



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 601 05 807 T2 2005.11.24**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 289 505 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **601 05 807.0**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/SE01/01117**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **01 932 484.7**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 01/089491**

(86) PCT-Anmeldetag: **17.05.2001**

(87) Veröffentlichungstag  
der PCT-Anmeldung: **29.11.2001**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **12.03.2003**

(97) Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung beim EPA: **22.09.2004**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **24.11.2005**

(51) Int Cl.7: **A61K 9/72**

**A61K 31/165, A61P 11/06**

(30) Unionspriorität:  
**0012261 19.05.2000 GB**

(73) Patentinhaber:  
**AstraZeneca AB, Södertälje, SE**

(74) Vertreter:  
**derzeit kein Vertreter bestellt**

(84) Benannte Vertragsstaaten:  
**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,  
LI, LU, MC, NL, PT, SE, TR**

(72) Erfinder:  
**TROFAST, Eva, S-221 87 Lund, SE**

(54) Bezeichnung: **Verfahren zur Herstellung einer stabilen pharmazeutischen Zusammensetzung enthaltend mikronisiertes Formoterol**

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 eine stabile pharmazeutische Zusammensetzung und ein neues Mikronisierungsverfahren zur Herstellung einer stabilen Formulierung für Formoterol oder seiner Enantiomere und einen Träger bzw. ein Verdünnungsmittel, das ein Kohlehydrat, wie Lactose, umfasst.

## Hintergrund der Erfindung

**[0002]** Stabilität ist einer der wichtigsten Faktoren, der bestimmt, ob eine Komponente oder ein Gemisch von Verbindungen zu einem therapeutisch geeigneten pharmazeutischen Produkt entwickelt werden kann. Beim Mischen anderer Inhaltsstoffe in einer pharmazeutischen Formulierung besteht die Möglichkeit, dass Wechselwirkungen zwischen den Komponenten stattfinden. Zudem kann jede Komponente verschiedene Zersetzungseigenschaften haben.

**[0003]** Formoterol ist ein hochleistungsfähiger und selektiver  $\beta_2$ -Antagonist mit einer langen Wirkungsdauer beim Einatmen. Verglichen mit anderen  $\beta$ -adrenergen Verbindungen hat es eine einzigartige chemische Struktur mit einer Formamidogruppe, die am Benzolring substituiert ist. Es hat zwei asymmetrische Kohlenstoffatome im Molekül, so dass vier Stereoisomere möglich sind. Die meisten klinischen und vorklinischen Untersuchungen scheinen mit dem Fumarat (als Dihydrat) des Enantiomergemischs, das als R;R+S;S bezeichnet wird, durchgeführt worden zu sein. Das R;R-Enantiomer ist das leistungsfähigste der vier Enantiomere.

**[0004]** Das Stabilitätsprofil des Medikaments Formoterol (als Fumarat-Dihydrat) wurde durch Untersuchung des Einflusses der Variablen, wie Aufbewahrungzeit, Temperatur, relative Feuchtigkeit, Licht und pH-Wert auf den Gehalt von Formoterol, und Bestimmen der Menge an chromatographischen Verunreinigungen bewertet. Es wurde gezeigt, dass Formoterol (als Fumarat-Dihydrat) unter Langzeitspeicherung selbst bei hohen Temperaturen und hohen relativen Feuchtigkeiten stabil ist. Die chemische Struktur von Formoterol macht das Molekül jedoch anfällig gegenüber chemischer Zersetzung, wenn es beispielsweise mit einer reaktiven Spezies, wie einem Aldehyd, unter Stressbedingungen, beispielsweise Mahlverfahren, in Kontakt ist.

**[0005]** Leistungsfähige Medikamente zur Verabreichung durch Inhalation werden gewöhnlich zusammen mit Trägern/Verdünnungsmitteln, wie Lactose, zur Erleichterung einer genauen Dosierung aus einem Inhalator formuliert. Diese Formulierungen bestehen gewöhnlich aus groben Teilchen eines Trägers zusammen mit Feinteilchen des oder der Medi-

kamente, gegebenenfalls zusammen mit kleinen Träger/Verdünnungsmittel-Teilchen, wobei die Kombination gewöhnlich als geordnetes Gemisch bekannt ist. Eine Alternative für eine solche Formulierung ist die Agglomeration der kleinen Teilchen des oder der Medikamente und des Trägers/Verdünnungsmittels zu Agglomeraten.

