



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 603 18 182 T2 2008.12.04**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 480 651 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **603 18 182.1**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/EP03/01856**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **03 743 324.0**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2003/074058**

(86) PCT-Anmeldetag: **24.02.2003**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **12.09.2003**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **01.12.2004**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **19.12.2007**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **04.12.2008**

(51) Int Cl.⁸: **A61K 31/565 (2006.01)**

A61K 31/566 (2006.01)

A61K 31/567 (2006.01)

A61P 5/30 (2006.01)

A61K 9/12 (2006.01)

A61K 9/72 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

02004787 01.03.2002 EP

(73) Patentinhaber:

Chiesi Farmaceutici S.p.A., Parma, IT

(74) Vertreter:

**Patent- und Rechtsanwälte Kraus & Weisert,
80539 München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, HU, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR**

(72) Erfinder:

**DAVIES, Rebecca Jaine, I-43100 Parma, IT;
GANDERTON, David, I-43100 Parma, IT; LEWIS,
David Andrew, I-43100 Parma, IT; MEAKIN, Brian
John, I-43100 Parma, IT; BRAMBILLA, Gaetano,
I-43100 Parma, IT; FERRARIS, Alessandra, I-43100
Parma, IT**

(54) Bezeichnung: **AEROSOL-FORMULIERUNGEN MIT ESTERN VON 3,17-DIHYDROXYÖSTRATRIEN-DERIVATEN
ZUR PULMONALEN ABGABE**

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.

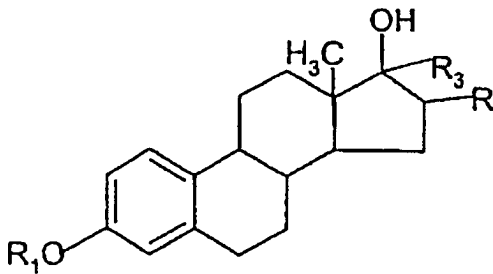
Beschreibung

GEBIET DER ERFINDUNG

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft Formulierungen zur Verabreichung mit druckbeaufschlagten Doseninhalatoren, die als aktives Ingrediens Ester von 3,17-Dihydroxyöstratrien-Derivaten, wie in Anspruch 1 beschrieben, enthalten, zur Verwendung bei der Behandlung von postmenopausalen Symptomen, ebenso wie von Menstruationsmigräne.

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

[0002] Die Hormonerersetzungstherapie („HRT“) ist der Ausdruck, der zur Beschreibung der therapeutischen Verwendung von Östrogen bei Frauen nach der Menopause verwendet wird. HRT ist angezeigt bei Frauen, deren Leben durch vaginale Atrophie oder vasomotorische Instabilität erschwert wird. Natürliche Östrogene wie zum Beispiel 17 β -Östradiol (nachstehend auch als „Östradiol tout court“ bezeichnet) und Östradiol ebenso wie synthetische Analoga wie Ethinylöstradiol und Mestranol, deren Formeln im Folgenden gezeigt sind, werden zur Behandlung menopausaler Symptome verwendet. Frauen werden als postmenopausal eingeordnet, wenn die Östradiolwerte im Serum geringer sind als 20 pg/ml (Baracat et al., Curr Therap Res 1999, 60, 129-137).



17 β -Östradiol: R = R₁ = R₂ = H

Östriol: R = OH; R₁ = R₂ = H

Ethinylöstradiol: R = R₁ = H; R₂ = Ethinyl

Mestranol: R = H; R₁ = Methyl; R₂ = Ethinyl

HRT ist auch ein gebräuchliches Mittel zur Vorbeugung und Behandlung etablierter Osteoporose. Frauen, die Östrogen früh in der Menopause erhalten und dies sechs bis neun Jahre fortsetzen, können ihr Gesamtfrakturrisiko um 50% reduzieren (Lindsay, Osteoporosis Int 1993, 3, S9–12). Eine Dosis von 0,625 mg oral konjugiertem Östrogen pro Tag (oder dessen Äquivalent) ist die Minimaldosis, die zum Schutz gegen osteoporotische Frakturen erforderlich ist. Geringere Dosen von Östrogen (0,3 mg pro Tag) in Kombination mit Calciumpräparaten (1.500 mg pro Tag) können auch die Knochen schützen.

[0003] Eine weitere mögliche Aufgabe für Östrogene liegt in der Behandlung von Menstruationsmigräne. Zwischen vier und sieben Prozent von Migränepatienten werden mit Menstruationsmigräne diagnostiziert. Ein Abfall in den Östrogenwerten ist mit der Entwicklung von Migräne in Zusammenhang gebracht worden (MacGregor et al., Cephalalgia 1990, 10, 305–310). Von anderen wurde auch berichtet, dass die prämenstruelle Verabreichung von Östrogenen dem Kopfschmerz vorbeugt, ohne die Menstruation zu beeinflussen (DeLignieres et al., Brit Med J 1986, 293, 1540).

[0004] Die am weitesten angewendeten Östrogene sind 17 β -Östradiol und seine Derivate.

[0005] Verschiedene Arten von 17 β -Östradiol-Formulierungen sind bisher berichtet worden, wie zum Beispiel orale, transdermale und Vorrats-Pflaster bzw. Reservoir-Pflaster, topische Sprays, Implantate, sublinguale, linguale Sprays, Injektionsmittel und intranasale Formulierungen, entweder als Puder und/oder („and“) wässrige Formulierungen.

[0006] Ein kurzer Überblick wird im folgenden gegeben.

[0007] Orale Zubereitungen von Östradiol-Derivaten beinhalten 1 mg oder 2 mg entweder 17 β -Östradiol oder β -Östradiol-17-valerat (mit oder ohne einem Progesteron). Transdermale Pflaster enthalten Östradiol und können etwa 25 bis 100 μ g über einen 24 Stunden Zeitraum freisetzen. Es sind Reservoir-Pflaster bzw. Vorrats-

pflaster erhältlich, die alle 3–4 Tage angewendet werden oder Matrix-Pflaster, die fortlaufend für sieben Tage getragen werden. Typische mittlere Extradiolserum-Werte, die mit diesen Pflastern erhalten werden, sind 70–90 pg/ml (Chehkowski et al. NEMJ, 1986, 324, 1615–1620). Die Pflaster ermöglichen das Erreichen stabiler Serumkonzentrationen; sie reizen jedoch häufig die Haut. Auch ist die Haut gegenüber Progesteron impermeabel (Flynn, in Guy, R. ed. Percutaneous Absorption 1989, S. 27–51), was es schwierig macht, eine Co-Abgabe bzw. Co-Verabreichung („co-delivery“) zu erreichen. Ein Östradiolimplantat mit 25, 50 und 100 mg ist ebenfalls erhältlich, welches alle 4–8 Monate ersetzt wird. Das Wiederauftreten von vasomotorischen Symptomen bei supraphysiologischen Plasmakonzentrationen und anhaltender endometrischer Stimulation nach Wegfall der Implantate sind festgestellt worden.

[0008] In der WO 00/45795 werden topische Sprayzusammensetzungen entweder in Form einer Lösung oder einer Suspension, die eines oder mehrere Medikamente umfasst, einschließlich Östradiol, in einem flüchtigen und einem oder mehreren filmbildenden Polymeren offenbart. Das Vehikel kann Wasser oder ein nichtwässriges Lösungsmittel sein. Sofern gewünscht können solche Zusammensetzungen auch ein Treibmittel umfassen. Wenn sie auf eine topische Stelle gesprüht wird, umfasst die Zusammensetzung einen stabilen, atmungsaktiven Film aus dem Medikamente transdermal verfügbar sind. Unter den Beispielen werden eine Formulierung die Östradiol enthält, PVP K-30, Vinylacetat-Vinylpyrrolidon-Copolymer, Polyethylenglykol, und Dichlordifluormethan/Trichlormonofluormethan als Treibstoffen offenbart.

[0009] Bezüglich injizierbarer Formulierungen sind einiges Ester von 17 β -Östradiol verwendet worden. Die „Martindale: The Extra Pharmacopoeia, 26. Auflage (1972)“ enthält eine Formulierung für Östradiolbenzoat-, -cypionat-, -dipropionat-, -enanthat- und -undecanoat-Injektionen. Die gewöhnliche Dosierung beträgt 1 bis 5 mg intramuskulär alle 1 bis 2 Wochen. Die β -Östradiol-3,17-dipropionat-Injektion (B. P. 1948) ist eine sterile Lösung in Ethyloleat oder einem geeigneten Öl, die 1 mg β -Östradiol-3,17-dipropionat in 1 ml (0,1% G/V) enthält.

[0010] Von anderen wurde das pharmacokinetische Profil von durch den sublingualen Weg verabreichtem 17 β -Östradiol untersucht (Price et al., Obstetrics & Gynecology 1997, 89, 340–345). Mit einer sublingualen Verabreichung von 0,25, 0,5 und 1,0 mg 17 β -Östradiol wurden Peak-Plasmakonzentrationen von 294, 245 und 451 pg/ml innerhalb einer Stunde erreicht. Die 17 β -Östradiol-Werte fielen auf weniger als 60 pg/ml nach 6 Stunden zurück.

[0011] Linguale Sprayformulierungen von 17 β -Östradiol sind von Flemington zur Behandlung des postmenopausalen vasomotorischen Symptoms vorgeschlagen worden unter Ausnutzen einer proprietären Technologie, die auf der Verwendung nicht-polarer Lösungsmittel wie zum Beispiel Miglyol basiert. Eine schnelle und effiziente Absorption von Östradiol wird von Vorteil für das schnelle Lindern von Hitzewallungen vorteilhaft sein.

[0012] Die EP 242643 betrifft Zusammensetzungen zur intranasalen Verabreichung, umfassend eine wässrige Lösung eines Peptids oder eines Steroids, einschließlich 17 β -Östradiol, Polysorbat 80 und einem nichtionischen flächenaktiven Mittel bzw. Tensid, das in der Lage ist, die Absorption des Peptids oder des Steroids zu verstärken. Laut den Erfindern verursachen die genannten Formulierungen eine verringerte Reizung der nasalen Mucosa.

[0013] Die intranasale Verabreichung wässriger Lösungen von 17 β -Östradiol mit Dimethyl- β -cyclodextrin als Absorptionsverstärker wurde ebenfalls untersucht (Schipper et al., Int J Pharm 1990, 64, 61–66). Diese Studie kam zum Ergebnis einer Bioverfügbarkeit von etwa 65%, verglichen mit dem IV-Weg. Die nasale Zubereitung enthielt 500 μ g/ml 17 β -Östradiol in einer 20 μ l-Dosis.

[0014] Einige der bei den gegenwärtigen Arten der Abgabe von Östrogenen begegneten Probleme können durch Verwenden des pulmonalen Wegs überwunden werden. Die Hauptvorteile sind die Abwesenheit des hepatischen First-Pass-Metabolismus und die große Absorptionsoberfläche, die von den Atemwegen („respiratory airways“) bereitgestellt wird (Altiere und Thompson, In Hickey, A. J. (Hrsg.), Inhalation aerosols: Physical and biological basis for therapy, 1996, S. 85–137). Zum Beispiel wurden Pulverformulierungen, erhalten durch Sprühtrocknen von Estradiol mit verschiedenen Exzipienzien (große poröse Partikel) erfolgreich an Ratten durch Inhalation verabreicht (Wang et al., J Aerosol Med 1999, 12, 27–36). In der Studie zeigten 6 mg der genannten porösen Partikel, enthaltend 600 mg 17 β -Östradiol, eine anhaltende Abgabe für bis zu 5 Tage. Die relative Bioverfügbarkeit des Inhalationsaerosols im Vergleich zu subkutaner Injektion betrug 86%. Die Feine-Partikel-Fraktion, die für die porösen 17 β -Östradiol-Partikel unter Verwendung der „Andersen Cascade Impaction“-Methode erhalten wurde, betrug etwa 33%. Vorstudien am Menschen („preliminary human studies“), durchgeführt mit den porösen 17 β -Östradiol-Partikeln, zeigen, dass die inhalierten Dosen im Bereich von 0,5

bis 5 mg zu einem erhöhten Östradiolwert bei Menschen führen können, wobei die Pharmacokinetiken ähnlich zu denen des transdermalen 3-4-Tage-Pflasters sind.

[0015] Es wäre noch stärker wünschenswert, Formulierungen für die pulmonale Abgabe von Östrogenen als Lösung bereitzustellen, da dies eine schnellere und effizientere Abgabe an den systemischen Kreislauf erlauben würde. Die schnelle Absorption von Östrogenen ins Blut würde vorteilhafter Weise den mit Menstruationsmigräne verbundenen Schmerz verringern. Sie könnte auch den Bedarf für eine kontinuierliche Abgabe bzw. Dosierung von Östrogenen bei der Behandlung vasomotorischer Symptome bei Frauen in einer Postmenopause eliminieren, was eine Dosierung „nach Bedarf“ ermöglicht. Zusätzlich könnte sie in Fällen, bei denen die Symptome durch die kontinuierliche Therapie nicht vollständig gelindert werden als „Zusatztherapie“ bzw. „add-on-Therapie“ verwendet werden. Im Vergleich zu Pulverformulierungen könnten Lösungsformulierungen auch eine höhere Dosisreproduzierbarkeit („dose reproducibility“) nach wiederholten Verabreichungen ebenso sicherstellen wie die Möglichkeit des Erreichens einer genaueren Kontrolle der Partikelgröße.

[0016] Pharmazeutische Produkte in Lösung könnten dem respiratorischen Trakt durch Verwendung druckbeaufschlagter Doseninhalatoren (pMDIs) verabreicht werden. PMDIs verwenden ein Treibmittel, um Tröpfchen, die das pharmazeutische Produkt enthalten, in den respiratorischen Trakt als Aerosol zu treiben.

[0017] Als Treibmitteltyp sind Hydrofluoralkane [(HFAs), auch als Fluorkohlenwasserstoffe (HFCs bzw. FKW) bekannt] zwingende Treibmittel, da Chlorfluorkohlenwasserstoffe (als Freons oder CFCs bekannt), die für viele Jahre die bevorzugten Treibmittel für pharmazeutische Verwendung waren, mit der Zerstörung der Ozonschicht in Verbindung gebracht worden sind, so dass ihre Verwendung ausläuft. Insbesondere sind 1,1,1,2-Tetrafluorethan (HFA134a) und 1,1,1,2,3,3,3-Heptafluorpropan (HFA227) als beste Kandidaten für nicht-CFC-Treibmittel bzw. FKW-Treibmittel anerkannt worden und eine Anzahl von medizinischen Aerosolformulierungen, die solche HFA-Treibmittelsysteme verwenden, beschrieben worden. Die sich mit Zubereitungen für die Inhalation von 17 β -Östradiol durch pMDIs befassenden Druckschriften des Stands der Technik sind folgende:

Die US 4895719, in der β -Östradiol als aktives Ingrediens vorgeschlagen wird, offenbart dehydrierte Liposompartikel in Suspension in CFC-Treibmitteln.

