e k e n n z e i c h n e t dadurch, daß das Verhältnis von Glycerinphosphatid zu Trichlormonofluormethan 0,01 bis 20:100 beträgt.

24. Verfahren nach einem der Punkte 19 bis 21, g e - k e n n z e i c h n e t dadurch, daß ein oder mehrere Treibmittel, ausgewählt aus Trichlormonofluorethan, Dichlordifluormethan, Monochlortrifluormethan, Dichlormonofluormethan, Monochlordifluormethan, Trichlortrifluorethan, Dichlortetrafluorethan, Monochlorpentafluorethan und ein Azetrop aus 73,8 % Dichlordifluormethan und 25,2 % 1,1-Difluorethan, verwendet werden.

25. Verfahren nach einem der Punkte 18 bis 24, g e - k e n n z e i c h n e t dadurch, daß zusätzlich eine kleine Menge eines Co-Lösungsmittels zur Erleichterung des Inlösungbringens verwendet wird.

26. Verfahren nach einem der Punkte 18 bis 25, g e - k e n n z e i c h n e t dadurch, daß der Wirkstoff ausgewählt ist aus Beclomethason-dipropionat, Betamethason-dipropionat, -acetat, -valerat und der freien Base davon, Salbutamol-base, Atropin-base und Prednisolon.

27. Verfahren nach einem der Punkte 18 bis 25, g e - k e n n z e i c h n e t dadurch, daß der Wirkstoff ausgewählt ist aus Formoterol-base, -hydrochlorid, -hemisulfat und -fumarat.

28. Verfahren nach einem der Punkte 18 bis 25, g e -
k e n n z e i c h n e t dadurch, daß der Wirkstoff ausge-
wählt ist aus Diazepam, Lorazepam, Propranolol-hydrochlo-
rid, Hydrocortison, Fluocinolon-acetonid, Triamcinolon-ace-
tonid, Xylometazolin-hydrochlorid, Bitolterol-mesylat und
Lacicorton.

6228