



SUOMI - FINLAND  
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS  
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

(12) PATENTTIJULKAISU  
PATENTSKRIFT



FI000118512B

(10) FI 118512 B

(45) Patentti myönnetty - Patent beviljats

14.12.2007

(51) Kv.lk. - Int.kl.

**A61K 31/56 (2006.01)**

**A61K 9/72 (2006.01)**

(21) Patentihakemus - Patentansökning

964634

(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag

20.11.1996

(24) Alkuperäpäivä - Löpdag

19.05.1995

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig

20.11.1996

(86) Kv. hakemus - Int. ansökan

PCT/EP95/01913

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet

21.05.1994 GB 9410222 P

(73) Haltija - Innehavare

1 •Glaxo Wellcome Australia Ltd, 1061 Mountain Highway, Boronia, Victoria 3155, AUSTRALIA, (AU)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1 •Tainsh, David Alexander, c/o Glaxo Research and Development Limited, Park Road, Ware, Hertfordshire SG12 0DP, ISO-BRITANNIA, (GB)

2 •Lott, Trevor Leslie, c/o Glaxo Research and Development Limited, Park Road, Ware, Hertfordshire SG12 0DP, ISO-BRITANNIA, (GB)

3 •Snell, Dorothy Jill, c/o Glaxo Australia Pty. Limited, 1061 Mountain Highway, Boronia, VIC 3155, AUSTRALIA, (AU)

4 •Lam, Li Fong, c/o Glaxo Australia Pty. Limited, 1061 Mountain Highway, Boronia, VIC 3155, AUSTRALIA, (AU)

(74) Asiamies - Ombud: Kolster Oy Ab

Iso Roobertinkatu 23, 00120 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

**Flutikasonpropionaattiformuloita**  
**Flutikasonpropionatformulationer**

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

----

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksintö koskee formuloita, jotka ovat käyttökelpoisia lääkkeiden antamiseksi inhalaationa. Keksintö koskee erityisesti formulaa, joka käsittää flutikasonpropionaattia, joka on olennaisesti kokonaan hiukkaskooltaan alle 12 µm, yhtä tai useampaa pinta-aktiivisuusainetta, yhtä tai useampaa puskurointiainetta ja vettä. Kuvataan myös menetelmää hengitystiehäiriöiden hoitamiseksi antamalla inhalaationa vaikuttava määrä edellä määritellyn kaltaista formulaa.

Uppfinningen avser kompositioner för administration av läkemedel via inhalation. Uppfinningen avser speciellt en komposition, som omfattar fluticasonpropionat med partikelstorleken under 12 µm för väsentligen alla partiklar, ett eller flera ytaktiva ämnen, ett eller flera buffertmedel och vatten. Uppfinningen avser även ett sätt för behandling av sjukdomar i andningsorganen, som omfattar administrationen via inhalation effektiv mängd av en ovan definierad komposition.

**Flutikasonipropionaattiformuloita**

Tämä keksintö koskee flutikasoniestereitä käsittä-  
viä farmaseuttisia koostumuksia koskevia tai niihin liit-  
5 tyviä parannuksia. Keksintö koskee erityisesti uudenlaisia  
formuloita, jotka ovat käyttökelpoisia annettaessa fluti-  
kasonipropionaattia inhalaationa.

Flutikasonipropionaatti on hyväksytty nimi S-fluo-  
rimetyyli-6a,9a-difluori-11b-hydroksi-16a-metyyli-17a-  
10 propionyylioksi-3-oksandrosta-1,4-dieeni-17b-karbotioaa-  
tille, kortikosteroidille, jolla tiedetään olevan paikal-  
linen anti-inflammatorinen aktiivisuus ja jota kuvataan ja  
jota koskevia patenttivaatimuksia esitetään GB-hakemusjul-  
kaisussa 2 088 877. Astmatilojen hoidossa on havaittu te-  
15 hokkaaksi antaa flutikasonipropionaattia pieniä, perinteis-  
esti mikronisaatiolla valmistettuja lääkehiukkasia sisäl-  
tävien kuivien jauheiden tai aerosolien muodossa. Flutika-  
sonipropionaattiaaerosoleja on perinteisesti annettu annos-  
inhalaattorien avulla, jotka on suunniteltu vapauttamaan  
20 kiinteä yksikköannos lääkettä käyttökertaa eli "puhallus-  
ta" kohden. Joillekin potilaille, erityisesti lapsille ja  
vanhuksille, on vaikeaa koordinoida annosinhalaattorin  
käyttö sisäänhengityksen kanssa, eivätkä he pysty siten  
hyödyntämään tätä antotapaa tehokkaasti. Lisäksi osa poti-  
25 laista kokee kuivien jauheiden inhaloinnin vaikeaksi tai  
epämiellyttäväksi. Siksi on kysyntää farmaseuttiselle for-  
mulalle, joka sisältää flutikasonipropionaattia sumutuk-  
seen soveltuvassa muodossa.

Tämä keksintö tarjoaa siten ensimmäisenä puolenaan  
30 käyttöön sumutukseen soveltuvan formula, joka käsittää

(a) flutikasonipropionaattia, joka on olennaisesti  
kokonaan hiukkaskooltaan alle 12  $\mu\text{m}$ ;

(b) yhtä tai useampaa pinta-aktiivisuusainetta;

(c) yhtä tai useampaa puskurointiainetta;

35 (d) vettä.

Flutikasolipropionaatti voidaan valmistaa alalla tunnetuin menetelmin, esimerkiksi tavalla, jota kuvataan GB-hakemusjulkaisussa 2 088 877. Ymmärrettäneen, että voidaan valmistaa flutikasonipropionaatin solvaatteja ja tämä  
5 keksintö ulottuu siten formuloihin, jotka käsittävät fysiologisesti hyväksyttäviä flutikasonipropionaattisolvaatteja. Kiteisen materiaalin hiukkaskokoa voidaan pienentää tavanomaisin menetelmin, esimerkiksi mikronisaatiolla, ja sen tulisi olla sellainen, että mahdollistetaan olennaisesti  
10 kaiken lääkkeen inhalointi keuhkoihin annettaessa sumutettua formulaa. Sopiva hiukkaskoko on alueella 0,2 - 12  $\mu\text{m}$ , kuten 1 - 6  $\mu\text{m}$ .

Kun kyseessä on flutikasonipropionaatin vieminen keuhkoihin, on sumutetun formulon pisarakoko yksi tärkeä  
15 parametri. Pisarakoko riippuu jossakin määrin käytettävän sumuttimen tyyppistä, siitä, käytetäänkö kasvomaskia vain suukappaletta, ja paineistetun kaasun paineesta tai virtausnopeudesta samoin kuin sumutettavan formulon fysikaalisista ominaisuuksista. Sumutettu formula on heterodispergoitu, ts. pisarat kattavan jonkin kokoalueen. Keskimääräinen pisarakoko on tyypillisesti alueella 0,5 -  
20 15  $\mu\text{m}$ , edullisesti 0,5 - 10  $\mu\text{m}$ , edullisemmin alle 5  $\mu\text{m}$ .

Keksinnön mukainen formula sisältää mielellään 0,5 - 10 paino-%, edullisesti 1 - 9 paino-%, erityisesti  
25 1,5 - 6 paino-%, flutikasonipropionaattia formulon kiinteiden aineosien kokonaismäärästä laskettuna.

Tämän keksinnön mukaisissa formuloissa käytettävien pinta-aktiivisuusaineiden täytyy olla fysiologisesti hyväksyttäviä inhalaationa annettuina. Tähän ryhmään kuuluvat  
30 sellaiset pinta-aktiivisuusaineet kuin sorbitaanitrioleaatti (Span<sup>R</sup> 85), sorbitaanimono-oleaatti, sorbitaanimonolauraatti, polyoksieteeni(20)sorbitaanimono-oleaatti, polyoksieteeni(20)sorbitaanimono-oleaatti, luonnonlesitiini, oleyylipolyoksieteeni(2)eetteri, stearyylipolyoksieteeni(2)eetteri, lauryylipolyoksieteeni(4)eetteri, oksi-

35

eteenin ja oksipropeenin lohkopolymeerit, synteettinen lesitiini, dieteeniglykolidioleaatti, tetrahydrofuryylioleaatti, etyylioleaatti, glyseryylimono-oleaatti, polyeteeniglykoli 400 ja glyseryylimonolauraatti.

5 Erityisen edullisia tämän keksinnön mukaisissa formuloissa käyttökelpoisia pinta-aktiivisuusaineita ovat sorbitaanimonolauraatti ja polyoksieteeni(20)sorbitaanimonolauraatti (tunnetaan myös nimellä polysorbaatti 20).

10 Keksinnön mukaiset formulat voivat sisältää mielellään 0,25 - 0,75 paino-%, edullisesti 0,4 - 0,6 paino-%, erityisesti 0,45 - 0,55 paino-%, pinta-aktiivisuusainetta formulan kiinteiden aineosien kokonaismäärästä laskettuna.

15 Keksinnön mukainen formula sisältää edullisesti sorbitaanimonolauraattia ja polyoksieteeni(20)sorbitaanimonolauraattia suhteessa 1:7,5 - 1:8,25, kuten 1:7,7 - 1:8,1.

20 Keksinnön mukaiset formulat puskuroidaan pH-arvoon noin 5 - 7, edullisesti noin 6. Soveltuvia puskureita ovat sellaiset, jotka ovat fysiologisesti hyväksyttäviä inha-laationa annettuina. Mainitunlaisiin puskureihin kuuluvat sitruunhappopuskurit ja fosfaattipuskurit, joista fosfaat-tipuskurit ovat edullisia. Erityisen edullisia puskureita käytettäväksi keksinnön mukaisissa formuloissa ovat mono-natriumfosfaattidihydraatti ja vedetön kaksiemäksinen nat-riumfosfaatti.

25 Keksinnön mukaiset formulat ovat mielellään isotonia. Formulat voidaan säätää isotonisiksi lisäämällä sopivaa suolaa, esimerkiksi natriumkloridia.

30 Niintä keksinnön mukaiset formulat sisältävät yhdessä edullisessa suoritusmuodossa lisäksi riittävästi natriumkloridia tai muuta sopivaa farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa isotonisen koostumuksen aikaansaamiseksi.

35 Yhdessä erityisen edullisessa suoritusmuodossa keksintö tarjoaa käyttöön sumututtamalla annettavaksi soveltuvan formulan, joka koostuu seuraavista aineosista:

(a) 0,5 - 2,2 mg flutikasonipropionaattia (mikronisoitua);

(b) 0,12 - 0,18 mg polyoksieteeni(20)sorbitaanimonolauraattia;

5 (c) 0,015 - 0,025 mg sorbitaanimonolauraattia;

(d) 18,5 - 19 mg mononatriumfosfaattidihydraattia;

(e) 3,2 - 3,7 mg vedetöntä kaksiemäksistä natriumfosfaattia;

(f) 9,4 - 9,8 mg natriumkloridia;

10 (g) injektioihin tarkoitettua vettä 2 ml:ksi.

Niinpä ymmärrettäneen, että edullisen suoritusmuodon mukaiset formulat koostuvat seuraavista aineosista:

(a) 0,25 - 1,1 mg/ml flutikasonipropionaattia (mikronisoitua);

15 (b) 0,06 - 0,09 mg/ml polyoksieteeni(20)sorbitaanimonolauraattia;

(c) 0,0075 - 0,0125 mg/ml sorbitaanimonolauraattia;

(d) 9,25 - 9,5 mg/ml mononatriumfosfaattidihydraattia;

20 (e) 1,6 - 1,85 mg/ml vedetöntä kaksiemäksistä natriumfosfaattia;

(f) 4,7 - 4,9 mg/ml natriumkloridia;

(g) vettä.

25 Keksinnön mukaiset formulat muodostavat heikosti flokkuloituneita suspensioita seistessään, muta näiden suspensioiden on havaittu olevan helposti dispergoitavissa uudelleen kevyellä liikuttelulla, niin että muodostuu anto-ominaisuuksiltaan erinomaisia suspensioita, jotka soveltuvat käytettäväksi tavanomaisissa sumuttimissa pitkänkin varastoinnin jälkeen.

30 Keksinnön mukaisten formuloiden kemiallinen ja fyysikaalinen stabiilius ja farmaseuttinen hyväksyttävyys voidaan määrittää ammattimiesten hyvin tuntemin menetelmin. Niinpä komponenttien kemiallinen stabiilius voidaan

määrittää esimerkiksi HPLC-määrityksellä esimerkiksi tuotteen pitkäaikaisen varastoinnin jälkeen.

Keksinnön mukaisten formuloiden hiukkaskokojakautuma sumutuksen yhteydessä voidaan mitata tavanomaisin menetelmin, esimerkiksi kaskadierotuksella tai "Twin Impiger"-analyysimenettelyllä. Tässä käytettynä viittaus "Twin Impinger" -määritykseen tarkoittaa teoksessa British Pharmacopoeia 1988, s. A202 - 207, liite XVII C, määriteltäviä määritystä (Determination of the deposition of the emitted dose in pressurised inhalations using apparatus A). Mainitunlaiset menetelmät mahdollistavat formuloiden "hengitettävissä olevan fraktion" laskemisen. Tässä käytettynä "hengitettävissä oleva fraktio" tarkoittaa aktiivisen aineosan määrää, joka kerääntyy alempaan iskeytymiskammioon toimintakertaa kohden ilmaistuna prosentteina aktiivisen aineosan kokonaismäärästä, joka vapautetaan toimintakertaa kohden käytettäessä edellä kuvattua Twin Impinger -menetelmää. Keksinnön mukaisten formuloiden hengitettävissä olevan fraktion on havaittu olevan vähintään 10 paino-%, kuten 10 - 50 %, esimerkiksi 15 - 35 % lääkkeestä.

Keksinnön mukaisia formuloita voidaan valmistaa tavanomaisin menetelmin suspensioformuloiden valmistamiseksi. Tyypillisesti flutikasonipropionaatti saatetaan kosketukseen pienen määrän kanssa pinta-aktiivisuusaineliuostan "kostuttamiseksi", ennen kuin lisätään koko muut jatkeaineet sisältävä neste. Jatkuva sekoitus on välttämätöntä homogeenisen suspension ylläpitämiseksi. Koko suspensio steriloidaan, kätevästi lämpösteriloinnilla, jossa käytetään vesihöyryä. Suspensioannokset pakataan mielellään steriileihin säiliöihin, esimerkiksi yksikköannossäiliöihin, kuten pieniin pulloihin tai ampulleihin, jotka voidaan hyvin muovata kestopuoveista.

Tämän keksinnön yksi lisäpuoli käsittää menetelmän hengitystiehäiriöiden, kuten esimerkiksi astman, hoitamiseksi.

seksi, antamalla inhalaationa vaikuttava määrä tässä kuvatu-  
 tun kaltaista formulaa.

Tämän keksinnön mukaisia formuloita voidaan siten  
 antaa sumuttimella, missä tapauksessa pakataan suspensio-  
 5 annoksia mielellään edellä kuvatun kaltaisiin steriileihin  
 säiliöihin. Tämän keksinnön mukaisia formuloita voidaan  
 vaihtoehtoisesti käyttää nenätippojen muodossa. Silloin  
 pakataan suspensioformula-annoksia mielellään kyseiseen  
 antotapaan sopiviin steriileihin pienitilavuuksisiin säi-  
 10 liöihin.

Keksintöä valaistaan tarkemmin seuraavin, sitä rajoittamattomin esimerkein.

#### Esimerkki 1

	mg
15	
Flutikasonipropionaatti (mikronisoitu)	0,525
Polyoksieteeni(20)sorbitaanimonolauraatti	0,14
Sorbitaanimonolauraatti	0,018
Mononatriumfosfaattidihydraatti	18,80
20 Vedetön kaksiemäksinen natriumfosfaatti	3,50
Natriumkloridi	9,60
Injektioihin soveltuva vesi	2,00 ml:ksi

Ymmärrettäneen, että esimerkin 1 mukainen formula  
 25 koostuu seuraavista aineosista;

noin 0,26 mg/ml flutikasonipropionaattia (mikronisoitua);  
 noin 0,07 mg/ml polyoksieteeni(20)sorbitaanimonolauraat-  
 tia;  
 30 noin 0,009 mg/ml sorbitaanimonolauraattia;  
 noin 9,4 mg/ml mononatriumfosfaattidihydraattia  
 noin 1,75 mg/ml vedetöntä kaksiemäksistä natriumfosfaat-  
 tia;  
 noin 4,8 mg/ml natriumkloridia ja  
 35 vettä.

