



PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<p>(51) Internationale Patentklassifikation ⁵ : A61K 9/72, A61M 15/00</p>	<p>A1</p>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 92/21332 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 10. Dezember 1992 (10.12.92)</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP92/01080 (22) Internationales Anmeldedatum: 16. Mai 1992 (16.05.92) (30) Prioritätsdaten: P 41 17 078.4 25. Mai 1991 (25.05.91) DE (71) Anmelder (nur für AU CA GB): BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH [DE/DE]; Postfach 200, D-6507 Ingelheim am Rhein (DE). (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser AU CA GB US): BOEHRINGER INGELHEIM KG [DE/DE]; Postfach 200, D-6507 Ingelheim am Rhein (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US) : LOHMANN, Helmut [DE/DE]; Mühlstrasse 68, D-6507 Ingelheim am Rhein (DE). POLLMANN, Wolfgang [DE/DE]; Im Wispertal 1, D-6233 Lorch (DE). SCHNECKER, Kurt [AT/AT]; Promenadenweg 6, A-1170 Wien (AT). ZIERENBERG, Bernd [DE/DE]; Goethestraße 1, D-6530 Bingen (DE).</p>		<p>(74) Gemeinsamer Vertreter: BOEHRINGER INGELHEIM KG; Postfach 200, D-6507 Ingelheim am Rhein (DE). (81) Bestimmungsstaaten: AT, AT (europäisches Patent), AU, BE (europäisches Patent), BG, BR, CA, CH, CH (europäisches Patent), CS, DE, DE (europäisches Patent), DK, DK (europäisches Patent), ES, ES (europäisches Patent), FI, FR (europäisches Patent), GB, GB (europäisches Patent), GR (europäisches Patent), HU, IT (europäisches Patent), JP, KR, LU, LU (europäisches Patent), MC (europäisches Patent), NL, NL (europäisches Patent), NO, PL, RO, RU, SE, SE (europäisches Patent), US. Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i></p>
<p>(54) Title: PROCESS FOR PRODUCING THERAPEUTICALLY USABLE AEROSOLS (54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG THERAPEUTISCH ANWENDBARER AEROSOLE (57) Abstract Aerosols suitable for the lungs are produced from aqueous preparations of certain therapeutically usable proteins using known ultrasonic atomisers. (57) Zusammenfassung Aus wässrigen Zubereitungen bestimmter therapeutisch verwendbarer Proteine werden mit Hilfe bekannter Ultraschallzerstäuber lungengängige Aerosole erzeugt.</p>		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	FI	Finnland	MN	Mongolei
AU	Australien	FR	Frankreich	MR	Mauritanien
BB	Barbados	GA	Gabon	MW	Malawi
BE	Belgien	GB	Vereinigtes Königreich	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GN	Guinea	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	GR	Griechenland	PL	Polen
BJ	Benin	HU	Ungarn	RO	Rumänien
BR	Brasilien	IE	Irland	RU	Russische Föderation
CA	Kanada	IT	Italien	SD	Sudan
CF	Zentrale Afrikanische Republik	JP	Japan	SE	Schweden
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SN	Senegal
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SU	Sowjet Union
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	TD	Tschad
CM	Kamerun	LK	Sri Lanka	TG	Togo
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	US	Vereinigte Staaten von Amerika
DE*	Deutschland	MC	Monaco		
DK	Dänemark	MG	Madagaskar		
ES	Spanien	ML	Mali		

- 1 -

Verfahren zur Herstellung therapeutisch anwendbarer
Aerosole

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Aerosolen für die inhalative Applikation von Proteinen, bei dem diese Verbindungen mit Hilfe von Ultraschallzerstäubern in die Aerosolform gebracht und das Aerosol den Atemorganen zugeführt wird.

Die Anwendung von Arzneistoffen in Form inhalierfähiger Aerosole ist seit langem bekannt. Solche Aerosole dienen nicht nur zur Behandlung von Atemwegserkrankungen wie Asthma; sie werden vielmehr auch verwendet, wenn die Lunge oder die Nasenschleimhäute als Resorptionsorgan dienen sollen. Häufig können so hohe Blutspiegel des Wirkstoffs erzeugt werden, auch um Krankheiten in anderen Körperregionen zu behandeln.