**[0006]** Formoterol (als Fumaratdihydrat) sowie als Kohlenhydrat, wie Lactose (vorzugsweise als Monohydrat) sind einzeln sehr stabile Verbindungen, aber die Zersetzungsprodukte werden gebildet, wenn die beiden Verbindungen gemischt werden. Ein Gemisch aus Formoteroldihydrat und Lactosemonohydrat kann als Dreikomponentensystem angesehen werden, das aus Formoterolfumarat, Lactose und Wasser zusammengesetzt ist. Durch Sorption von Wasser wird eine gesättigte wässrige Lactoselösung an der Oberfläche des Pulvergemischs gebildet. Eine gewisse Menge Formoterolfumarat löst sich in dieser wässrigen Lösung und wird dadurch anfällig gegenüber Zersetzung. Daher beeinflusst die relative Feuchtigkeit sowie die Lagerungstemperatur die Stabilität des Pulvergemischs.

**[0007]** Es ist daher wünschenswert, eine Formulierung mit guter Stabilität anstelle des komplexen Gemischs von Verbindungen mit reaktiven chemischen Gruppen, wie ein Amin (Formoterol), Formamid (Formoterol), Kohlenhydrat (bspw. Lactose), zu entwickeln. Die Anwesenheit von Hydraten (Formoterolfumaratdihydrat, Lactosemonohydrat) macht dieses noch komplexer.

## Beschreibung der Erfindung

**[0008]** Erfindungsgemäß wird ein Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung bereitgestellt, umfassend in einer Beimischung einen Wirkstoff, der mikronisiertes Formoterol oder dessen Enantiomer, und einen mikronisierten Träger/Verdünnungsmittel umfasst, wobei das Verfahren folgendes umfasst:

1. Herstellen eines Gemischs aus mikronisiertem Wirkstoff und mikronisiertem Träger/Verdünnungsmittel,
2. gefolgt von der Zugabe von weiterem vormikronisiertem Träger/Verdünnungsmittel, welches bei niedriger Energie eingemischt wird, und
3. entweder Unterwerfen des Gemischs einer Agglomeration und Sphäronisierung oder Zugabe von grobem Träger/Verdünnungsmittel.

**[0009]** WO 98/31351 beschreibt ein Verfahren zur Herstellung einer Trockenpulver-Zusammensetzung, umfassend zur Kontrolle und eine Trägersubstanz, es sagt jedoch nicht aus, dass ein vormikronisierter Träger zwischen den Schritten 1 und 3 zugefügt wird.

**[0010]** Der erste Wirkstoff und Träger/Verdünnungs-

mittel können gemäß Schritt 1 durch gemeinsames Mikronisieren der beiden Komponenten hergestellt werden, oder jedes kann einzeln mikronisiert und dann kombiniert werden, so dass ein mikronisiertes Gemisch erhalten wird. Der erste Wirkstoff und Träger/Verdünnungsmittel werden vorzugsweise zusammen gemischt und dann mikronisiert.

**[0011]** Der Schritt 3 beinhaltet das Unterwerfen des Gemischs einer Agglomeration und Sphäronisierung.

**[0012]** Gegebenenfalls kann das Gemisch/die Inhaltsstoffe an einer beliebigen Stufe des Verfahrens konditioniert werden, wie zwischen den Schritten 1 und 2, und/oder der weiter vormikronisierte Träger/Verdünnungsmittel kann bei Schritt 2 konditioniert werden und/oder das Gemisch kann zwischen der Agglomeration und der Sphäronisierung in Schritt 3 konditioniert werden. Das Gemisch/die Inhaltsstoffe werden vorzugsweise zwischen den Schritten 1 und 2 konditioniert, und der weiter vormikronisierte Träger/Verdünnungsmittel wird bei Schritt 2 konditioniert.

**[0013]** Die Konditionierung kann nach den in WO 95/05805 beschriebenen Verfahren durchgeführt werden oder durch ein derartiges Auswählen der Verfahrensparameter, wie relative Feuchtigkeit, dass das Endprodukt, wenn es Wasserdampf ausgesetzt wird, Wärme von weniger als 1,2 Joule pro Gramm an die Teilchen abgibt, die eine mittlere Teilchengröße von weniger als 10 µm aufweisen, wie in US 5 874 063 beschrieben und gemessen wurde.

**[0014]** Der Ausdruck "energiearm", bedeutet das Mischen bei niedrigem Druck, vorzugsweise unter 2 bar, stärker bevorzugt unter 1 bar. Der Mikronisierungs- sowie der Mischschritt erfolgen vorzugsweise in einer Spiralstrahlmühle.

**[0015]** Der Ausdruck "mikronisiert" bedeutet das Mahlen, so dass die gewünschte Teilchengröße erhalten wird oder eine gewünschte Teilchengröße durch eine andere Maßnahme zur Produktion kleiner Teilchen, wie direkte Fällung, erhalten wird.

**[0016]** Das erfindungsgemäße Verfahren erzeugt insofern Zusammensetzungen mit hoher Lagerungsstabilität, als die Zersetzung von Formoterol in der Formulierung niedriger als 10% ist, wenn sie in offenen Schalen bei 40°C und 75% relativer Feuchtigkeit 6 Monate lang aufbewahrt wird, und wenn der Gehalt an Formoterol kleiner als etwa 1,0% (w/w), vorzugsweise kleiner als 0,8% (w/w) und am stärksten bevorzugt kleiner als etwa 0,6% (w/w) in der Formulierung ist, oder wenn sie in einer Trockenpulvervorrichtung aufbewahrt wird, eine Zersetzung von weniger als etwa 2,5% unter den gleichen Bedingungen.

**[0017]** Das Formoterol kann in Form eines Enantio-

merengemischs vorliegen. Vorzugsweise ist das Formoterol in der Form eines einzelnen Enantiomers, vorzugsweise des R;R-Enantiomers. Das Formoterol kann in der Form der freien Base, eines Salzes oder Solvates oder eines Solvates eines Salzes vorliegen, vorzugsweise ist das Formoterol in der Form seines Fumarat-Dihydratsalzes. Andere geeignete physiologische Salze umfassen Chlorid, Bromid, Sulfat, Phosphat, Maleat, Tartrat, Citrat, Benzoat, 4-Methoxybenzoat, 2- oder 4-Hydroxybenzoat, 4-Chlorbenzoat, p-Toluolsulfonat, Benzolsulfonat, Ascorbat, Acetat, Succinat, Lactat, Glutarat, Gluconat, Tricaballat, Hydroxynapanaphthalencarboxylat oder Oleat.

**[0018]** Der Träger/das Verdünnungsmittel ist vorzugsweise ein Kohlenhydrat, stärker bevorzugt ein reduzierendes Kohlenhydrat, wie Lactose, Glucose, Galactose, Mannose, Xylose, Maltose, Cellobiose, Mellibiose, Maltotriose (bspw. als Monohydrate). Der Träger ist stärker bevorzugt Lactose, am stärksten bevorzugt Lactosemonohydrat.

**[0019]** Der Begriff mikronisierter Träger/Verdünnungsmittel, wie er hier verwendet wird, betrifft Träger/Verdünnungsmittel mit einer mittleren Teilchengröße von weniger als etwa 25 µm, vorzugsweise weniger als etwa 10 µm, stärker bevorzugt weniger als etwa 5 µm. Der Begriff grober Träger/Verdünnungsmittel betrifft einen Träger/Verdünnungsmittel mit einer mittleren Teilchengröße von mehr als etwa 25 µm.

**[0020]** Der Begriff mikrovisierter Wirkstoff steht für einen Wirkstoff mit einer mittleren Teilchengröße von weniger als etwa 10 µm, vorzugsweise weniger als etwa 5 µm.