[0018] Die GB 1099722 offenbart Aerosol-Lösungszubereitungen bzw. -präparate, die (a) ein Steroid und/oder ein Antibiotikum, das unlöslich oder schwach löslich in Wasser und Öl ist; (b) ein Copolymer aus Vinylpyrrolidon und Vinylacetat (PVP/VA); (c) Methanol, Ethanol, Isopropanol, Ethylenglykolmonomethylester oder Ethylenglykolmonoethylester; und (d) ein CFC- oder Kohlenwasserstofftreibmittel umfassen. Östradiol und Ethinyl-Östradiol werden unter den möglichen Ingredientien genannt.

[0019] Die WO 98/34595 betrifft Aerosolformulierungen in Form von Lösungen oder Suspensionen bei denen das Treibmittel eine Mischung eines HFA und Kohlendioxid ist. Beispiel 9 offenbart eine Formulierung, die 0,037% G/G Östradiol, 0,0036% G/G Ölsäure, 5,7% G/G Ethanol in HFA134a und Kohlendioxid enthält. Die Prozentwerte sind als Gesamtgewicht der Formulierung angegeben. Es ist nicht spezifiziert, ob die Formulierung in Form einer Lösung oder Suspension vorliegt.

[0020] Es ist jedoch unwahrscheinlich, dass die genannte Konzentration die zur Erzeugung eines therapeutischen Effekts nötigen Östradiolwerte ergibt.

OFFENBARUNG DER ERFINDUNG

[0021] Das Ziel des Bereitstellens von Lösungsformulierungen von 17 β -Östradiol mit der Formel (I), wie in Anspruch 1 beschrieben, in einem HFA-Treibmittel zur Aerosolabgabe ist es, eine schnelle systemisch aktive Dosis des genannten Wirkstoffs über den respiratorischen Trakt zu erreichen.

[0022] Um eine effiziente Aerosolabgabe der Wirkstoffe bereitzustellen, sollten therapeutisch verwendbare Konzentrationen von 17 β -Östradiol erreicht werden.

[0023] Ein weiterer sehr wichtiger Parameter ist die Größe der flüssigen Aerosoltröpfchen, bereitgestellt durch den pMDI, üblicherweise ausgedrückt als der massenmittlere aerodynamische Durchmesser (MMAD). Die genannte Größe sollte klein genug sein, so dass eine Abgabe an die Lunge erfolgt, und eine Absorption in den Blutstrom nach Inhalation, d. h. sie sollte vorteilhafter Weise zwischen etwa 0,5 μ m und 2,5 μ m (MMAD von etwa 1–2 μ m) liegen. Partikel mit einer Größe kleiner als 0,5 μ m sind in der Tat nicht therapeutisch anwendbar, da sie ausgeatmet werden.

[0024] Die Lösungsaerosolformulierungen bieten den Vorteil, dass sie homogen sind, wobei das aktive Ingrediens und die Exzipienzien im Treibmittelvehikel oder seiner Mischung mit geeigneten Co-Solventien bzw. Co-Lösungsmitteln wie z. B. Ethanol vollständig gelöst sind. Lösungsformulierungen umgehen auch physikalische Stabilitätsprobleme, die mit Suspensionsformulierungen assoziiert sind, und stellen auf diese Art und Weise eine reproduzierbare Abgabe der Dosis sicher.

[0025] Des Weiteren bieten, wenn ein systemischer Effekt erforderlich ist, wie im Fall der Erfindung, Aerosol-lösungsformulierungen den Vorteil, dass sehr viel feinere Wolken, zum Großteil bestimmt durch die Wirkstoffkonzentration in der Lösung, erzeugt werden, und die feineren Wolken eine ausgedehntere Abscheidung in der Lungenperipherie ergeben.

[0026] 17 β -Östradiol ist in HFA-Treibmitteln wie z. B. HFA134a und HFA227 oder in ihren Mischungen mit geringen Mengen von Co-Lösungsmitteln, wie z. B. Ethanol, leicht löslich.

[0027] Um homogene Lösungsformulierungen, die potentiell therapeutische Konzentrationen von Östradiol enthalten (höher als 0,05% G/V), sind große Mengen von Co-Solventien, gewöhnlicher Weise Ethanol, erforderlich. Eine große Menge Ethanol erhöht dagegen, proportional zu ihrer Konzentration, die Größe der Aerosoltröpfchen, die die Düse des Aktuators verlassen. Die größeren Tröpfchen scheiden sich ausgiebig im oropharyngealen Trakt zum Nachteil des Dosisanteils des Medikaments bzw. des Wirkstoffs ab, das bzw. der in die unteren Atemwege eindringt (lungengängiger Anteil („respirable fraction“)). Es ist unwahrscheinlich, dass ein mangelhafter lungengängiger Anteil die zur Erzeugung eines therapeutischen Effekts nötigen Östradiolwerte im Serum ergibt.

[0028] Darüber hinaus steigt die Menge an Rückstandswasser bzw. verbleibendem Wasser mit der Menge an Ethanol. Ein hoher Wassergehalt könnte wiederum entweder zu unakzeptablem Ausmaß chemischen Abbaus führen oder („and“) könnte für die physikalische Stabilität der Formulierung nachteilig sein, was die Entstehung eines nicht-homogenen Systems zur Folge hat.

[0029] Angesichts der geringen bzw. schlechten intrinsischen Löslichkeit von 17 β -Östradiol ist es bei pMDI-Vehikeln notwendig, zu Derivaten zu greifen, bei denen die Polarität des Stammmoleküls („parent molecule“) reduziert ist. Neben der geringeren Polarität sollten die genannten Derivate auch unverzüglich den aktiven Teil („Parent Drug“ bzw. Stammwirkstoff) freisetzen, um es demselben zu ermöglichen, schnell und effizient bei Abgabe an die Lunge zu wirken.

[0030] Jedoch sind die kommerziell erhältlichen 3-Acyl-Derivate, wie z. B. 3-Benzooat, nicht geeignet, da sie unter den selben Löslichkeitsproblemen wie der Stammwirkstoff leiden. Daher können sie nicht als Lösungen formuliert werden, ohne große Menge Co-Solventien zu verwenden.

[0031] Angesichts all der Probleme und Nachteile, die mit den erhältlichen Formulierungen von Östrogenen verbunden sind, wäre es vorteilhaft, eine Formulierung zur pulmonalen Abgabe bzw. Abgabe an die Lunge bereitzustellen, die mit druckbeaufschlagten Doseninhalatoren anzuwenden ist, die chemisch und physikalisch stabil ist und in der Lage ist bei Betätigung einen lungengängigen Anteil bereitzustellen, der wiederum schnell zu therapeutischen Plasma-Werten des Östrogens führen könnte. Der abgegebene lungengängige Teil sollte mindestens 50% betragen, vorzugsweise mehr als 60%, noch stärker bevorzugt mehr als 70% der abgegebenen Dosis.

[0032] Es wäre auch in hohem Maße vorteilhaft, Formulierungen bereitzustellen, deren abgegebene Dosis nach wiederholten Verabreichungen aus dem pMDI hochreproduzierbar ist.