Zur Herstellung von Aerosolen werden in der therapeutischen Praxis mehrere Verfahren angewendet. Entweder werden Suspensionen oder Lösungen von Wirkstoffen mit Hilfe von Treibgasen versprüht oder Wirkstoffe in Form mikronisierter Pulver in der Atemluft verwirbelt oder schließlich Lösungen mit Hilfe von Verneblern zerstäubt.

Unter den Vorrichtungen, die zur Erzeugung von Aerosolen dienen, gewinnen zunehmend Geräte an Bedeutung, die Schwingungen im Ultraschallbereich nutzen.

Bei komplizierter gebauten Molekülen, z.B. Insulin, Surfactant, führt die Verneblung mit Ultraschallgeräten

leicht zu einer störenden Verminderung der Wirkstoffaktivität (F.M. Wigley et al., DIABETES, Vol. 20, No. 8, S. 552), vermutlich durch Scherkräfte und Erwärmung. Wegen dieser und ähnlicher Befunde besteht in der Fachwelt die Meinung, daß Proteinzubereitungen nicht ohne entscheidenden Aktivitätsverlust mit Hilfe von Ultraschallzerstäubern in feinteilige Aerosole übergeführt werden könnten.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß durch Verneblung flüssiger Zubereitungen bestimmter Proteine (wobei diese Bezeichnung auch die einfacher gebauten polypeptidischen Wirkstoffe einschließen soll) mit Ultraschallgeräten Aerosole erzeugt werden können, die aufgrund eines günstigen Tröpfchenspektrums (Teilchen überwiegend < 10 µm) gut inhalierbar sind und die volle Aktivität aufweisen.

Therapeutisch wirksame Proteine, die erfindungsgemäß verwendet werden können, sind z.B.

Interferon-alpha
Interferon-beta
Interferon-gamma
TNF-alpha
TNF-beta
Mn-SOD
Lysozym
VAC-alpha.
ACTH (Corticotrophin)
Vasopressin
Anerod
Antithrombin III
Aprotinin
Asparaginase
Bacitracin
Batroxobin

Proconvertin
Blutger. Faktor II, VII, VIII, IX, X
Calcitonin
Capreomycin
Fibrinogen
Follitropin
Glucagon
Choriongonadotropin
Gramicidin
Insulin
Oxytocin
CCK
Pentagastrin
Polymyxin B
Secretin
Somatostatin
Somatotropin
Orgotein
Thrombin
Thyrotrophin
Protirelin
Tyrothricin
Urokinase
Vancomycin
Vasopressin
Actilyse (tPA)
Urodilatin
HANAP (humanes artriales natriuretisches Peptid)
HPTH 1-38 (humanes Parathormon der Sequenz 1-38)
GHRH (Growth Hormone Releasing Hormone)
CRF (Corticotrophin Releasing Factor)
PTH (Parathormon)
Pept. NPY-Antagonisten
FGH
Pept. Bradykinin-Antagonisten

Anti-ICAM (z.B. Fab)
VIP-Peptide
ARDS

Die Proteine werden vorzugsweise in wäßrigen Zubereitungen zerstäubt. Geeignet sind insbesondere isotonische Präparate. Die Zubereitungen können gewünschtenfalls Hilfsstoffe enthalten, z.B. oberflächenaktive Substanzen, Emulgatoren, Stabilisatoren und/oder Konservierungsstoffe, gegebenenfalls auch weitere Wirkstoffe. Die oberflächenaktiven Stoffe können eingesetzt werden, um durch optimale Einstellung der Oberflächenspannung eine günstige Tröpfchengröße in gut reproduzierbarer Weise zu erhalten. Häufig erweist es sich als vorteilhaft, wenn die Oberflächenspannung der Zubereitung etwa der Oberflächenspannung des Wassers gleich ist.

Als Emulgator und Stabilisator kann Benzalkoniumchlorid verwendet werden, geeignete Konservierungsstoffe sind beispielsweise Thiomersal, Phenol, o-Kresol, Benzylalkohol.

Beispiel

Calcitoninzubereitung (1-prozentig)

Zusammensetzung

Calcitonin	1000 mg
Benzalkoniumchlorid	20 mg
Natriumacetat	295 mg
Essigsäure	984 mg
verdünnte Natronlauge	
Wasser ad	100 ml

Das Calcitonin wird in der wäßrigen Lösung der übrigen Bestandteile, die mit verdünnter Natronlauge auf pH 4 eingestellt wird, gelöst und die Lösung auf 100 ml aufgefüllt.

Erfindungsgemäß verwendbare Ultraschallzerstäuber haben eine Frequenz von 1 bis 10 MHz, bevorzugt ist der Frequenzbereich zwischen 1 und 4, insbesondere von 2 bis 3 MHz. Besonders bewährt sich das Inhaliergerät gemäß EP-A 88 120 823.5, das in schonender Weise Tröpfchen optimaler Größe liefert. Die gewünschte Menge der zu zerstäubenden Zubereitung wird dem schwingungserzeugenden System mittels üblicher Dosiervorrichtung (Docht, Mikropumpe u. dgl.) zugeführt. Mit dem genannten Gerät und ähnlich gebauten gelingt es sogar, empfindliche Proteine wie Insulin oder Surfactant ohne störenden Aktivitätsverlust in lungengängige Aerosole überzuführen.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Aerosolen für die Applikation von Proteinen in die Atmungsorgane, dadurch gekennzeichnet, daß sie durch Zerstäubung wäßriger Zubereitungen therapeutisch wirksamer Proteine mit Ultraschallzerstäubern, die im Frequenzbereich zwischen 1 und 10 MHz arbeiten, erzeugt werden.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Proteine Verbindungen aus der Gruppe der Interferone, TNF, TPA, Mn-SOD, Lysozym, VAC, ACTH (Corticotrophin), Vasopressin, Anerod, Antithrombin III, Aprotinin, Asparaginase, Bacitracin, Batroxobin, Proconvertin, Blutger. Faktor II, VII, VIII, IX, X, Calcitonin, Capreomycin, Fibrinogen, Follitropin, Glucagon, Choriogonadotropin, Gramicidin, Insulin, Oxytocin, CCK, Pentagastrin, Polymyxin B, Secretin, Somatostatin, Somatotropin, Orgotein, Thrombin, Thyrotrophin, Protirelin, Tyrothricin, Urokinase, Vancomycin, Vasopressin, Actilyse (tPA), Urodilatin, HANAP (humanes atriales natriuretisches Peptid), HPTH 1-38 (humanes Parathormon der Sequenz 1-38), GHRH (Growth Hormone Releasing Hormone), CRF (Corticotrophin Releasing Factor), PTH (Parathormon), Pept. NPY-Antagonisten, FGH, Pept. Bradykinin-Antagonisten, Anti-ICAM (z.B. Fab), VIP-Peptide, ARDS, , verwendet werden.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung oberflächenaktive Substanzen, Emulgatoren, Stabilisatoren und/oder Konservierungsstoffe enthält.

- 7 -

4. Verfahren nach Anspruch 1, 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung einen oder mehrere zusätzliche Wirkstoffe enthält.
5. Verfahren nach Anspruch 1, 2, 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Oberflächenspannung der Zubereitung in der Größenordnung der Oberflächenspannung des Wassers liegt.
6. Verfahren nach Anspruch 1, 2, 3, 4 oder 5, dadurch gekennzeichnet, daß ein Ultraschallzerstäuber verwendet wird, der im Frequenzbereich von 1 bis 4, vorzugsweise von 2 bis 3 MHz arbeitet, insbesondere ein Zerstäuber gemäß EP-A 88120823.5 oder ähnlicher Bauart.
7. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff Calcitonin ist.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 92/01080

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁵ A 61 K 9/72 A 61 M 15/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁵ A 61 K A 61 M

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP, A, 0257956 (GENENTECH, INC.) 2 March 1988, see column 1, line 1 - column 6, line 30; in particular column 5, lines 19-23 --	1-3
X	EP, A, 0289336 (COOPER LABORATORIES) 2 November 1988, see column 4, lines 22-26,48-56 --	1-3
Y	EP, A, 0373237 (SIEMENS AG et al.) 20 June 1990, see the whole document (cited in the application) --	1-7
Y	GB, A, 2127689 (SANDOZ LTD) 18 April 1984, see the whole document --	1-7