**[0021]** Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen können zur Behandlung oder Prophylaxe einer respiratorischen Störung, insbesondere zur Behandlung oder Prophylaxe von Asthma, Rhinitis oder COPD, verwendet werden.

**[0022]** Bei einem weiteren Aspekt stellt die Erfindung die Verwendung von erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung oder Prophylaxe von Atemstörungen, insbesondere Asthma, Rhinitis oder COPD, in einem Säugetier bereit.

**[0023]** Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen können aus einem Zerstäuber, aus einem unter Druck stehenden Messdosisinhalator oder als Trockenpulver aus einem Trockenpulverinhalator, bspw. Mehrdosis-Behältersystem von AstraZeneca (Turbuhaler) oder Schering-Plough oder aus einem Trockenpulverinhalator mittels Gelatine, Kunststoff oder anderen Kapseln, Kartuschen oder Blister-Packungen eingeatmet werden. Die Dosen hängen von der Schwere der Erkrankung und dem Patiententyp ab.

**[0024]** Das erfindungsgemäße Verfahren ist in [Fig. 2](#) schematisch gezeigt.

#### Experimenteller Abschnitt

**[0025]** Die Erfindung wird durch die nachstehenden Beispiele veranschaulicht. In den Beispielen erfolgt die Mikronisierung derart, dass sich der Teilchengrößenbereich für die Wirkstoffe jeweils zur Verabreichung durch Inhalation eignet. Die Bestimmung der Zersetzungsprodukte von Formoterol erfolgte durch Umkehrphasen-Flüssigkeitschromatographie auf einem Zweisäulensystem mit LiChrospher 60RP – select B 5 µm Teilchen mit Octylsilan als stationäre Phase. UV-Detektor bei 214 nm. Die Bewertung erfolgte als Flächenprozent, da die Zersetzungsprodukte nicht vollständig bekannt waren.

#### Beispiel 1

**[0026]** Das folgende Beispiel ist ein Bezugsbeispiel, bei dem die Formulierung auf herkömmliche Weise hergestellt wurde.

**[0027]** Formoterolfumarat-Dihydrat (26,5 g) und Lactosemonohydrat (4,97 kg) wurden 1 bis 2 Std. in einem Taumelmischer gemischt. Dieses Gemisch wurde in einer Spiralstrahlmühle mikronisiert, um eine Teilchengröße zu erzielen, die sich zur Inhalation eignet. Die Mikronisierung der Substanzen in den unteren Mikronbereich (1–5 µm) kann Störungen in der Kristallinität der Substanz induzieren. Amorphe Bereiche werden, insbesondere an den Oberflächen der mikronisierten Substanz, eingebracht. Diese morphologische Änderung der Substanzen erhöht die Empfindlichkeit gegenüber Feuchtigkeit und ist dadurch ein potentielltes Hilfsmittel für Stabilitätsprobleme. Die Kristallstruktur des Substanzgemischs wurde auf kontrollierte Weise gemäß US 5 874 063 oder US 5 709 884 gesteuert.

**[0028]** Die Fließfähigkeit des zusammenhängenden Pulvers wurde verbessert, indem es bei Raumtemperatur und einer gesteuerten relativen Feuchtigkeit von weniger als 50% zu Agglomeraten sphäronisiert wurde.

**[0029]** Die mikronisierte und sphäronisierte Formoterolfumaratdihydrat/Lactose-Monohydrat-Formulierung gemäß Beispiel 1 wurde in die Pulvervorrichtung Turbuhaler (AstraZeneca) gefüllt und 6 Monate bei 40°C und 75% relativer Feuchtigkeit aufbewahrt. Die Ergebnisse sind in der [Fig. 1\(A\)](#) gezeigt.

#### Beispiel 2

**[0030]** Formoterolfumarat-Dihydrat (0,575 kg) und Lactose-Monohydrat (4,425 kg) wurden für zwei bis drei Std. in einem Taumelmischer gemischt. Das Gemisch wurde in einer Spiralstrahlmühle mikronisiert,

damit eine zur Inhalation geeignete Teilchengröße erzielt wurde. Die Kristallstruktur wurde auf kontrollierte Weise gemäß US 5 874 063 oder US 5 709 884 wiederhergestellt. Zu einem Teil dieses Gemischs (223 g) wurde weiterhin mikronisiertes und konditioniertes Lactosemonohydrat (4,77 kg) gegeben, und das Gemisch wurde mit sehr niedriger Energie in einer modifizierten Spiralstrahlmühle und einem anschließenden Sphäronisierungsschritt zur Bereitstellung der Agglomerate gemischt.

**[0031]** Die mikrovisierte und sphäronisierte Formoterolfumarat-Dihydrat/Lactosemonohydrat-Formulierung wurde in die Trockenpulvervorrichtung Turbuhaler® (Astra Zeneca) gefüllt, und 6 Monate bei 40°C und 75% relativer Feuchtigkeit aufbewahrt. Die Ergebnisse sind in der [Fig. 1\(B\)](#) gezeigt.

#### Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung, die in einer Beimischung einen Wirkstoff, der mikronisiertes Formoterol oder dessen Enantiomer, gegebenenfalls in Form eines Salzes oder Solvats oder eines Solvats eines Salzes, ist, und einen mikronisierten Träger/Verdünnungsmittel umfasst, wobei das Verfahren folgendes umfasst:
  - Schritt 1: Herstellen eines Gemischs aus mikronisiertem Wirkstoff und mikronisiertem Träger/Verdünnungsmittel,
  - Schritt 3: entweder Unterwerfen des Gemischs einer Agglomeration und Sphäronisierung oder Zugabe von grobem Träger/Verdünnungsmittel, wobei Verfahrensschritt 2 zwischen den Schritten 1 und 3 eingefügt wird und aus der Zugabe von weiterem vormikronisiertem Träger/Verdünnungsmittel besteht, das bei niedriger Energie eingemischt wird.
2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei Formoterol die Form seines Fumaratdihydrat-Salzes hat.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, wobei Formoterol die Form des einzelnen R,R-Enantiomers hat.
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei der Träger ein grobes Kohlenhydrat ist.
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei der Träger Lactose ist.
6. Pharmazeutische Zusammensetzung, die in einer Beimischung einen Wirkstoff, der mikronisiertes Formoterol, gegebenenfalls in Form eines Salzes oder Solvats oder eines Solvats eines Salzes, ist, und einen mikronisierten pharmazeutisch verträglichen Träger/Verdünnungsmittel umfasst, dadurch gekennzeichnet, dass die Zusammensetzung durch das Verfahren nach Anspruch 1 erhalten werden kann und die Zusammensetzung eine hohe Lagerbeständigkeit

hat, so dass die Zersetzung von Formoterol in der Formulierung weniger als 10 beträgt, wenn sie in offenen Schalen bei 40°C und 75% relativer Feuchtigkeit für 6 Monate gelagert wird, wenn der Gehalt an Formoterol weniger als 1,0% (w/w) beträgt, oder weniger als 2,5 beträgt, wenn sie in einem Inhalator für trockenes Pulver unter den gleichen Bedingungen gelagert wird.

7. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 6, in welcher Formoterol die Form seines Fumaratdihydrat-Salzes hat.

8. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 6 und 7, in welcher Formoterol die Form des einzelnen R,R-Enantiomers hat.

9. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 6 bis 8, in welcher der Träger/das Verdünnungsmittel Lactose ist.

10. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 6 bis 9, in der die Teilchengröße des Formoterols kleiner als 10 µm ist.

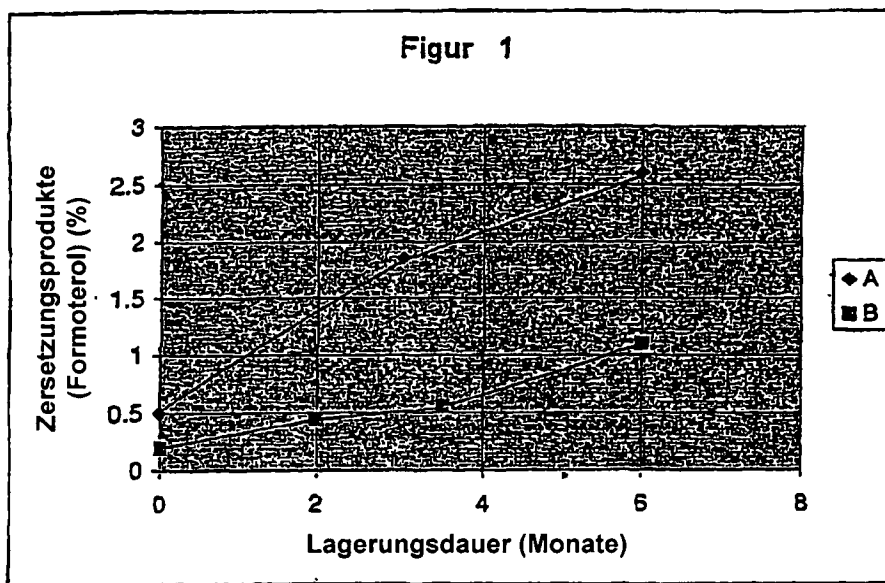
11. Verwendung einer pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 6 bis 10 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe einer respiratorischen Störung.

12. Verwendung einer pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 6 bis 11 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe von Asthma, Rhinitis oder COPD.

Es folgen 2 Blatt Zeichnungen

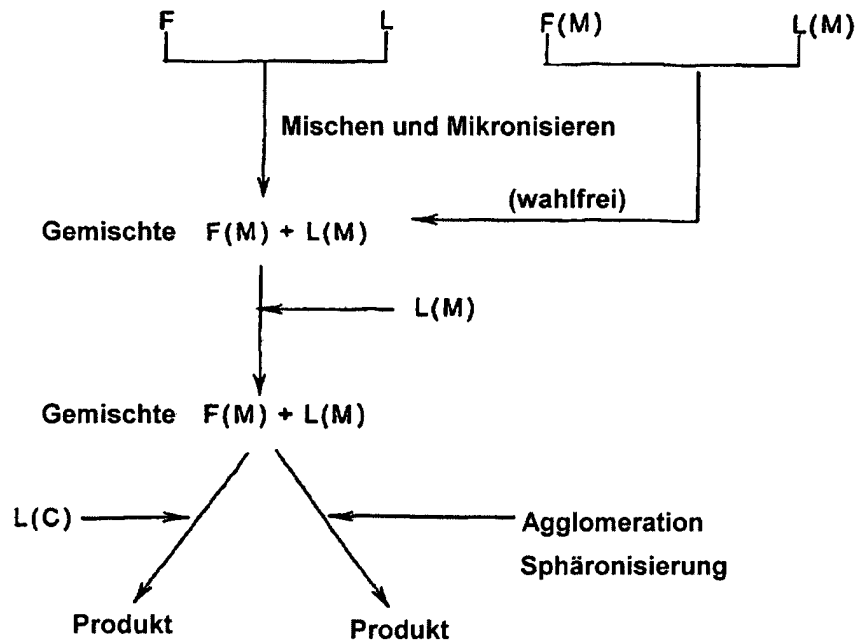
## Anhängende Zeichnungen

Stabilitätsdaten für Formoterol/Lactose im Turbuhaler



A = Formoterolfumaratdihydrat (0,5%)/Lactosemonohydrat (99,5%) gemäß Beispiel 1

B = Formoterolfumaratdihydrat (0,5%)/Lactosemonohydrat (99,5%) gemäß Beispiel 2



L = Träger/Verdünnungsmittel

F = Formoterol

L(C) = grobe Teilchen von Träger/Verdünnungsmittel

L(M) = kleine Teilchen von Träger/Verdünnungsmittel, hergestellt durch Verfahren wie Mikronisierung, direkte Fällung usw.

F(M) = kleine Teilchen von Formoterol, hergestellt durch Verfahren wie Mikronisierung, direkte Fällung, usw.