[0033] Da eine hohe systemische Exposition der Aerosolpartikel in diesem Fall von Vorteil wäre, wäre es selbst noch vorteilhafter, eine Formulierung bereitzustellen, bei der die Zusammensetzung des Gesamtlösungsmittelsystems eingestellt ist, um die Erzeugung von Aerosolpartikeln zu ermöglichen, die wiederum zu einer tiefen Lungenpenetration führen, während zur gleichen Zeit die Menge an sehr kleinen Partikeln ($\leq 0,5 \mu\text{m}$), die ausgeatmet würden, minimiert wird.

[0034] Um die oben erwähnten therapeutischen Anforderungen zu erfüllen, und um die technischen Probleme bei der Herstellung östrogenbasierter Lösungsformulierungen für die pulmonale Abgabe zu überwinden, ist es notwendig, Lösungsformulierungen bereitzustellen, die Pro-Drugs von 3,17-Dihydroxyöstratrien-Derivaten (I) umfassen. Insbesondere gibt es einen Bedarf für die Bereitstellung einer Lösungsformulierung, die die zuvor erwähnten Anforderungen erfüllt, und eine Pro-Drug des Östratrien-Derivats, ein Aerosoltreibmittel und

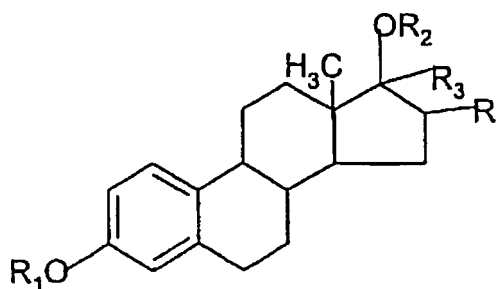
eine geeignete Menge eines Co-Lösungsmittels bzw. Co-Solvens umfasst.

[0035] Die genannten Formulierungen wären für die Behandlung postmenopausaler Symptome ebenso wie Menstruationsmigräne verwendbar.

BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

[0036] Die Erfindung betrifft pharmazeutische Aerosol-Lösungsformulierungen, umfassend einen Ester von 3,17-Dihydroxyöstratrien-Derivaten der Formel (I) als aktivem Ingrediens in einer Konzentration von wenigstens 0,05% G/V in Lösung in einem Gemisch, umfassend ein Hydrofluoralkantreibmittel und ein oder mehrere Co-Lösungsmittel.

[0037] Insbesondere betrifft die Erfindung Lösungsformulierungen, enthaltend wenigstens 0.05% G/V eines Esters von 3,17-Dihydroxyöstratrien-Derivaten der Formel (I), ein HFA-Treibmittel und gegebenenfalls eine Menge von einem oder mehreren Co-Lösungsmittel(n) von weniger als oder entsprechend 25% G/G.



(I)

worin

R für H oder OH steht;

R₁ für H, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₁₀-Alkanoyl oder Benzoyl steht;

R₂ für C₁-C₁₀-Alkanoyl [oder (C₅-C₆)Cycloalkyl (C₁-C₅)alkanoyl] steht;

R₃ für H oder Ethinyl steht.

[0038] Wenn R₁ H ist sind die meisten repräsentativen Östratrienester diejenigen, bei denen R₂ 5 oder mehr Kohlenstoffatome besitzt.

[0039] Die genannten Lösungen sind für eine angemessene Zeit chemisch stabil und in der Lage, bei Betätigung einen atembaren bzw. lungengängigen Anteil bereitzustellen, der, wiederum, schnell zu einem Anstieg der therapeutischen Plasma-Werte des Stammwirkstoffs führen könnte.

[0040] Gemäß der vorliegenden Erfindung wurde in der Tat gefunden, dass aufgrund der höheren Löslichkeit von Derivaten der Formel (I) in den HFA-Treibmitteln höhere Konzentrationen des Wirkstoffs erhalten werden können, was die pulmonale Verabreichung bzw. Verabreichung an die Lunge von Estern von 3,17-Dihydroxyöstratrien-Derivaten besonders vorteilhaft macht.

[0041] Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung wird eine pharmazeutische Lösungszusammensetzung bereitgestellt, die mindestens 0,05% G/V 3,17-Dihydroxyöstratrien-Derivate umfasst, insbesondere β -Östradiol-17-ester der Formel (I), worin R, R₁ und R₃ Wasserstoff sind, und R₂ C₄H₉CO-(Valeryl-) oder C₆H₁₃CO-(Enanthyl-) ist, ein HFA-Treibmittel und eine Menge Ethanol von geringer als 10% G/G und eine Menge eines anderen Co-Lösungsmittels mit einer höheren Polarität als Ethanol, enthalten mit zwischen 0,1% und 2% G/G, vorzugsweise zwischen 0,1% und 1% G/G, stärker bevorzugt zwischen 0,1% und 0,5% G/G. Die Zugabe eines Co-Lösungsmittels mit höherer Polarität als Ethanol, wie z. B. Propylenglykol oder Glycerin erlaubt die Verringerung der Menge an Ethanol und somit der Menge an Rückstandswasser, das die Homogenität der Lösung nachteilig beeinflussen könnte.

[0042] Die Polarität kann quantifiziert und daher bezüglich der Dielektrizitätskonstante, oder durch Verwendung der Maxwellschen Gleichung, um die dielektrische Konstante mit dem Quadrat des Brechungsindex in Beziehung zu setzen – wobei der Brechungsindex der Materialien leicht messbar ist oder erhältlich aus der Literatur – verglichen werden. Alternativ kann die Polarität von Co-Lösungsmitteln unter Verwendung des Kauri-Butanol-Werts zur Abschätzung des Lösungsvermögens gemessen werden. Das Protokoll ist beschrieben

im ASTM Standard unter der Bezeichnung 1133-86.

[0043] Gemäß einer noch stärker bevorzugten Ausführungsform der Erfindung wird auch eine pharmazeutische Zusammensetzung bereitgestellt, die im Wesentlichen aus entweder β -Östradiol-3,17-Dipropionat oder dem -17-Valerat, einem HFA-Treibmittel und gegebenenfalls einer Menge Ethanol, umfassend zwischen 2 und 8% G/G, vorzugsweise entsprechend 5% G/G besteht. In diesem Fall ist die Menge an aktivem Inhaltsstoff vorzugsweise von einem Bereich zwischen 0,1 bis 1,0% G/V umfasst.

[0044] Es wurde in der Tat gefunden, dass, obwohl ein Co-Lösungsmittel zum Lösen von β -Östradiol-3,17-Dipropionat im Treibmittel im Bereich der angegebenen Konzentration nicht nötig ist, eine geringe Menge Ethanol (vorzugsweise etwa 5% G/G) diejenigen Abscheidungscharakteristika hervorbringt, bei denen die Erreichung einer systemischen Abgabe wahrscheinlicher ist. Daher wirkt Ethanol nicht als Co-Lösungsmittel sondern hilft vielmehr die Menge an sehr kleinen Teilchen (0,5 μm), die aufgrund der geringen Verweilzeit in der Lunge ausgeatmet würden, zu verringern. Darüber hinaus verringert Ethanol die Abscheidung auf der Aktuatordüse des Inhalators, wobei auf diese Weise die Reproduzierbarkeit der Dosis nach wiederholten Verabreichungen dadurch verbessert wird, dass die Aktuatordüse zur Abgabe („dispersing“) der Formulierung an den Patienten „sauber gehalten“ wird.

[0045] Gemäß einem weiteren Aspekt dieser Erfindung wird ein Verfahren zur Befüllung eines Aerosolinhalators der Zusammensetzung der Erfindung bereitgestellt, wobei das Verfahren umfasst:

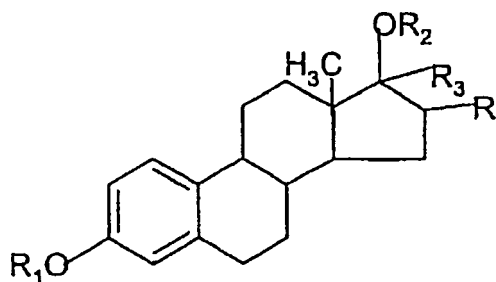
- Abwiegen der erforderlichen Menge an aktivem Ingredienz in die Dose oder Phiole;
- Zugeben des geeigneten Volumens von Ethanol und einem weiteren Co-Lösungsmittel, wenn erforderlich;
- Crimpen mit Ventilen und Begasen;
- Zugeben eines Treibmittels, das ein Hydrofluoralkan (HFA) enthält.

[0046] Im Stand der Technik sind Ester von 17β -Östradiol nur als Injektionsmittel in öliger Lösung formuliert worden und es gibt keine Druckschrift, die Lösungsformulierungen, die selbige zur Aerosolabgabe enthalten, beschreibt. In der WO 98/56349 offenbarte der Anmelder Lösungszusammensetzungen zur Verwendung in einem Aerosolinhalator, umfassend einen aktiven Inhaltsstoff, ein Treibmittel, enthaltend ein Hydrofluoralkan (HFA), ein Co-Lösungsmittel und des Weiteren umfassend eine niederflüchtige Komponente zur Erhöhung des gewichtsmittleren aerodynamischen Durchmessers (MMAD) der Aerosolpartikel bei Betätigung des Inhalators. Ester von Östradiol werden nicht erwähnt, geschweige denn exemplifiziert. Andererseits kann die Verabreichung von Steroidestern auf dem pulmonalen Weg Bedenken über die Möglichkeit der Freisetzung des aktiven Teils durch Spaltung des Esters („deesterification“) zur Folge haben („present“).

[0047] Demgemäß ist ein weiterer Aspekt der Erfindung auf die Verwendung eines Esters von 3,17-Dihydroxyöstratrien und insbesondere von 17β -Östradiol zur Herstellung einer Lösungs aerosolformulierung zur Behandlung und postmenopausalen Symptomen und Menstruationsmigräne gerichtet.

GENAUE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

[0048] Aktive Inhaltsstoffe, die in den Aerosolzusammensetzungen der Erfindung verwendet werden können sind Prodrugs von 3,17-Dihydroxyöstratrien-Derivaten, vorzugsweise Ester von 3,17-Dihydroxyöstratrien-Derivaten der Formel (I)



(I)

worin

R für H oder OH steht,

R₁ H, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₁₀-Alkanoyl oder Benzoyl und vorzugsweise C₂-C₇-Alkanoyl ist,

R_2 C₁-C₁₀-Alkanoyl oder (C₅-C₆)Cycloalkyl (C₁-C₅)alkanoyl und vorzugsweise C₂-C₇-Alkanoyl ist, R_3 H oder Ethinyl ist.

[0049] Die bevorzugten Ester von Östratrienderivaten sind diejenigen, bei denen R und R_3 H sind, R_1 H oder C₂-C₇-Alkanoyl ist und R_2 C₂-C₇-Alkanoyl ist.

[0050] Noch stärker bevorzugt sind β -Östradiol-17-valerat ($R=R_1=R_3=H$ und $R_2=C_4H_9CO$), β -Östradiol-3,17-dipropionat ($R=R_3=H$ und $R_1=R_2=C_2H_5CO$) oder β -Östradiolenanthat ($R=R_1=R_3=H$ und $R_2=C_6H_{13}CO$).

[0051] Vorteilhafterweise beträgt die Konzentration des aktiven Inhaltsstoffs mindestens 0,01% G/V, vorzugsweise mindestens 0,05% G/V, stärker bevorzugt mindestens 0,1% G/V, noch stärker bevorzugt zwischen 0,1 und 1,0% G/V.

[0052] Bevorzugte Formulierungen umfassen:

- 0,1 bis 0,2% G/V β -Östradiol-17-valerat, HFA134a, 6–10% G/G Ethanol, 0,1 bis 0,5% G/G eines Co-Lösungsmittels, ausgewählt aus Propylenglykol und Glycerin;
- 0,1 bis 1% G/V β -Östradiol-3,17-dipropionat, HFA134a, 2–8% G/G Ethanol (vorzugsweise 5% G/G);
- 0,1% G/V β -Östradiol-17-enanthat, HFA134a, 5% G/G Ethanol und 0,1% G/G Glycerin.

[0053] Es wird bevorzugt, dass die Formulierung zur Abgabe einer therapeutischen Menge des aktiven Inhaltsstoffes in einer oder zwei Betätigungen des pMDI geeignet ist. Vorteilhafterweise wird die Formulierung zur Abgabe von mindestens 25 μ g/Dosis geeignet sein, vorzugsweise von zwischen 50 und 500 μ g/Dosis. Mit „Dosis“ ist die Menge an aktivem Inhaltsstoff, abgegeben durch die eine einmalige Betätigung des Inhalators gemeint.

[0054] Die Formulierungen der Erfindung können in für die Abgabe pharmazeutischer Aerosolformulierungen geeignete Dosen abgefüllt werden, vorzugsweise in Dosen bei denen ein Teil der inneren Oberflächen aus eloxiertem Aluminium, bzw. rostfreiem Stahl gefertigt ist oder mit einer inerten organischen Beschichtung ausgelegt ist. Beispiele für bevorzugte Beschichtungen sind Epoxy-Phenolharze, Perfluoralkoxyalkane, Perfluoralkoxyalkylene, Perfluoralkylene wie z. B. Polytetrafluorethylen, fluoriertes Ethylenpropylen, Polyethersulfon und ein Copolymer, fluoriertes Ethylen-Propylen-Polyethersulfon. Andere geeignete Beschichtungen sind Polyamid, Polyimid, Polyamidimid, Polyphenylsulfid oder Kombinationen von diesen.

[0055] Um die Stabilität weiter zu verbessern werden Dosen mit eingerolltem Rand und vorzugsweise mit einem teilweisen oder vollständigen Überrollrand („rollover rim“) verwendet werden.

[0056] Die Formulierung wird durch Betätigen eines Abmessventils, das in der Lage ist ein Volumen zwischen 25 μ l und 100 μ l abzugeben, aktuiert bzw. ausgestoßen („actuated“).

[0057] Die Auswahl des Abmessventils und der Dichtungstyp wird gemäß dem Wissen des Fachmanns vorgenommen. Die Dichtung kann ein beliebiges geeignetes Elastomermaterial wie z. B. Polyethylen mit niedriger Dichte bzw. LDPE, EPDM, Chloropren und TPE umfassen.

[0058] Geeignete Ventile sind von in der Aerosolindustrie weithin bekannten Herstellern erhältlich, z. B. von Valois, Frankreich, Bepak plc, UK, und 3M, Neotechnic Ltd, UK.

[0059] Das Fluorkohlenwasserstofftreibmittel wird vorzugsweise ausgewählt aus HFA134a, HFA227 und Mischungen davon.

[0060] Das Co-Lösungsmittel kann aus einer oder mehreren Verbindungen bestehen, und in diesem Fall ist ihr Verhältnis in der Formulierung ein kritischer Faktor für eine effiziente Aerosolisierung.

[0061] Die bevorzugten Co-Lösungsmittel sind gewöhnlicherweise Alkohole wie z. B. Ethanol, Propanol, Propylenglykol, Polyethylenglykol und Glycerin in einer Gesamtmenge bis zu 25% G/G, vorzugsweise bis zu 15% G/G, stärker bevorzugt bis zu 10% G/G, noch stärker bevorzugt bis zu 5% G/G. Das am meisten bevorzugte Co-Lösungsmittel ist Ethanol.

[0062] Um die pharmazeutisch verwendbare Konzentration des aktiven Inhaltsstoffs in der Formulierung und den MMAD-Bereich zu erreichen, der für eine effiziente Abgabe an die Lunge und für die Absorption in den Blutstrom notwendig ist, ist eine sorgfältig Auswahl des Co-Lösungsmittels und des Verhältnisses von Treib-

mittel zum Co-Lösungsmittel erforderlich.

[0063] Vorteilhafterweise beträgt die Größe der Tröpfchen zwischen etwa 0,5 µm und 2,5 µm, entsprechend einem MMAD von etwa 1–2 µm. Die Formulierungen der Erfindung können für die Ersatztherapie bei Östrogendefizienzsymptomen bei Frauen mit postmenopausalen Symptomen ebenso wie bei der Behandlung von Menstruationsmigräne verwendet werden.

[0064] Die folgenden Beispiele beschreiben die Erfindung weiter. Durch geeignetes Anwenden der Auswahl der Co-Lösungsmittel und ihrem Verhältnis kann der Fachmann die Lehre der Erfindung auf einfache Art und Weise auf andere synthetische Analoga von 17β-Östradiol anwenden.

BEISPIELE

Experimentelle Studien

Herstellung von HFA-Lösungs-pMDI

[0065] Die Montage der pMDI-Dosen wurde durch Verwendung von manuell betriebener Crimp- und Befüllausrüstung ausgeführt. Die Formulierungen wurden durch akkurates Abwiegen der benötigten Menge Wirkstoff bzw. Medikament in die Dose oder das Fläschchen bzw. die Phiolen hergestellt. Das passende Volumen an Ethanol und dem anderen Co-Lösungsmittel, sofern erforderlich, wurde für die Formulierung dann zugegeben. Das Ventil wurde auf das Fläschchen/die Dose/die Phiolen gecrimpt und das montierte Fläschchen/die montierte Dose wurde für etwa 10 Min. ultraschallbehandelt. Das HFA-Treibmittel wurde durch das Ventil eingefüllt und der pMDI wurde für weitere 10 Min. ultraschallbehandelt. Im Fall der Formulierungen die lediglich den Wirkstoff und das Treibmittel enthielten, wurde der pMDI ein Mal mit Ultraschall behandelt nachdem das Treibmittel zugegeben worden war. Die Endzusammensetzungen wurden als Prozentzahl G/V für den aktiven Inhaltsstoff und als Prozentzahl G/G für die Co-Lösungsmittel berechnet.

Löslichkeitsstudien

[0066] Alle Löslichkeitsuntersuchungen wurden in plastikbeschichteten pMDI-Gefäßen, die mit kontinuierlichen Sprühventilen („continuous spray valves“) ausgestattet waren. Nach der Herstellung wurden die Östrogen-HFA-Lösungs-pMDIs im Kühlschrank bei 4°C (±0,1°C) gelagert. Die pMDI-Fläschchen wurden periodisch entnommen und die Fläschchen visuell mit Hilfe einer Einheit mit polarisiertem Licht auf das Vorhandensein von Kristallen untersucht.

„Cascade Impaction“-Studien bzw. Kaskadische-Impaktions-Studien

[0067] Alle Impaktionsstudien wurden mit Formulierungen, die in an der Ecke abgeschnittenen eloxierten Aluminiumdosen enthalten waren, ausgestattet mit 50 µl- oder 100 µl-Ventilen, durchgeführt. Die Studien wurden unter Verwendung eines Andersen-Cascade-Impactors (ACI), ausgestattet mit einem USP XXII-Metallkehlen-Einlassstutzen („metal throat entry Port“), ausgeführt.

[0068] Der ACI wurde bei einer Flussrate von $28,3 \pm 2$ l, Min⁻¹ betrieben. Alle Lösungs-HFA-Formulierungen wurden in den ACI durch einen Aktuator mit einem Düsendurchmesser von 0,22 mm ausgestoßen bzw. entladen. Die Abscheidung des Wirkstoffs an jeder ACI-Platte wurde durch Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC) bestimmt.

[0069] Die MMAD-Werte und die entsprechenden geometrischen Standardabweichungen (GSD) wurden aus den Schaubildern bzw. Plots des kumulativen Prozentwert-Untermaßes an auf jeder ACI-Platte gesammeltem Wirkstoff (Probit-Maßstab) gegen den oberen Cut-Off-Durchmesser für jede betreffende ACI-Platte (log10-Maßstab) berechnet.

[0070] Die folgenden Parameter wurden bestimmt: die abgemessene Dosis, welche die Summe der durch den Andersen-Apparat abgegebenen Dosis zuzüglich dem Rest an aktivem Inhaltsstoff der auf dem Aktuator der Vorrichtung abgeschieden wird, ist; die Menge auf dem Aktuator; die Menge im Adapter und in der Kehle (adp/Kehle); die Feinpartikeldosis oder atembare bzw. lungengängige Dosis (FPD), die die Menge an Partikeln ist, die beim Schritt 3 an den Filter des ACI abgeschieden werden und der Menge an Partikeln mit einer Größe von weniger als 4,7 µm entspricht; der Feinpartikelanteil oder der atembare bzw. lungengängige Anteil, der das Verhältnis zwischen der atembaren bzw. lungengängigen Dosis und der aus dem Aktuator abgegebenen („de-

livered ex-actuator") Dosis ist.

BEISPIEL 1

LÖSLICHKEITSSTUDIEN MIT β -ÖSTRADIOL

[0071] Die Löslichkeit von β -Östradiol wurde durch Herstellung von pMDI-Formulierungen, enthaltend 0,05–0,1% G/V β -Östradiol und verschiedene Prozentwerte von Ethanol, in entweder HFA134 oder HFA 227 untersucht. Es wurde gefunden, dass 17 β -Östradiol bei allen Konzentrationen und Prozentwerten von Ethanol, die untersucht wurden, unlöslich war. Die Zugabe von Glycerin und Wasser wurde mit dem Ziel der Verbesserung der Löslichkeit von 17 β -Östradiol in HFA134a untersucht.

[0072] Nur durch Zugabe kleiner Mengen Wasser (0,5% G/G) wurde es möglich, eine Lösungsformulierung enthaltend 0,05% G/V des aktiven Inhaltsstoffes herzustellen.

[0073] Es ist jedoch wahrscheinlich, dass die Anwesenheit von Wasser zu inakzeptablen Ausmaßen an Wirkstoffabbau führen konnte und/oder die Homogenität der Lösung nachteilig beeinflussen konnte, was zu physikalischen Stabilitätsproblemen führte. Darüberhinaus war es unwahrscheinlich, dass die genannte Konzentration an 17 β -Östradiol die zur Erzeugung eines therapeutischen Effekts notwendigen Serum-Östradiol-Werte ergab.

BEISPIEL 2

LÖSLICHKEITSSTUDIEN MIT β -ÖSTRADIOL-17-VALERAT UND AEROSOL-ABGABECHARAKTERISTIKA DER ENTSPRECHENDEN PMDI-FORMULIERUNGEN

Löslichkeitsstudien

[0074] Die Löslichkeit von β -Östradiol-17-valerat wurde durch Herstellung von pMDI-Formulierungen bei verschiedenen Prozentanteilen von Ethanol in HFA134a untersucht. Die Ergebnisse zeigten, dass eine Formulierung enthaltend 0,2% G/V β -Östradiol-17-valerat in etwa 15% G/G Ethanol mit HFA134a löslich ist.

[0075] Bei Zugabe von 0,5% G/G Propylenglykol sind 0,2% G/V β -Östradiol-17-valerat in 6% G/G Ethanol mit HFA134a löslich. Glycerin wurde ebenfalls als weiteres Co-Lösungsmittel in β -Östradiol-17-valerat-Formulierungen, die verschiedene Prozentanteile Ethanol und HFA134a enthielten, untersucht. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind in Tabelle 1 gezeigt. Mit Hilfe von 0,1% G/G Glycerin ist es möglich, 0,1% G/V β -Östradiol-17-valerat in HFA134a, das nur 5% G/G Ethanol enthält, zu lösen, und 0,2% G/V in HFA134a mit 8% G/G Ethanol.

Tabelle 1: Die Löslichkeit von β -Östradiol-17-valerat in HFA134a-Formulierungen bei verschiedenen Prozentwerten von Ethanol und 0,1% G/G Glycerin.

β -Östradiol-17-valerat (% G/V)	Ethanol (% G/G)	Löslichkeit
0,05	5	löslich
0,1	5	löslich
0,2	8	löslich
0,4	15	löslich

Aerosolabgabecharakteristika-Studien

[0076] Drei Lösungsformulierungen von β -Östradiol-17-valerat-HFA134a, enthaltend Ethanol und 0,5% G/G Propylenglykol oder 0,1% G/G Glycerin wurden hergestellt. Die Zusammensetzung der Formulierungen ist in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Zusammenfassung der Lösungsformulierungen mit β -Östradiol-17-valerat-HFA134a, verwendet in Cascade-Impaction-Studien bzw. kaskadischen Impaktions-Studien.

	β -Östradiol-17-valerat (%, G/V)	Ethanol (%, G/G)	weiteres Co-Lösungs- mittel (%, G/G)
Formulierung 1	0,2	8	0,1 Glycerin
Formulierung 2	0,1	10	0,5 Propylenglykol
Formulierung 3	0,1	5	0,1 Glycerin

[0077] Zwei ACI-Abscheidungsbestimmungen wurden mit jeder Formulierung ausgeführt. Zwanzig Stöße bzw. Sprühvorgänge wurden in den ACI entladen.

[0078] Tabelle fasst die Abgabecharakteristika der Östradiol-Valerat-Formulierungen zusammen. Diese Formulierungen besitzen einen MMAD von 1,25–1,4 μm und sollten daher gemäß Literatur eine tiefe bzw. durchgehende Lungenabscheidung („deep lung deposition“) und systemische Absorption durch die Lunge zur Folge haben (Newman et al., In: Dalby, R. S., Byron, P. R. and Fadd, S. J. Eds. Respiratory Drug Delivery VI, 1998, S. 9–15, Interpharm Press).

Tabelle 3: Zusammenfassung der Abgabecharakteristika von β -Östradiol-17-valerat-Formulierungen.

	Formulierung 1 (200 $\mu\text{g}/\text{Dosis}$)	Formulierung 2 (50 $\mu\text{g}/\text{Dosis}$)	Formulierung 3 (50 $\mu\text{g}/\text{Dosis}$)
Gemessene Dosis, μg	182,60	48,31	47,60
Abgegebene Dosis, μg	167,20	44,25	43,25
Adp/Kehle, μg	34,72	13,39	6,61
FPD, μg	128,94	29,36	35,80
FPF, (%)	70,6	60,8	75,2
MMAD, μm	1,40	1,25	1,40
GSD	1,85	2,60	1,70

BEISPIEL 3

LÖSLICHKEITSSTUDIEN ANDERER 17β -ÖSTRADIOLESTER UND AEROSOLABGABECHARAKTERISTIKA IHRER BETREFFENDEN PMDI-FORMULIERUNGEN

Löslichkeitsstudien

[0079] Die Löslichkeit anderer Ester von 17β -Östradiol wurde untersucht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4 zusammengefasst. Lediglich β -Östradiol-17-Enanthat, das die längste aliphatische Seitenkette aufweist, stellte sich als löslich bis zu 0,2% G/V in 5% G/G Ethanol, 0,1% G/G Glycerin und HFA134a heraus.

Tabelle 4: Löslichkeit verschiedener 17β -Östradiol-Ester in Ethanol und HFA134a in Gegenwart von bzw. ohne 0,1% G/G Glycerin.

Östradiol-Ester	Conc. (%, G/V)	Ethanol (%, G/G)	Glycerin (%, G/G)	Löslichkeit
3-Benzoat	0,1	10	–	unlöslich
3-Benzoat	0,1	13	–	unlöslich
17-Cypionat	0,1	5	0,1	unlöslich
17-Propionat	0,1	5	–	unlöslich
17-Enanthat	0,1	5	0,1	löslich
17-Enanthat	0,2	5	0,1	löslich

Aerosolabgabecharakteristika-Studien

[0080] Zwei ACI-Abscheidungsbestimmungen wurden mit einer 0,1% G/V β -Östradiol-17-enanthat-HFA134a-Lösungsformulierung durchgeführt, entsprechend 50 $\mu\text{g}/\text{Dosis}$, enthaltend 5% G/G Ethanol und 0,1% G/G Glycerin. Zehn Stöße wurden in den ACI entladen. Die erreichte Verteilung war ähnlich zu der bei der 0,1% G/V β -Östradiol-17-valerat-Formulierung beobachteten, die ebenfalls 5% G/G Ethanol und 0,1% Glycerin enthielt. Die Feinpartikeldosis (FPD) betrug 38,8 μg ; der Feinpartikelanteil (FPF) betrug 78,5%, bei einem MMAD von 1,5 μm und einem GSD-Wert von 1,7. Diese Werte stimmen gut mit denjenigen der β -Östradiol-17-valerat-Formulierung überein. Die Ergebnisse suggerieren, dass 17 β -Östradiol-Ester, wenn sie in einer HFA134a-Lösung, die bis zu 10% G/G Ethanol enthält und 0,5% G/G eines weiteren Co-Lösungsmittels, vorzugsweise ausgewählt aus Propylenglykol und Glycerin löslich sind, dieselben Abscheidungscharakteristika hervorbringen, unabhängig davon, welcher Acylrest verwendet wird.

BEISPIEL 4

LÖSLICHKEITSSTUDIEN VON 17 β -ÖSTRADIOL-3,17-DIPROPIONAT UND AEROSOLABGABECHARAKTERISTIKA DER ENTSPRECHENDEN pMDI-FORMULIERUNGEN

Löslichkeitsstudien

[0081] 0,4% G/V β -Östradiol-3,17-dipropionat können in HFA134a ohne Verwendung von Ethanol als Co-Lösungsmittel gelöst werden. Bei Zugabe von 5% G/G Ethanol zur Formulierung kann die gelöste Menge an β -Östradiol-3,17-dipropionat auf 1% G/V erhöht werden. Höhere Prozentanteile Ethanol in der Formulierung führen zu einem nichthomogenen System aufgrund von Kristallbildung. Es wird angenommen, dass diese Nichthomogenität bzw. Inhomogenität auf einen Anstieg der Menge an Rückstandswasser in der Formulierung beim Anstieg der Ethanolmenge zurückzuführen ist.

[0082] Die Zugabe von Wasser zu β -Östradiol-3,17-dipropionat-Formulierungen wurde ebenfalls untersucht. Die Zugabe von 0,3% G/G Wasser zu HFA134a-Formulierungen, die 0,05% G/V β -Östradiol-dipropionat und entweder 8, 10 oder 15% G/G Ethanol enthalten, führte zu einer inhomogenen Lösungsformulierung aufgrund von Wasser, das die Polarität der flüssigen Phase heraufsetzte.

Aerosolabgabecharakteristika-Studien

[0083] Zwei ACI-Abscheidungsbestimmungen wurden mit 0,4% G/V β -Östradiol-3,17-dipropionat-Formulierungen entsprechend 200 $\mu\text{g}/\text{Dosis}$, enthaltend entweder 0, 2 oder 5% G/G Ethanol und HFA134a durchgeführt. Zehn Dosen wurden in den ACI entladen. Ebenso wurde eine HFA134a-Lösungsformulierung, die 1% G/V β -Östradiol-3,17-dipropionat (500 $\mu\text{g}/\text{Dosis}$) und 5% G/G Ethanol enthielt, evaluiert. Das ACI-Abscheidungsprofil war von der Form her ähnlich dem mit der Lösungsformulierung mit 200 $\mu\text{g}/\text{Dosis}$ β -Östradiol-3,17-dipropionat/5% G/G Ethanol/HFA134a erreichten. Die Abgabecharakteristika aller 4 Formulierungen sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

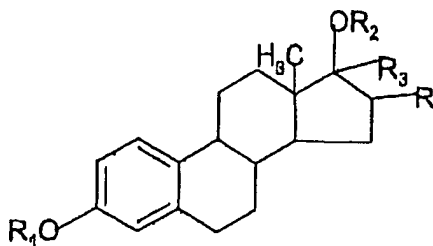
[0084] Die Ergebnisse zeigen, dass alle Formulierungen sehr effizient sind und über 75% Feinpartikelanteil $\text{FPF}_{<4,7 \mu\text{m}}$ erreichen. Die 0,4% G/V β -Östradiol-3,17-dipropionat-Formulierung ohne Ethanol führte zu einem sehr geringen MMAD, wie durch Hochfilterabscheidung („high filter deposition“) gezeigt. Die 0,4% G/V β -Östradiol-3,17-dipropionat-Formulierungen mit 2 und 5% G/G Ethanol erzeugten einen identischen MMAD, jedoch war der GSD der 5% G/G Ethanol-Formulierung geringer. Dies legt nahe, dass die Atomisierung der 0% G/G Ethanol-Formulierung hocheffizient ist, da sie eine größere Menge sehr kleiner Partikel ($< 0,43 \mu\text{m}$) erzeugt. Die Atomisierung der 2% G/G Ethanol-Formulierung ist ebenso sehr effizient, da sie ebenso große Mengen sehr kleiner Partikel ($< 0,43 \mu\text{m}$) produziert. Zur systemischen Abgabe jedoch muss die Menge solcher Partikel minimal sein, da viele aufgrund einer kurzen Verweilzeit in der Lunge ausgeatmet würden. Daher produziert die Formulierung, die 5% G/G Ethanol enthält, die Abscheidungscharakteristika, die am wahrscheinlichsten sind, um eine systemische Abgabe zu erreichen.

Tabelle 5: Zusammenfassung der Abgabecharakteristika von β -Östradiol-3,17-dipropionat-HFA134a-Formulierungen mit 200 $\mu\text{g}/50 \mu\text{l}$ (0,4% G/V) und 500 $\mu\text{g}/50 \mu\text{l}$ (1%) G/V.

	200 $\mu\text{g}/\text{Dosis}$ 0% G/G Ethanol	200 $\mu\text{g}/\text{Dosis}$ 2% G/G Ethanol	200 $\mu\text{g}/\text{Dosis}$ 5% G/G Ethanol	500 $\mu\text{g}/\text{Dosis}$ 5% G/G Ethanol
Gemessene Dosis, μg	178,88	172,95	170,80	456,85
Abgegebene Dosis, μg	153,85	159,65	154,70	408,25
Adp/Kehle, μg	9,67	25,07	29,99	66,03
FPD, μg	139,45	124,20	118,62	321,70
FPF, (%)	78,0	71,6	69,2	70,4
Dosis $\leq 0,43 \mu\text{m}$, μg (%)	48,35 (27,0)	18,10 (10,5)	5,36 (3,3)	23,43 (5,1)
MMAD, μm	0,90	1,50	1,50	1,90
GSD	2,60	2,10	1,80	1,85

Patentansprüche

1. Pharmazeutische Aerosollösungsformulierung, umfassend einen Ester eines 3,17-Dihydroxyöstratrien-Derivats als aktives Ingrediens in einer Konzentration von wenigstens 0,05% G/V in einem Gemisch, das ein Hydrofluoralkan-Treibmittel und ein oder mehrere Co-Lösungsmittel umfasst, wobei das 3,17-Dihydroxyöstratrien-Derivat zu der folgenden Formel gehört:



(I)

worin

R für H oder OH steht;

R₁ für H, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₁₀-Alkanoyl oder Benzoyl steht;

R₂ für C₁-C₁₀-Alkanoyl [oder (C₅-C₆) Cycloalkyl (C₁-C₅) alkanoyl] steht;

R₃ für H oder Ethinyl steht.

2. Pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 1, die als aktives Ingrediens eine Verbindung der Formel I, worin R₁ und R₂ C₂-C₇-Alkanoylgruppen sind, enthält.

3. Pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 1, die als aktives Ingrediens eine Verbindung der Formel I, worin R₁ und R₂ beide Propanoylgruppen sind oder worin R₁ H ist und R₂ C₅-C₇-Alkanoyl ist und R₃ H ist, enthält.

4. Pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 3, worin das aktive Ingrediens ausgewählt ist aus β -Östradiol-3,17-dipropionat oder β -Östradiol-17-valerat.

5. Pharmazeutische Formulierung nach einem vorangehenden Anspruch, worin das Co-Lösungsmittel ausgewählt ist aus Ethanol, Glycerin, Propylenglykol, Polyethylenglykol und deren Kombinationen.

6. Pharmazeutische Formulierung nach einem vorangehenden Anspruch, worin das Treibmittel ein oder

mehrere HFAs, ausgewählt aus HFA 134a und HFA 227, umfasst.

7. Pharmazeutische Formulierung nach einem vorangehenden Anspruch, worin das Co-Lösungsmittel Ethanol in einer Menge bis zu 10% G/G ist.

8. Verfahren für die Herstellung der Formulierungen der Ansprüche 1 bis 7, wobei das Verfahren die Schritte umfasst:

- (a) Abwiegen der erforderlichen Menge an aktivem Ingredienz in die Dose oder Phiolen;
- (b) Zugeben des geeigneten Volumens von Ethanol und einem weiteren Co-Lösungsmittel, wenn erforderlich;
- (c) Crimpen mit Ventilen und Begasen;
- (d) Zugeben eines Treibmittels, das ein Hydrofluoralkan (HFA) enthält.

9. Verwendung eines Esters von 3,17-Dihydroxyöstratrien-Derivaten zur Herstellung von pharmazeutischen Zusammensetzungen nach den Ansprüchen 1 bis 7 für die Behandlung von Postmenopausen-Symptomen und Menstruationsmigräne.

10. Verwendung eines Esters nach Anspruch 9, wobei das 3,17-Dihydroxyöstratrien-Derivat 17β -Östradiol ist.

11. Dosieraerosol, das die Lösungsformulierungen nach den Ansprüchen 1 bis 7 umfasst.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen