



(12) Ausschließungspatent

(11) DD 299 211 A7

Erteilt gemäß § 18 Absatz 2
Patentgesetz der DDR
vom 27. 10. 1983
in Übereinstimmung mit den entsprechenden
Festlegungen im Einigungsvertrag

5(51) A 61 K 31/57
A 61 K 9/12

DEUTSCHES PATENTAMT

(21)	DD A 61 K / 315 364 4	(22)	04.05.88	(45)	09.04.92
------	-----------------------	------	----------	------	----------

(71)	siehe (73)
(72)	Machold, Bernd, Dipl.-Chem.; Machold, Ursula, Dipl.-Chem.; Wallstein, Ulrich, Dipl.-Chem., DE
(73)	Ankerpharm GmbH, Ankerwerk Rudolstadt, Marx-Engels-Straße 74/76, O - 6820 Rudolstadt, DE

(54) Verfahren zur Herstellung einer Aerosolformulierung

(55) Verfahren; Herstellung; Aerosolformulierung; Partikel, öße, micronisiert, antiallergisch, antiinflammatorisch; Steroid; Gasphase; Treibgase, gesättigt

(57) Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung einer Aerosolformulierung aus Beclometasondipropionat, das auf eine Partikelgröße von 1–5 µm micronisiert worden ist und als Aerosoltreibgas verwendeten Halogenkohlenwasserstoffen oder deren Mischungen. Das erfindungsgemäße Verfahren zeichnet sich dadurch aus, daß das Partikelwachstum im Aerosoltreibgas dadurch begrenzt wird, daß das Steroid mit der Gasphase des Treibgases in engen Kontakt gebracht und mit dieser gesättigt wird. Die durch das erfindungsgemäße Verfahren hergestellte Aerosolformulierung wird zur Behandlung von Erkrankungen der Atemwege angewandt.

Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung einer Aerosolformulierung aus Beclometasondipropionat, das auf eine Partikelgröße von 1–5 µm micronisiert worden ist und als Aerosoltreibgas verwendeten Halogenkohlenwasserstoffen oder deren Mischungen, durch Mischen des Wirkstoffes mit dem flüssigen Treibgas oder deren Mischungen unter Suspensionsbildung, **dadurch gekennzeichnet**, daß der Wirkstoff vor dem Mischen solange mit der Gasphase des Treibgases in Kontakt gehalten wird, bis seine Masse um mindestens 15% zugenommen hat.
2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß zur Sättigung in der Gasphase Monofluortrichlormethan verwendet wird.
3. Verfahren nach Anspruch 1 bis 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Sättigung in der Gasphase bei 10°C bis 80°C, vorzugsweise bei 20°C bis 30°C erfolgt.
4. Verfahren nach Anspruch 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Sättigung bei erhöhtem Dampfdruck des Treibgases oder des Treibgasgemisches erfolgt.

Verfahren zur Herstellung einer Aerosolformulierung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren für die Herstellung einer antiallergischen, antiinflammatorischen Aerosolformulierung, insbesondere einer Mischung aus Beclometasondipropionat, das in einer micronisierten Form mit einer Partikelgröße von 1–5 µm vorliegt und einem als Treibgas für eine Aerosolformulierung verwendeten Halogenkohlenwasserstoff oder einem Halogenkohlenwasserstoffgemisch, wie zum Beispiel Monofluortrichlormethan oder Dichlordifluormethan. Die durch das erfindungsgemäße Verfahren hergestellte Aerosolformulierung wird zur Behandlung von Erkrankungen der Atemwege angewandt.

Aus der GB-PS 1429184 ist bekannt, daß einige Corticosteroide, wie zum Beispiel Beclometasondipropionat, die üblicherweise in Inhalationsaerosolen zur Behandlung von Atemwegserkrankungen eingesetzt werden und hierfür auf eine Partikelgröße von 1–5 µm micronisiert werden müssen, in den üblicherweise als Aerosoltreibgas eingesetzten Fluorchlorkohlenstoffen und deren Mischungen zum Kristallwachstum neigen. Dabei bilden sich Kristalle größer als 20 µm, die nicht tief genug inhalierbar und damit wirkungslos sind. In der gesamten Patentschrift wird geschrieben, daß dieses Kristallwachstum auf einer Solvatbindung des Steroids mit den Fluorchlorkohlenstoffen beruht. Gemäß dem beschriebenen Verfahren stellt man, gegebenenfalls unter Umkristallisation, dieses Solvat her, wobei größere Kristalle entstehen, die nachträglich micronisiert werden müssen, wobei dann in den Fluorchlorkohlenstoffen kein weiteres Partikelwachstum auftritt. Dieses Verfahren weist eine Reihe von Nachteilen auf. Es ist eine zusätzliche Vermahlung des Solvates erforderlich, was einen hohen Arbeits- und Energieaufwand erfordert und zudem wieder Teilchen höherer Energie schafft, die das Bestreben haben, gelöst zu werden und sich in einen Zustand niedriger Energie umkristallisieren.

Die GB-PS 2076422 beschreibt ein Verfahren, das die Zunahme der Partikelgröße in der Suspendierstufe verhindert, indem die Löslichkeit des Steroids in den Fluorchlorkohlenstoffen reduziert wird, wobei bei niedrigen Temperaturen bis –40°C gearbeitet und anfangs das Steroid nur mit einer kleinen Menge von Fluorchlorkohlenstoffen gemischt wird. Gelöste Partikel können durch Filtration entfernt werden. Das beschriebene Verfahren ist mit einem hohen energetischen und apparativen Aufwand, speziell durch das Rühren bei den angegebenen tiefen Temperaturen über einen langen Zeitraum, verbunden.

In den EP 0205530, DE 30 18550, EP 0039369, EP 01 72672 und der GB-PS 2107715 sind Solvate des Steroids mit anderen Lösungsmitteln, wie Alkanolen, Ethylacetat, n-Alkanen, Diisopropylether und Tetrahydrofuran beschrieben sowie das Monohydrat-Solvat. Diese Solvate müssen, ebenso wie das in der GB-PS 1429184 beschriebene Solvat, nach ihrer Herstellung nochmals mit den beschriebenen Nachteilen micronisiert werden. Sie enthalten außerdem einen bestimmten Anteil von Lösungsmitteln, die üblicherweise in Dosieraerosolen eingesetzt werden und zusätzliche Irritationen hervorrufen können. Durch die Erfindung wird ein verbessertes Verfahren zur Herstellung einer antiallergischen, antiinflammatorischen Aerosolformulierung bereitgestellt, das bei geringem energetischen und apparativen Aufwand die Herstellung stabiler Suspensionen ermöglicht und industriell anwendbar ist.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zur Herstellung einer Aerosolformulierung zur Verfügung zu stellen, das ein unzulässiges Anwachsen micronisierter Partikel eines antiallergisch inflammatorischen Steroids in den üblicherweise für Inhalationsaerosole eingesetzten Halogenkohlenwasserstoffen vermeidet.

Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung einer Aerosolformulierung aus einem auf eine Partikelgröße von 1–5 µm micronisierten antiallergisch, antiinflammatorisch wirkenden Steroid und als Aerosoltreibgas verwendeten Halogenkohlenwasserstoff.

Es wurde überraschenderweise gefunden, daß eine Zunahme der Partikelgröße über das zulässige Maß dadurch verhindert werden kann, indem man erfindungsgemäß das micronisierte Steroid längere Zeit mit der Gasphase des als Treibgas eingesetzten Halogenkohlenwasserstoffs, vorzugsweise des Monofluortrichlormethans, in engen Kontakt bringt, bis eine Sättigung eingetreten ist und das Steroid mindestens 15% seines Gewichtes zugenommen hat. Das so behandelte Steroid zeigt die für ein Solvat mit dem Halogenkohlenwasserstoff charakteristischen Banden im IR-Spektrum und weist eine Partikelgröße von 1–5 µm auf. Die Sättigung in der Gasphase erfolgt bei einer Temperatur von 10°C bis 80°C, vorzugsweise bei 20°C bis 30°C. Die Sättigung kann aber auch bei höheren Temperaturen als Zimmertemperatur und damit verbunden höherem Dampfdruck des Halogenkohlenwasserstoffs erfolgen, was aber einen höheren energetischen und apparativen Aufwand bedeutet. Bei den durch das erfindungsgemäße Verfahren hergestellten Aerosolformulierungen findet während der Aufbewahrung kein unzulässiges Anwachsen der Partikelgröße statt, so daß diese Formulierungen für Inhalationsaerosole gut geeignet sind. Das nach dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellte Produkt kann direkt unter üblichem Zusatz von Suspendierhilfsmitteln

homogenisiert und in den Halogenkohlenwasserstoffen suspendiert werden, worauf so nach den bekannten Verfahren der Druck- oder Kaltabfüllung zu Inhalationsaerosolen verarbeitet werden kann. Da das beschriebene Verfahren einen minimalen energetischen und apparativen Aufwand erfordert, ist es industriell gut anwendbar.

Beispiele

Beispiel 1

0,075 g micronisiertes Beclometasondipropionat wird nach Trocknung bei 105°C in die Gasphase eines geschlossenen Gefäßes eingebracht, das eine ausreichende Menge flüssigen Monofluortrichlormethans enthält. Durch kurzzeitiges Evakuieren wird die Luft aus dem Gefäß entfernt und eine gesättigte Monofluortrichlormethan-Atmosphäre geschaffen. Das Steroid wird bei Zimmertemperatur 1–3 Tage in dem Gefäß belassen, wobei es eine Gewichtszunahme von etwa 25% erfährt. Das so erhaltene Produkt wird in 50,0 g gekühltem Monofluortrichlormethan unter Zusatz von 0,015 g Sorbitantriöleat homogenisiert und suspendiert. 12,5 g dieser Mischung werden in einen Aerosolbehälter dosiert, der Behälter mit einem Dosierventil verschlossen und unter Druck werden 12,5 g Difluordichlormethan zudosiert.

Beispiel 2

7,5 g micronisiertes Beclometasondipropionat werden nach Trocknung bei 105°C in die Gasphase eines beheizbaren Druckgefäßes, das eine ausreichende Menge flüssigen Monofluortrichlormethans enthält, eingebracht, wobei auf eine möglichst große Oberfläche des Steroids geachtet wird. Das Druckgefäß wird zur Entfernung der Luft kurz evakuiert, verschlossen und auf 80°C erwärmt. Nach 1–3 Tagen wird nach Abkühlung und Druckausgleich das Steroid, das eine Gewichtszunahme von etwa 25% erfahren hat, entnommen, mit 12,0 g Sorbitantriöleat und unter Zugabe von 60 g gekühltem Monofluortrichlormethan suspendiert und homogenisiert. Die homogene Suspension wird in einem Druckgefäß mit Rührer mit 440 g Monofluortrichlormethan und 500 g Difluordichlormethan aufgefüllt. Aus diesem Gefäß wird die fertige Aerosolformulierung unter Druck und ständigem Rühren direkt in verschlossene Aerosolbehälter über das Ventil in einer Dosierung von 25 g eingefüllt.

Beispiel 3

0,075 g auf 1–5 µm micronisiertes Beclometasondipropionat wird in einem Wägegglas in den Gasraum eines kleinen Exsiccators gegeben, der zuvor ca. 1 cm hoch mit Methylenchlorid (CH_2Cl_2) gefüllt worden ist. Der Exsiccator wird kurz evakuiert, um die Luft zu entfernen und bei Zimmertemperatur aufbewahrt.

Nach 3 Tagen ermittelt man die Gewichtszunahme, die in der Regel über 20% liegen wird. Das Beclometasondipropionat wird nun in einen Aerosolbehälter überführt, mit einem Ventil verschlossen und mit 10 g Dichlordifluormethan beaufschlagt.

Beispiel 4

0,075 g micronisiertes Beclometasondipropionat (Teilchengröße <5 µm) wird in einem Wägegglas in den Gasraum eines ca. 1 cm hoch mit Chloroform (CHCl_3) befüllten Exsiccators gegeben, der zur Entfernung von Luft kurz evakuiert und anschließend bei Zimmertemperatur stengelassen wird, wodurch das Beclometasondipropionat eine Gewichtszunahme von über 20% erfährt. Nach 3 Tagen wird das so erhaltene Produkt in 50,0 g gekühlten Monofluortrichlormethan und 0,015 g Sorbitantriöleat homogenisiert und suspendiert. 12,5 g dieser Mischung werden in einen Aerosolbehälter dosiert, der Behälter mit einem Ventil verschlossen und 12,5 g Dichlordifluormethan zudosiert.

Beispiel 5

7,5 g micronisiertes Beclometasondipropionat wird in die Gasphase eines Druckgefäßes, das eine ausreichende Menge eines Gemisches aus Dichlortetrafluorethan und Monofluortrichlormethan im Verhältnis 1:1 enthält, eingebracht. Das Druckgefäß wird zur Entfernung von Luft kurzzeitig evakuiert und 3 Tage auf 40°C temperiert. Nun wird das Beclometasondipropionat, das in der Regel dann eine Gewichtszunahme von über 20% erfahren hat, entnommen, mit 12,0 g Sorbitantriöleat und 60,0 g gekühltem Monofluortrichlormethan suspendiert und homogenisiert, anschließend in ein Druckgefäß mit Rührer überführt. Es werden 440 g Monofluortrichlormethan und 560 g Dichlordifluormethan aufgefüllt und die Aerosolformulierung unter Druck und ständigem Rühren direkt in verschlossene Aerosolbehälter gefüllt.

Die Partikelgröße der nach den Beispielen 1 bis 5 hergestellten Produkte wurde unmittelbar nach der Herstellung, nach 3 Tagen, nach 7 und nach 30 Tagen mikroskopisch kontrolliert und ausgewertet. In diesem Zeitraum lagen sämtliche Partikel in dem für Inhalationsaerosole geeigneten Teilchengrößenspektrum von 1–10 µm, der Hauptanteil lag in dem Bereich von 2–5 µm.