



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 692 33 076 T3** 2007.07.12

(12) **Übersetzung der geänderten europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 066 828 B2**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **692 33 076.3**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **00 202 961.9**

(96) Europäischer Anmeldetag: **04.12.1992**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **10.01.2001**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **21.05.2003**

(97) Veröffentlichungstag

des geänderten Patents beim EPA: **06.12.2006**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **12.07.2007**

(51) Int Cl.⁸: **A61K 9/00** (2006.01)

A61K 9/12 (2006.01)

A61K 31/135 (2006.01)

A61K 31/56 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

9126378 **12.12.1991** **GB**

9126405 **12.12.1991** **GB**

9202522 **06.02.1992** **GB**

(73) Patentinhaber:

Glaxo Group Ltd., Greenford, Middlesex, GB

(74) Vertreter:

HOFFMANN & EITLE, 81925 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, SE

(72) Erfinder:

Marriott, Rachel Ann, San Diego, US; Taylor, Anthony James, Ware, Hertfordshire SG11 0DP, GB; Wyatt, David Andrew, Ware, Hertfordshire SG11 0DP, GB

(54) Bezeichnung: **Aerosolpräparate**

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

[0001] Diese Erfindung betrifft Aerosol-Formulierungen mit Verwendung zur Verabreichung von Medikamenten durch Inhalation.

[0002] Die Verwendung von Aerosolen zur Verabreichung von Medikamenten ist seit mehreren Jahrzehnten bekannt. Solche Aerosole umfassen allgemein das Medikament, ein oder mehrere Chlorfluorkohlenstoff-Treibmittel und entweder ein Tensid oder ein Lösungsmittel, wie Ethanol. Die am häufigsten verwendeten Aerosol-Treibmittel für Medikamente waren Treibmittel-11 (CCl_3F) und/oder Treibmittel-114 ($\text{CF}_2\text{ClCF}_2\text{Cl}$) mit Treibmittel-12 (CCl_2F_2). Jedoch wird von diesen Treibmitteln jetzt angenommen, daß sie den Abbau von Ozon in der Stratosphäre hervorrufen, und es besteht deshalb ein Bedarf an der Bereitstellung von Aerosol-Formulierungen für Medikamente, die sogenannte "ozonfreundliche" Treibmittel einsetzen.

[0003] Eine Klasse von Treibmitteln, von denen angenommen wird, daß sie minimale Ozon-abbauende Wirkungen im Vergleich zu herkömmlichen Chlorfluorkohlenstoffen haben, umfaßt Fluorkohlenstoffe und wasserstoffhaltige Chlorfluorkohlenstoffe, und eine Anzahl von medizinischen Aerosol-Formulierungen, die solche Treibmittelsysteme verwenden, werden z.B. in EP 0372777, WO 91/04011, WO 91/11173, WO 91/11495 und WO 91/14422 offenbart. Diese Anmeldungen betreffen alle die Herstellung von Druckaerosolen zur Verabreichung von Medikamenten und versuchen die mit der Verwendung der neuen Klasse von Treibmitteln verbundenen Probleme auszuräumen, insbesondere die Stabilitätsprobleme, die mit den hergestellten pharmazeutischen Formulierungen verbunden sind. Die Anmeldungen schlagen alle die Zugabe eines oder mehrerer Hilfsstoffe vor, wie von Alkoholen, Alkanen, Dimethylether, Tensiden (einschließlich fluorierten und nicht-fluorierten Tensiden, Carbonsäuren, Polyethoxylaten etc.) und sogar von herkömmlichen Chlorfluorkohlenstoff-Treibmitteln in geringen Mengen, die zur Minimierung einer potentiellen Ozonschädigung gedacht sind.