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
10 August 1992 (10.08.92)Date of mailing of the international search report
23 September 1992 (23.09.92)

Name and mailing address of the ISA/

EUROPEAN PATENT OFFICE

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.**

EP 9201080

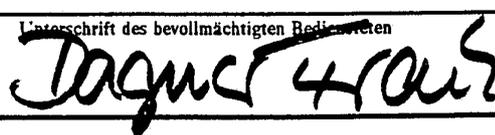
SA 60404

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 17/09/92. The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A- 0257956	02-03-88	CA-A- 1292182	19-11-91
		DE-A- 3779221	25-06-92
		JP-A- 63051868	04-03-88
EP-A- 0289336	02-11-88	AU-B- 605580	17-01-91
		AU-A- 1532088	03-11-88
		JP-A- 1034923	06-02-89
EP-A- 0373237	20-06-90	JP-A- 2243166	27-09-90
GB-A- 2127689	18-04-84	AU-B- 572800	19-05-88
		AU-A- 1984983	12-04-84
		AU-A- 2103588	22-12-88
		BE-A- 897904	04-04-84
		CA-A- 1220138	07-04-87
		CH-A- 657779	30-09-86
		DE-A, C 3335086	03-05-84
		DE-A- 3348341	14-09-89
		FR-A, B 2533826	06-04-84
		JP-B- 3054647	20-08-91
		JP-A- 59089619	23-05-84
		NL-A- 8303386	01-05-84
		SE-B- 455671	01-08-88
SE-A- 8305485	06-04-84		

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 92/01080

I. KLASSIFIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben) ⁶		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
Int.C1.5	A 61 K 9/72	A 61 M 15/00
II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE		
Recherchiertes Mindestprüfstoff ⁷		
Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole	
Int.C1.5	A 61 K	A 61 M
Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen ⁸		
III. EINSCHLAGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN ⁹		
Art. ^o	Kennzeichnung der Veröffentlichung ¹¹ , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile ¹²	Betr. Anspruch Nr. ¹³
X	EP,A,0257956 (GENENTECH, INC.) 2. März 1988, siehe Spalte 1, Zeile 1 - Spalte 6, Zeile 30; insbesondere Spalte 5, Zeilen 19-23 ---	1-3
X	EP,A,0289336 (COOPER LABORATORIES) 2. November 1988, siehe Spalte 4, Zeilen 22-26, 48-56 ---	1-3
Y	EP,A,0373237 (SIEMENS AG et al.) 20. Juni 1990, siehe das ganze Dokument (in der Anmeldung erwähnt) ---	1-7
Y	GB,A,2127689 (SANDOZ LTD) 18. April 1984, siehe das ganze Dokument -----	1-7
<p>^o Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen ¹⁰ :</p> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p>		
IV. BESCHEINIGUNG		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts	
10-08-1992	23. 09. 92	
Internationale Recherchenbehörde	Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten	
EUROPAISCHES PATENTAMT		

Mme Dagmar FRANK

**ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT
 ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.**

EP 9201080
 SA 60404

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.
 Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am 17/09/92
 Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP-A- 0257956	02-03-88	CA-A- 1292182	19-11-91
		DE-A- 3779221	25-06-92
		JP-A- 63051868	04-03-88
EP-A- 0289336	02-11-88	AU-B- 605580	17-01-91
		AU-A- 1532088	03-11-88
		JP-A- 1034923	06-02-89
EP-A- 0373237	20-06-90	JP-A- 2243166	27-09-90
GB-A- 2127689	18-04-84	AU-B- 572800	19-05-88
		AU-A- 1984983	12-04-84
		AU-A- 2103588	22-12-88
		BE-A- 897904	04-04-84
		CA-A- 1220138	07-04-87
		CH-A- 657779	30-09-86
		DE-A, C 3335086	03-05-84
		DE-A- 3348341	14-09-89
		FR-A, B 2533826	06-04-84
		JP-B- 3054647	20-08-91
		JP-A- 59089619	23-05-84
		NL-A- 8303386	01-05-84
		SE-B- 455671	01-08-88
SE-A- 8305485	06-04-84		

EPO FORM P0473