Esimerkin 1 mukaisesti valmistettu formula pakattiin sumuttimeen. Hiukkaskokojakautuma sumutettaessa mitattiin Twin Impinger -laitteen vyöhykkeelle 2 (hienojakoinen fraktio) ja kaskadierotuslaitteen vyöhykkeille 2 - 7 (hienojakoinen fraktio) menevän flutikasonipropionaatin prosentuaalisena osuutena. Saatiin arvot 18,5 % ja vastavasti 18,2 %.

### Esimerkki 2

	mg
10	Flutikasonipropionaatti (mikronisoitu) 2,10
	Polyoksieteeni(20)sorbitaanimonolauraatti 0,16
	Sorbitaanimonolauraatti 0,02
	Mononatriumfosfaattidihydraatti 18,80
15	Vedetön kaksiemäksinen natriumfosfaatti 3,50
	Natriumkloridi 9,60
	Injektioihin soveltuva vesi 2,00 ml:ksi

Ymmärrettäneen, että esimerkin 1 mukainen formula koostuu seuraavista aineosista;

noin 1,05 mg/ml flutikasonipropionaattia (mikronisoitua);  
 noin 0,08 mg/ml polyoksieteeni(20)sorbitaanimonolauraattia;  
 25 noin 0,01 mg/ml sorbitaanimonolauraattia;  
 noin 9,4 mg/ml mononatriumfosfaattidihydraattia  
 noin 1,75 mg/ml vedetöntä kaksiemäksistä natriumfosfaattia;  
 noin 4,8 mg/ml natriumkloridia ja  
 30 vettä.

Esimerkin 2 mukaisesti valmistettu formula pakattiin sumuttimeen. Hiukkaskokojakautuma sumutettaessa mitattiin kuten esimerkissä 1. Saatiin arvot 22,1 % Twin Impinger -laitteessa ja 21,6 % kaskadierotuslaitteessa tehdyssä testissä.



**Patenttivaatimukset**

1. Suspensioformula, joka soveltuu sumutukseen vaikuttavan formulamäärän viemiseksi keuhkoihin, tunnettu  
5 siitä, että se käsittää

(a) flutikasonipropionaattia, joka on olennaisesti kokonaan hiukkaskooltaan alle 12  $\mu\text{m}$ ;

(b) yhtä tai useampaa pinta-aktiivisuusainetta;

(c) yhtä tai useampaa puskurointiainetta;

10 (d) vettä.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen formula, tunnettu siitä, että flutikasonipropionaatin hiukkaskoko on 1 - 6  $\mu\text{m}$ .

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen formula,  
15 tunnettu siitä, että flutikasonipropionaattia on läsnä 0,5 - 10 paino-% formulan kiinteiden aineosien kokonaismäärästä laskettuna.

4. Minkä tahansa patenttivaatimuksista 1 - 3 mukainen formula, tunnettu siitä, että formula sisältää kah-  
20 ta pinta-aktiivisuusainetta.

5. Minkä tahansa patenttivaatimuksista 1 - 4 mukainen formula, tunnettu siitä, että pinta-aktiivisuusainetta on läsnä 0,25 - 0,75 paino-% formulan kiinteiden aineosien kokonaismäärästä laskettuna.

25 6. Minkä tahansa edeltävän patenttivaatimuksen mukainen formula, tunnettu siitä, että pinta-aktiivisuusaineina tulevat kyseeseen sorbitaanitrioleaatti, sorbitaanimonoleaatti, sorbitaanimonolauraatti, polyoksieteeni(20)sorbitaanimonolauraatti, polyoksieteeni(20)sorbitaanimonoleaatti, luonnonlesitiini, oleyylipolyoksieteeni(2)etteri, stearyylipolyoksieteeni(2)etteri, lauryylipolyoksieteeni(4)etteri, oksieteenin ja oksipropeenin lohko-  
30 polymeerit, synteettinen lesitiini, dieteeniglykolidioleaatti, tetrahydrofuryylioleaatti, etyylioleaatti, glyseryylimono-oleaatti, polyeteeniglykoli 400 ja glyseryylimono-  
35 lauraatti.

7. Patenttivaatimuksen 6 mukainen formula, tunnettu siitä, että pinta-aktiivisuusaineet ovat sorbitaanimonolauraatti ja polyoksieteeni(20)sorbitaanimonolauraatti.

5 8. Patenttivaatimuksen 7 mukainen formula, tunnettu siitä, että sorbitaanimonolauraattia ja polyoksieteeni(20)sorbitaanimonolauraattia on läsnä suhteessa 1:7,5 - 1:8,25.

9. Minkä tahansa edeltävän patenttivaatimuksen mukainen formula, tunnettu siitä, että se on puskuroitu pH-arvoon noin 5 - 7.

10. Minkä tahansa edeltävän patenttivaatimuksen mukainen formula, tunnettu siitä, että se on isotoninen.

11. Minkä tahansa edeltävän patenttivaatimuksen mukainen formula, tunnettu siitä, että se käsittää

(a) 0,25 - 1,1 mg/ml flutikasonipropionaattia (mikronisoitua);

(b) 0,06 - 0,09 mg/ml polyoksieteeni(20)sorbitaanimonolauraattia;

20 (c) 0,0075 - 0,0125 mg/ml sorbitaanimonolauraattia;

(d) 9,25 - 9,5 mg/ml mononatriumfosfaattidihydraattia;

(e) 1,6 - 1,85 mg/ml vedetöntä kaksiemäksistä natriumfosfaattia;

25 (f) 4,7 - 4,9 mg/ml natriumkloridia; ja

(g) vettä.

12. Patenttivaatimuksen 11 mukainen formula, tunnettu siitä, että se käsittää noin

30 (a) 0,26 mg/ml flutikasonipropionaattia (mikronisoitua);

(b) 0,07 mg/ml polyoksieteeni(20)sorbitaanimonolauraattia;

(c) 0,009 mg/ml sorbitaanimonolauraattia;

(d) 9,4 mg/ml mononatriumfosfaattidihydraattia;

35 (e) 1,75 mg/ml vedetöntä kaksiemäksistä natriumfosfaattia;

(f) 4,8 mg/ml natriumkloridia; ja

(g) vettä.

13. Patenttivaatimuksen 11 mukainen formula, tunnettu siitä, että se käsittää noin

5 (a) 1,05 mg/ml flutikasonipropionaattia (mikronisoitua);

(b) 0,08 mg/ml polyoksieteeni(20)sorbitaanimonolauraattia;

(c) 0,01 mg/ml sorbitaanimonolauraattia;

10 (d) 9,4 mg/ml mononatriumfosfaattidihydraattia;

(e) 1,75 mg/ml vedetöntä kaksiemäksistä natriumfosfaattia;

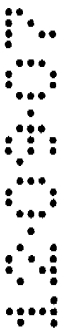
(f) 4,8 mg/ml natriumkloridia; ja

(g) vettä.

15 14. Menetelmä minkä tahansa edeltävän patenttivaatimuksen mukaisen formulan valmistamiseksi, tunnettu siitä, että flutikasonipropionaatti saatetaan kosketukseen pinta-aktiivisuusaineliuksen kanssa ja sekoitetaan tulokseksi oleva lääkeaine-pinta-aktiivisuusaineliuos formulan  
20 muiden aineosien kanssa.

15. Säiliö, tunnettu siitä, että se sisältää minkä tahansa patenttivaatimuksista 1 - 13 mukaista formu-  
laa.

25 16. Minkä tahansa patenttivaatimuksista 1 - 13 mukaisen formulan käyttö sumuttimessa lukuisten mainitusta formulasta koostuvien pisaroiden muodostamiseksi, jotka pisarat ovat soveltuvia inhaloitaviksi.



**Patentkrav**

1. Suspensionsformulation, som lämpar sig för nebulisering för administration av en verksam formuleringsmängd till lungorna, kännetecknad av att den omfattar

(a) fluticasonpropionat som är väsentligen helt och hållet till sin partikelstorlek under  $12 \mu\text{m}$ ;

(b) ett eller flera ytaktiva ämnen;

10 (c) ett eller flera buffertmedel;

(d) vatten.

2. Formulation enligt patentkrav 1, kännetecknad av att fluticasonpropionatets partikelstorlek är  $1 - 6 \mu\text{m}$ .

15 3. Formulation enligt patentkrav 1 eller 2, kännetecknad av att  $0,5 - 10$  vikt-% fluticasonpropionat är närvarande beräknat på den totala mängden fasta ingredienser i formulationen.

20 4. Formulation enligt något av patentkraven 1 - 3, kännetecknad av att formulationen innehåller två ytaktiva ämnen.

25 5. Formulation enligt något av patentkraven 1 - 4, kännetecknad av att  $0,25 - 0,75$  vikt-% ytaktivt ämne är närvarande beräknat på den totala mängden fasta ingredienser i formulationen.

30 6. Formulation enligt något av de föregående patentkraven, kännetecknad av att som ytaktiva ämnen kommer sorbitantrioleat, sorbitanmonooleat, sorbitanmonolaurat, polyoxieten(20)sorbitanmonolaurat, polyoxieten(20)sorbitanmonooleat, naturligt lecitin, oleylpolyoxieten(2)eter, stearylpolyoxyeten(2)eter, laurylpolyoxyeten(4)eter, blockpolymerer av oxieten och oxipropen, syntetiskt lecitin, dietenglykoldioleat, tetrahydrofuryloleat, etyloleat, glycerylmonooleat, polyetenglykol 400 och glycerylmonolaurat på fråga.

35

7. Formulation enligt patentkrav 6, kännetecknad av att de ytaktiva ämnena är sorbitanmonolaurat och polyoxieten(20)sorbitanmonolaurat.

5 8. Formulation enligt patentkrav 7, kännetecknad av att sorbitanmonolaurat och polyoxieten(20)sorbitanmonolaurat är närvarande i förhållandet 1:7,5 - 1:8,25.

9. Formulation enligt något av de föregående patentkraven, kännetecknad av att den är buffrad till ett pH-värde på cirka 5 - 7.

10 10. Formulation enligt något av de föregående patentkraven, kännetecknad av att den är isoton.

11. Formulation enligt något av de föregående patentkraven, kännetecknad av att den omfattar

15 (a) 0,25 - 1,1 mg/ml fluticasonpropionat (mikroniserat);

(b) 0,06 - 0,09 mg/ml polyoxieten(20)sorbitanmonolaurat;

(c) 0,0075 - 0,0125 mg/ml sorbitanmonolaurat;

(d) 9,25 - 9,5 mg/ml mononatriumfosfatdihydrat;

20 (e) 1,6 - 1,85 mg/ml vattenfritt tvåbasiskt natriumfosfat;

(f) 4,7 - 4,9 mg/ml natriumklorid; och

(g) vatten.

25 12. Formulation enligt patentkrav 11, kännetecknad av att den omfattar ca

(a) 0,26 mg/ml fluticasonpropionat (mikroniserat);

(b) 0,07 mg/ml polyoxieten(20)sorbitanmonolaurat;

(c) 0,009 mg/ml sorbitanmonolaurat;

30 (d) 9,4 mg/ml mononatriumfosfatdihydrat;

(e) 1,75 mg/ml vattenfritt tvåbasiskt natriumfosfat;

(f) 4,8 mg/ml natriumklorid; och

(g) vatten.

13. Formulation enligt patentkrav 11, kännetecknad av att den omfattar ca

- 5 (a) 1,05 mg/ml fluticasonpropionat (mikroniserat);  
(b) 0,08 mg/ml polyoxieten(20)sorbitanmonolaurat;  
(c) 0,01 mg/ml sorbitanmonolaurat;  
(d) 9,4 mg/ml mononatriumfosfatdihydrat;  
(e) 1,75 mg/ml vattenfritt tvåbasiskt natriumfosfat;  
10 (f) 4,8 mg/ml natriumklorid; och  
(g) vatten.

14. Förfarande för framställning av en formulation enligt något av de föregående patentkraven, kännetecknat av att fluticasonpropionat bringas i kontakt med en lösning av ytaktivt ämne och den som resultat erhållna lösningen av läkemedel och ytaktivt ämne blandas med formulationens övriga ingredienser.

15. Behållare, kännetecknad av att den innehåller en formulation enligt något av patentkraven 1 - 13.

20 16. Användning av en formulation enligt något av patentkraven 1 - 13 i en nebulisator för bildande av ett flertal droppar bestående av nämnda formulation, vilka droppar är lämpliga för inhalation.