[0004] So erfordert z.B. EP 0372777 die Verwendung von 1,1,1,2-Tetrafluorethan in Kombination mit sowohl einem Verschnittmittel mit größerer Polarität als 1,1,1,2-Tetrafluorethan (z.B. einem Alkohol oder einem niederen Alkan) als auch mit einem Tensid, um eine stabile Formulierung eines Medikamentenpulvers zu erreichen. Insbesondere wird in der Beschreibung auf Seite 3, Zeile 7 festgestellt, daß "gefunden wurde, daß die Verwendung von Treibmittel-134a (1,1,1,2-Tetrafluorethan) und Arzneistoff als binäre Mischung oder in Kombination mit einem herkömmlichen Tensid wie Sorbitantrioleat keine Formulierungen mit geeigneten Eigenschaften zur Verwendung mit Druckinhalatoren bereitstellt". Tenside werden allgemein von den Fachleuten als wesentliche Komponenten von Aerosol-Formulierungen betrachtet, die nicht nur zur Reduzierung der Aggregation des Medikaments erforderlich sind, sondern ebenfalls zur Schmierung des eingesetzten Ventils, um dadurch eine gleichmäßige Reproduzierbarkeit der Ventilauslösung und Genauigkeit der abgegebenen Dosis sicherzustellen. Während WO 91/11173, WO 91/11495 und WO 91/14422 Formulierungen betreffen, die eine Mischung aus Arzneistoff und Tensid umfassen, offenbart WO 91/04011 medizinische Aerosol-Formulierungen, in denen die teilchenförmigen Medikamente mit Tensid vor der Dispergierung in 1,1,1,2-Tetrafluorethan vorbeschichtet sind.

[0005] WO 92/08447 offenbart Formulierungen, die einen Arzneistoff, der mit einem Tensid oberflächenbeschichtet ist, und ein Fluorkohlenwasserstoff-Treibmittel umfassen. WO 91/11496 offenbart die Verwendung von HFA227 als alternatives Treibmittel, gegebenenfalls im Gemisch mit einem anderen Treibmittelgas. US 3 320 125 offenbart CFC-haltige pharmazeutische Aerosol-Formulierungen, in denen die Verwendung von Sorbitantrioleat durch Verwendung von Treibmittel-11 in einer Konzentration von 5 bis 50 % vermieden wird.

[0006] Wir haben jetzt überraschend gefunden, daß es im Gegensatz zu diesen Lehren tatsächlich möglich ist, zufriedenstellende Dispersionen bestimmter Medikamente in Fluorkohlenstoff- oder wasserstoffhaltigen Chlorfluorkohlenstoff-Treibmitteln, wie 1,1,1,2-Tetrafluorethan, ohne Rückgriff auf die Verwendung irgendeines Tensids oder Verschnittmittels in der Zusammensetzung oder die Notwendigkeit der Vorbehandlung des Medikaments vor der Dispergierung im Treibmittel zu erhalten.

[0007] Es wird somit in einem Aspekt der Erfindung eine pharmazeutische Aerosol-Formulierung zur Verwendung in der Verabreichung von Medikamenten durch Inhalation bereitgestellt, die dadurch gekennzeichnet ist, daß sie im wesentlichen aus teilchenförmigem Medikament, das Salmeterol oder ein physiologisch akzeptables Salz davon und Fluticasonpropionat in Kombination ist, und 1,1,1,2-Tetrafluorethan als Treibmittel besteht, und daß die Formulierung frei von Tensid ist, worin die Formulierung Medikament in einer Menge von 0,01 bis 1 % G/G relativ zum Gesamtgewicht der Formulierung enthält. Mit "frei von Tensid" sind Formulierungen gemeint, die keine signifikanten Mengen von Tensid enthalten, z.B. weniger als 0,0001 Gew.-% des Medikaments.

[0008] Es wird ebenfalls eine pharmazeutische Aerosol-Formulierung zur Verwendung in der Verabreichung von Medikamenten durch Inhalation bereitgestellt, die dadurch gekennzeichnet ist, daß sie aus teilchenförmigem Medikament, das Salmeterol oder ein physiologisch akzeptables Salz davon und Fluticasonpropionat in Kombination ist, und 1,1,1,2-Tetrafluorethan als Treibmittel besteht, worin die Formulierung Medikament in einer Menge von 0,01 bis 1 % G/G relativ zum Gesamtgewicht der Formulierung enthält.

[0009] Als einen weiteren Aspekt stellt die vorliegende Erfindung die Verwendung einer pharmazeutischen Aerosol-Formulierung wie zuvor definiert zur Herstellung eines Medikaments zur Verabreichung durch Inhalation zur Behandlung von Atemwegsstörungen bereit.

[0010] Die Teilchengröße des teilchenförmigen (z.B. mikronisierten) Medikaments sollte so sein, daß sie die Inhalation des im wesentlichen gesamten Medikaments in die Lunge bei Verabreichung der Aerosol-Formulierung erlaubt, und wird somit geringer als 100 µm sein, wünschenswert weniger als 20 µm und bevorzugt im Bereich von 1 bis 10 µm, z.B. 1 bis 5 µm.

[0011] Geeignete pharmazeutisch akzeptable Salze von Medikamenten mit Verwendung in den erfindungsgemäßen Formulierungen schließen Säureadditionssalze ein, wie z.B. Sulfate, Hydrochloride und Xinafoate (1-Hydroxy-2-naphthoat), Aminsalze oder Alkalimetallsalze (z.B. Natrium). Salmeterol wird bevorzugt in Form seines Xinafoatsalzes sein.

[0012] Das Treibmittel zur Verwendung in der Erfindung ist 1,1,1,2-Tetrafluorethan, das einen ausreichenden Dampfdruck besitzt, um es als Treibmittel wirksam zu machen.

[0013] Es ist wünschenswert, daß die Formulierungen der Erfindung keine Komponenten enthalten, die den Abbau von Ozon in der Stratosphäre hervorrufen. Insbesondere ist es wünschenswert, daß die Formulierung im wesentlichen frei von Chlorfluorkohlenstoffen sind, wie CCl_3F , CCl_2F_2 und CF_3CCl_3 .

[0014] Ferner sind Formulierungen bevorzugt, die im wesentlichen frei von flüchtigen Hilfsstoffen sind, wie von einem gesättigten Kohlenwasserstoff, z.B. Propan, n-Butan, Isobutan, Pentan und Isopentan, oder einem Dialkylether, z.B. Dimethylether.

[0015] Es wird einem Fachmann ersichtlich sein, daß die Medikamente nach Bedarf in Form von Salzen (z.B. als Alkalimetall- oder Aminsalze oder als Säureadditionssalze) verwendet werden können, um die Aktivität und/oder Stabilität des Medikaments zu optimieren und/oder die Löslichkeit des Medikaments im Treibmittel zu minimieren.

[0016] Besonders bevorzugte Aerosol-Formulierungen enthalten eine Kombination aus Salmeterolxinafoat und Fluticasonpropionat.

[0017] Die Formulierungen der Erfindung können durch Dispergieren des Medikaments im ausgewählten Treibmittel in einem geeigneten Behälter hergestellt werden, z.B. mit Hilfe von Ultraschall. Das Verfahren wird wünschenswert unter wasserfreien Bedingungen durchgeführt, um etwaige nachteilige Wirkungen von Feuchtigkeit auf die Suspensionsstabilität auszuschließen.

[0018] Die erfindungsgemäßen Formulierungen bilden schwach ausgeflockte Suspensionen beim Stehen, aber überraschend wurde gefunden, daß diese Suspensionen leicht durch schwaches Bewegen redispersiert werden, wodurch Suspensionen mit ausgezeichneten Übertragungseigenschaften bereitgestellt werden, die zur Verwendung in Druckinhalatoren geeignet sind, selbst nach längerer Lagerung. Die Vermeidung der Verwendung von Formulierungsexzipienten, z.B. Tensiden, Verschnittmitteln, etc., in den erfindungsgemäßen Aerosol-Formulierungen ist ebenfalls vorteilhaft, da die Formulierungen im wesentlichen geschmacks- und geruchsfrei, weniger reizend und weniger toxisch als herkömmliche Formulierungen sein können.

[0019] Die chemische und physikalische Stabilität und die pharmazeutische Annehmbarkeit der erfindungsgemäßen Aerosol-Formulierungen kann durch den Fachleuten wohlbekannte Techniken bestimmt werden. So kann z.B. die chemische Stabilität der Komponenten durch HPLC-Test bestimmt werden, z.B. nach längerer Lagerung des Produkts. Physikalische Stabilitätsdaten können aus anderen herkömmlichen analytischen Techniken gewonnen werden, wie z.B. durch Leckageuntersuchung, durch den Ventilübertragungstest (durchschnittliche Sprühstoßmassen pro Auslösung), durch Dosisreproduzierbarkeitsuntersuchung (Wirkstoff pro Auslösung) und Sprühverteilungsanalyse.

[0020] Die Teilchengrößenverteilung der erfindungsgemäßen Aerosol-Formulierungen ist besonders beeindruckend und kann durch herkömmliche Techniken gemessen werden, z.B. durch Kaskadenstoß ("cascade impaction") oder durch das "Twin Impinger"-Analyseverfahren. Wie hier verwendet bedeutet der Verweis auf den "Twin Impinger"-Test die "Determination of the deposition of the emitted dose in pressurised inhalations using apparatus A" wie in der britischen Pharmakopoe 1988, Seiten A204-207, Anhang XVII C definiert. Solche Techniken ermöglichen die Berechnung der "atembaren Fraktion" der Aerosol-Formulierungen. Wie hier verwendet bedeutet der Verweis auf "atembare Fraktion" die Menge des Wirkstoffs, der in der unteren Impingerkammer pro Auslösung aufgefangen wird, ausgedrückt als Prozentanteil der Gesamtmenge des Wirkstoffs, der pro Auslösung unter Verwendung des oben beschriebenen "Twin Impinger"-Verfahrens übertragen wird. Es wurde gefunden, daß die erfindungsgemäßen Formulierungen eine atembare Fraktion von 20 Gew.-% oder mehr des Medikaments, bevorzugt 25 bis 70 %, z.B. 30 bis 60 % aufweisen.

[0021] Die Formulierungen zur Verwendung in der Erfindung können in Kanister gefüllt werden, die zur Abgabe pharmazeutischer Aerosol-Formulierungen geeignet sind. Kanister umfassen allgemein einen Behälter, der dem Dampfdruck des Treibmittels standhalten kann, wie eine Kunststoff- oder kunststoffbeschichtete Glasflasche oder bevorzugt eine Metalldose, z.B. eine Aluminiumdose, die gegebenenfalls eloxiert, lackbeschichtet und/oder kunststoffbeschichtet sein kann, wobei der Behälter mit einem Dosierventil verschlossen ist. Die Dosierventile sind geschaffen, um eine abgemessene Menge der Formulierung pro Auslösung zu übertragen, und beinhalten eine Dichtung zur Verhinderung einer Leckage von Treibmittel durch das Ventil. Die Dichtung kann jedes geeignete elastomere Material umfassen, wie z.B. niederdichtes Polyethylen, Chlorbutyl, schwarze und weiße Butadien-Acrylnitril-Kautschuke, Butyl-Kautschuk und Neopren. Geeignete Ventile sind kommerziell von Herstellern erhältlich, die in der Aerosolindustrie wohlbekannt sind, z.B. Valois, Frankreich (z.B. DF10, DF30, DF60), Bepak plc, UK (z.B. BK300, BK356) und 3M-Neotechnic Ltd., UK (z.B. Spraymiser™).

[0022] Herkömmliche Masseherstellungsverfahren und Maschinenausrüstung, die den Fachleuten der Herstellung pharmazeutischer Aerosole wohlbekannt sind, können zur Herstellung von Chargen im großen Maßstab für die gewerbliche Herstellung gefüllter Kanister eingesetzt werden. So wird z.B. in einem Masseherstellungsverfahren ein Dosierventil auf eine Aluminiumdose zur Bildung eines leeren Kanisters gekrimpt. Das teilchenförmige Medikament wird zu einem Füllgefäß gegeben, und verflüssigtes Treibmittel wird unter Druck durch das Füllgefäß in ein Herstellungsgefäß gefüllt. Die Arzneistoffsuspension wird vermischt, bevor sie zu einer Füllmaschine umgewälzt wird, und eine Teilmenge der Arzneistoffsuspension wird dann durch das Dosierventil in den Kanister gefüllt. Typischerweise wird in Chargen, die zur pharmazeutischen Verwendung hergestellt werden, jeder gefüllte Kanister auf sein Gewicht überprüft, mit einer Chargen-Nummer codiert und in einem Tablett zur Lagerung vor der Freisetzung untersucht verpackt.

[0023] Jeder gefüllte Kanister wird zweckmäßig vor der Verwendung in eine geeignete Kanalisierungsvorrichtung eingepaßt, um einen Dosierinhalator zur Verabreichung des Medikaments in die Lunge oder Nasenhöhle eines Patienten zu bilden. Geeignete Kanalisierungsvorrichtungen umfassen z.B. einen Ventilauslöser und einen zylindrischen oder konusartigen Durchgang, durch den Medikament aus dem gefüllten Kanister über das Dosierventil in die Nase oder den Mund eines Patienten übertragen werden kann, z.B. einen Mundstückauslöser. Dosierinhalatoren werden konstruiert, um eine feste Einheitsdosierung von Medikament pro Auslösung oder "Sprühstoß" zu übertragen, z.B. im Bereich von 10 bis 5000 µg Medikament pro Sprühstoß.

[0024] Die Verabreichung von Medikament kann zur Behandlung von milden, moderaten oder schweren, akuten oder chronischen Symptomen oder zur prophylaktischen Behandlung indiziert sein. Es wird anerkannt werden, daß die präzise, verabreichte Dosis vom Alter und Zustand des Patienten, des besonderen verwendeten teilchenförmigen Medikaments und der Häufigkeit der Verabreichung abhängen wird und sie letztlich in der Verantwortung des behandelnden Arztes liegen wird. Wenn Kombinationen aus Medikamenten eingesetzt werden, wird die Dosis jeder Komponente der Kombination allgemein diejenige sein, die für jede Komponente eingesetzt wird, wenn sie allein verwendet wird. Typischerweise kann die Verabreichung ein- oder mehrmals, z.B. 1- bis 8-mal pro Tag, erfolgen, was z.B. 1, 2, 3 oder 4 Sprühstöße jedesmal ergibt.

[0025] Geeignete tägliche Dosen können z.B. im Bereich von 50 bis 200 µg Salmeterol und 50 bis 2000 µg Fluticasonpropionat sein, abhängig von der Schwere der Erkrankung.

[0026] So kann z.B. jede Ventilauslösung 25 µg Salmeterol und 25, 50, 125 oder 250 µg Fluticasonpropionat übertragen. Typischerweise enthält jeder gefüllte Kanister zur Verwendung in einem Dosierinhalator 100, 160 oder 240 abgemessene Dosierungen oder Sprühstöße von Medikament.

[0027] Atemwegsstörungen wie z.B. Asthma können durch die Verabreichung durch Inhalation einer wirksa-

men Menge einer Formulierung wie hier beschrieben behandelt werden.

[0028] Die folgenden nicht-beschränkenden Beispiele dienen zur Erläuterung der Erfindung.

Beispiel 1

	Pro Inhalator	Pro Auslösung
	% G/G	
Salmeterolxinafoat	0,048	36,25 µg
Fluticasonpropionat	0,066	50 µg
1,1,1,2-Tetrafluorethan	auf 100	auf 75,8 mg

[0029] Mikronisierte Medikamente wurden in eine Aluminiumdose eingewogen, 1,1,1,2-Tetrafluorethan (18,2 g) wurde aus einem Vakuumkolben hinzugegeben, und ein Dosierventil wurde an seine Stelle gekrimpt.

Beispiel 2

	Pro Inhalator	Pro Auslösung
	% G/G	
Salmeterolxinafoat	0,048	36,25 µg
Fluticasonpropionat	0,165	125 µg
1,1,1,2-Tetrafluorethan	auf 100	auf 75,8 mg

[0030] Mikronisierte Medikamente wurden in eine Aluminiumdose eingewogen, 1,1,1,2-Tetrafluorethan (18,2 g) wurde aus einem Vakuumkolben hinzugegeben, und ein Dosierventil wurde an seine Stelle gekrimpt.

Beispiel 3

	Pro Inhalator	Pro Auslösung
	% G/G	
Salmeterolxinafoat	0,048	36,25 µg
Fluticasonpropionat	0,132	100 µg
1,1,1,2-Tetrafluorethan	auf 100	auf 75,8 mg

Beispiel 4

	Pro Inhalator	Pro Auslösung
	% G/G	
Salmeterolxinafoat	0,048	36,25 µg
Fluticasonpropionat	0,330	250 µg
1,1,1,2-Tetrafluorethan	auf 100	auf 75,8 mg

Beispiel 5

	Pro Inhalator	Pro Auslösung
	% G/G	
Salmeterolxinafoat	0,048	36,25 µg
Fluticasonpropionat	0,264	200 µg
1,1,1,2-Tetrafluorethan	auf 100	auf 75,8 mg

[0031] In den Beispielen 3 bis 5 werden mikronisierte Medikamente in Aluminiumdosen eingewogen,

1,1,1,2-Tetrafluorethan (18,2 g) wird aus einem Vakuumkolben hinzugegeben, und Dosierventile werden an ihre Stelle gekrimpt.

Patentansprüche

1. Pharmazeutische Aerosol-Formulierung zur Verwendung in der Verabreichung von Medikamenten durch Inhalation, **dadurch gekennzeichnet**, daß sie im wesentlichen aus teilchenförmigem Medikament, das Salmeterol oder ein physiologisch akzeptables Salz davon und Fluticasonpropionat in Kombination ist, und 1,1,1,2-Tetrafluorethan als Treibmittel besteht, und daß die Formulierung frei von Tensid ist, worin die Formulierung Medikament in einer Menge von 0,01 bis 1 % G/G relativ zum Gesamtgewicht der Formulierung enthält.

2. Pharmazeutische Aerosol-Formulierung zur Verwendung in der Verabreichung von Medikamenten durch Inhalation, dadurch gekennzeichnet, daß sie aus teilchenförmigem Medikament, das Salmeterol oder ein physiologisch akzeptables Salz davon und Fluticasonpropionat in Kombination ist, und 1,1,1,2-Tetrafluorethan als Treibmittel besteht, worin die Formulierung Medikament in einer Menge von 0,01 bis 1 % G/G relativ zum Gesamtgewicht der Formulierung enthält.

3. Formulierung gemäß Anspruch 1 oder 2, worin Salmeterol als das Xinafoatsalz vorhanden ist.

4. Pharmazeutische Aerosol-Formulierung gemäß Anspruch 3, worin Salmeterolxinafoat in der Formulierung in einer Konzentration von 0,048 % G/G vorhanden ist und Fluticasonpropionat in der Formulierung in einer Konzentration von 0,066 % G/G vorhanden ist.

5. Pharmazeutische Aerosol-Formulierung gemäß Anspruch 3, worin Salmeterolxinafoat in der Formulierung in einer Konzentration von 0,048 % G/G vorhanden ist und Fluticasonpropionat in der Formulierung in einer Konzentration von 0,165 % G/G vorhanden ist.

6. Pharmazeutische Aerosol-Formulierung gemäß Anspruch 3, worin Salmeterolxinafoat in der Formulierung in einer Konzentration von 0,048 % G/G vorhanden ist und Fluticasonpropionat in der Formulierung in einer Konzentration von 0,132 % G/G vorhanden ist.

7. Pharmazeutische Aerosol-Formulierung gemäß Anspruch 3, worin Salmeterolxinafoat in der Formulierung in einer Konzentration von 0,048 % G/G vorhanden ist und Fluticasonpropionat in der Formulierung in einer Konzentration von 0,330 % G/G vorhanden ist.

8. Pharmazeutische Aerosol-Formulierung gemäß Anspruch 3, worin Salmeterolxinafoat in der Formulierung in einer Konzentration von 0,048 % G/G vorhanden ist und Fluticasonpropionat in der Formulierung in einer Konzentration von 0,264 % G/G vorhanden ist.

9. Pharmazeutische Aerosol-Formulierung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8, worin die Verwendung die Verwendung in der Behandlung von Atemwegsstörungen ist.

10. Pharmazeutische Aerosol-Formulierung gemäß Anspruch 9, worin die Atemwegsstörung Asthma ist.

11. Verwendung einer pharmazeutischen Aerosol-Formulierung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8 zur Herstellung eines Medikaments zur Verabreichung durch Inhalation zur Behandlung von Atemwegsstörungen.

12. Verwendung einer pharmazeutischen Aerosol-Formulierung gemäß Anspruch 11, worin die Atemwegsstörung Asthma ist.

13. Kanister, umfassend einen mit einem Dosierventil verschlossenen Behälter, der eine pharmazeutische Aerosol-Formulierung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8 enthält.

14. Kanister gemäß Anspruch 13, worin der Behälter eine Aluminiumdose ist.

15. Kanister gemäß Anspruch 14, worin die Aluminiumdose eloxiert, lackbeschichtet und/oder kunststoffbeschichtet ist.

16. Dosierinhalator, der einen Kanister gemäß einem der Ansprüche 13 bis 15 umfaßt, eingepaßt in eine geeignete Kanalisierungsvorrichtung.

17. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Aerosol-Formulierung zur Verwendung in der Verabreichung von Medikamenten durch Inhalation, dadurch gekennzeichnet, daß sie im wesentlichen aus teilchenförmigem Medikament, das Salmeterol oder ein physiologisch akzeptables Salz davon und Fluticasonpropionat in Kombination ist, und 1,1,1,2-Tetrafluorethan als Treibmittel besteht, und daß die Formulierung frei von Tensid ist, worin die Formulierung Medikament in einer Menge von 0,01 bis 1 % G/G relativ zum Gesamtgewicht der Formulierung enthält, wobei das Verfahren das Dispergieren des Medikaments im Treibmittel umfaßt.

18. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Aerosol-Formulierung zur Verwendung in der Verabreichung von Medikamenten durch Inhalation, dadurch gekennzeichnet, daß sie aus teilchenförmigem Medikament, das Salmeterol oder ein physiologisch akzeptables Salz davon und Fluticasonpropionat in Kombination ist, und 1,1,1,2-Tetrafluorethan als Treibmittel besteht, worin die Formulierung Medikament in einer Menge von 0,01 bis 1 % G/G relativ zum Gesamtgewicht der Formulierung enthält, wobei das Verfahren das Dispergieren des Medikaments im Treibmittel umfaßt.

19. Verfahren gemäß Anspruch 17 oder 18, worin Salmeterol als das Xinafoatsalz vorhanden ist.

20. Verfahren gemäß Anspruch 19, worin Salmeterolxinafoat in der Formulierung in einer Konzentration von 0,048 % G/G vorhanden ist und Fluticasonpropionat in der Formulierung in einer Konzentration von 0,066 % G/G vorhanden ist.

21. Verfahren gemäß Anspruch 19, worin Salmeterolxinafoat in der Formulierung in einer Konzentration von 0,048 % G/G vorhanden ist und Fluticasonpropionat in der Formulierung in einer Konzentration von 0,165 % G/G vorhanden ist.

22. Verfahren gemäß Anspruch 19, worin Salmeterolxinafoat in der Formulierung in einer Konzentration von 0,048 % G/G vorhanden ist und Fluticasonpropionat in der Formulierung in einer Konzentration von 0,132 % G/G vorhanden ist.

23. Verfahren gemäß Anspruch 19, worin Salmeterolxinafoat in der Formulierung in einer Konzentration von 0,048 % G/G vorhanden ist und Fluticasonpropionat in der Formulierung in einer Konzentration von 0,330 % G/G vorhanden ist.

24. Verfahren gemäß Anspruch 19, worin Salmeterolxinafoat in der Formulierung in einer Konzentration von 0,048 % G/G vorhanden ist und Fluticasonpropionat in der Formulierung in einer Konzentration von 0,264 % G/G vorhanden ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen