



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 696 30 111 T2** 2004.07.22

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 0 820 323 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **696 30 111.3**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US96/05005**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **96 911 712.6**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 96/032150**

(86) PCT-Anmeldetag: **10.04.1996**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **17.10.1996**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **28.01.1998**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **24.09.2003**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **22.07.2004**

(51) Int Cl.⁷: **A61M 15/00**
B65D 83/14

(30) Unionspriorität:

422370 **14.04.1995** **US**

583332 **05.01.1996** **US**

(73) Patentinhaber:

SmithKline Beecham Corp., Philadelphia, Pa., US

(74) Vertreter:

HOFFMANN · EITLE, 81925 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

**ASHURST, C., Ian, Research Triangle Park, US;
HERMAN, S., Craig, Research Triangle Park, US;
LI, Li, Research Triangle Park, US; RIEBE, T.,
Michael, Research Triangle Park, US; BRITTO,
Ignatius Loy, PO Box 13398, US**

(54) Bezeichnung: **DOSIERINHALATOR FÜR SALMETEROL**

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

Hintergrund der Erfindung

[0001] Arzneistoffe zur Behandlung von respiratorischen und nasalen Störungen werden häufig in Aerosolformulierungen durch den Mund oder die Nase verabreicht. Ein weithin verwendetes Verfahren zur Abgabe solcher Aerosol-Arzneistoffformulierungen beinhaltet das Herstellen einer Suspensionsformulierung des Arzneistoffs als feinverteiltes Pulver in einem als Treibmittel bekannten verflüssigten Gas. Diese Suspension wird in einem versiegelten Behälter gelagert, der dem Druck standhalten kann, der zum Aufrechterhalten des Treibmittels als Flüssigkeit erforderlich ist. Die Suspension wird durch Betätigung eines mit dem Behälter verbundenen Dosierventils verteilt.

[0002] Ein Dosierventil kann konstruiert werden, um durchgehend eine feste, vorher festgelegte Menge der Arzneistoffformulierung bei jeder Auslösung freizusetzen. Wenn die Suspension aus dem Behälter durch das Dosierventil durch den hohen Dampfdruck des Treibmittels getrieben wird, verdampft das Treibmittel schnell, wobei eine sich schnell bewegende Wolke von sehr feinen Teilchen der Arzneistoffformulierung zurückbleibt. Diese Teilchenwolke wird in die Nase oder den Mund des Patienten durch eine Kanalisierungsvorrichtung wie einen Zylinder oder einen offenendigen Konus gerichtet. Gleichzeitig mit der Auslösung des Aerosol-Dosierventils inhaliert der Patient die Arzneistoffteilchen in die Lungen oder die Nasenhöhle. Systeme zur Abgabe von Arzneistoffen auf diese Weise sind als "Dosierinhalatoren" ("metered dose inhalers", MDIs) bekannt. Siehe Peter Byron, Respiratory Drug Delivery, CRC Press, Boca Raton, FL (1990) für einen allgemeinen Hintergrund zu dieser Therapieform.

[0003] Patienten vertrauen häufig auf eine Medikation, die durch MDIs zur schnellen Behandlung von solchen Atemwegsstörungen übertragen wird, die entkräftend und in manchen Fällen sogar lebensbedrohend sind. Daher ist es wesentlich, daß die vorgeschriebene Dosis der Aerosolmedikation, die auf den Patienten übertragen wird, durchgehend die vom Hersteller beanspruchten Spezifikationen erfüllt und mit den Erfordernissen der FDA oder anderer Zulassungsbehörden übereinstimmt. D. h. jedes Dosis in der Dose muß dieselbe innerhalb enger Toleranzen sein. Einige Aerosole neigen dazu, an den inneren Oberflächen, d. h. an den Wänden, der Dose, den Ventilen und Deckeln des MDI anzuhängen. Dies kann dazu führen, daß der Patient signifikant weniger als die vorgeschriebene Arzneistoffmenge bei jeder Auslösung des MDI erhält. Das Problem ist besonders akut bei Treibmittelsystemen mit Hydrofluoralkan (ebenfalls einfach bekannt als "Fluorkohlenstoff"), z. B. P134a und P227, die in den vergangenen Jahren in der Entwicklung standen, um Chlorfluorkohlenstoffe wie P11, P114 und P12 zu ersetzen.

[0004] Wir haben gefunden, daß die Beschichtung der Doseninnenoberflächen der MDIs mit einem Fluorkohlenstoff-Polymer das Problem der Anhaftung oder Ablagerung von Salmeterol auf den Dosenwänden signifikant reduziert oder im wesentlichen ausräumt und dadurch eine übereinstimmende Übertragung von Medikation im Aerosol aus dem MDI sicherstellt.

[0005] EP 0 642 992 offenbart einen Aerosolbehälter, dessen Innenoberflächen mit einem Kunststoffüberzug beschichtet sind, insbesondere aus Polytetrafluorethylen oder Polfluorethylpropylen.

[0006] EP 0 343 015 offenbart "Anti-Haft"-Fluorkohlenstoff-Polymerbeschichtungen, speziell zur Verwendung auf Küchengerätschaften, mit verbesserter Abriebbeständigkeit bei erhöhten Temperaturen.

Zusammenfassung der Erfindung

[0007] Ein Dosierinhalator, dessen Innenoberflächen teilweise oder vollständig mit einer Polymermischung beschichtet sind, die ein oder mehrere Fluorkohlenstoff-Polymere in Kombination mit einem oder mehreren Nicht-Fluorkohlenstoff-Polymeren umfaßt, zum Abgeben einer Inhalations-Arzneistoffformulierung, die Salmeterol oder ein physiologisch akzeptables Salz davon und ein Fluorkohlenstoff-Treibmittel umfaßt, gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren anderen pharmakologisch wirksamen Mitteln oder einem oder mehreren Hilfsstoffen.

Ausführliche Beschreibung der Erfindung

[0008] Der Begriff "Dosierinhalator" oder "MDI" bezeichnet eine Einheit, die eine Dose, einen die Dosenöffnung bedeckenden aufgequetschten ("crimped") Deckel und ein im Deckel befindliches Arzneistoff-Dosierventil umfaßt, während der Begriff "MDI-System" ebenfalls eine geeignete Kanalisierungsvorrichtung einschließt. Der Begriff "MDI-Dose" bezeichnet den Behälter ohne den Deckel und das Ventil. Der Begriff "Arzneistoff-Dosierventil" oder "MDI-Ventil" bezeichnet ein Ventil und seinen verbundenen Mechanismus, der eine vorher festgelegte Menge der Arzneistoffformulierung aus einem MDI bei jeder Auslösung überträgt. Die Kanalisierungsvorrichtung kann z. B. eine Auslösungsvorrichtung für das Ventil und einen zylindrischen oder konusartigen Durchtritt umfassen, durch den das Medikament aus der gefüllten MDI-Dose über das MDI-Ventil zur Nase oder zum Mund eines Patienten übertragen werden kann, z. B. einen Mundstückauslöser. Die Relation der Teile eines typischen MDI wird in US-PS 5 261 538 erläutert.

[0009] Der Begriff "Fluorkohlenstoff-Polymere" bezeichnet ein Polymer, in dem ein oder mehrere der Wasserstoffatome der Kohlenwasserstoff-Kette durch Fluoratome ersetzt wurden. Somit schließen "Fluorkohlenstoff-Polymere" Perfluorkohlenstoff-, Fluorkohlenwasserstoff-, Chlorfluorkohlenstoff-,

Chlorfluorkohlenwasserstoff-Polymere oder andere halogensubstituierte Derivate davon ein. Die "Fluorkohlenstoff-Polymere" können verzweigt, Homopolymere oder Copolymere sein.

[0010] US-PS 4 992 474 lehrt eine bronchialerweiternde Verbindung, die besonders nützlich in der Behandlung von Asthma und anderen Atemwegserkrankungen ist, bekannt mit der chemischen Bezeichnung 4-Hydroxy- α -[[[6-(4-phenylbutoxy)hexyl]amino]methyl]-1,3-benzoldimethanol und der generischen Bezeichnung "Salmeterol". Salmeterol als freie Base und als Säureadditionssalze (insbesondere als das 1-Hydroxy-2-naphthalincarbonsäuresalz, ebenfalls bekannt als Hydroxynaphthoat- oder Xinafoatsalz), spezielle in Aerosolform, wurde durch die medizinische Gemeinschaft als nützliche Behandlung von Asthma akzeptiert und wird unter der Marke "Serevent" vermarktet.

[0011] Der Begriff "Arzneistoffformulierung" bezeichnet Salmeterol oder ein physiologisch akzeptables Salz davon (insbesondere das Hydroxynaphthoatsalz), gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren anderen pharmakologisch wirksamen Mitteln wie entzündungshemmenden Mitteln, Analgetika oder anderen respiratorischen Arzneistoffen, und gegebenenfalls einen oder mehrere Hilfsstoffe enthaltend. Der Begriff "Hilfsstoffe", wie er hier verwendet wird, bezeichnet chemische Mittel mit wenig oder keiner pharmakologischen Aktivität (für die verwendeten Mengen), die jedoch die Arzneistoffformulierung oder die Leistung des MDI-Systems steigern. Z. B. schließen Hilfsstoffe ein, aber sind nicht beschränkt auf Tenside, Konservierungsmittel, Geschmacksstoffe, Antioxidantien, aggregationsverhindernde Mittel und Co-Solventien, z. B. Ethanol und Diethylether. Salmeterol oder ein Salz davon kann in Form seines R-Isomers verwendet werden.

[0012] Geeignete Tenside sind allgemein fachbekannt, z. B. diejenigen Tenside, die in EP-A-0 327 777 offenbart werden. Die eingesetzte Tensidmenge ist wünschenswert im Bereich von 0,0001 bis 50 Gew.-% relativ zum Arzneistoff, insbesondere 0,05 bis 5 Gew.-%. Ein besonders nützliches Tensid ist 1,2-Di-[7-(F-hexyl)hexanoyl]-glycero-3-phospho-N,N,N-trimethylethanolamin, ebenfalls bekannt als 3,5,9-Trioxa-4-phosphadocosan-1-aminium, 17,17,18,18,19,19,20,20,21,21,22,22-Tricecafluor-7-[(8,8,9,9,10,10,11,11,12,12,13,13,13-tridecafluor-1-oxotridecyl)oxy]-4-hydroxy-N,N,N-trimethyl-10-oxo-inneres Salz-4-oxid.

[0013] Ein polares Co-Solvens, wie aliphatische C₂₋₆-Alkohole und Polyole, z. B. Ethanol, Isopropyl und Propylenglykol, bevorzugt Ethanol, kann in der Arzneistoffformulierung in der gewünschten Menge eingeschlossen werden, entweder als der einzige Hilfsstoff oder zusätzlich zu anderen Hilfsstoffen, wie Tensiden. In geeigneter Weise kann die Arzneistoffformulierung 0,01 bis 5% G/G, bezogen auf das Treibmittel, eines polaren Co-Solvens enthalten, z. B. Ethanol, bevorzugt 0,1 bis 5% G/G, z. B. ca. 0,1 bis

1% G/G.

[0014] Die Fachleute werden einsehen, daß die Arzneistoffformulierung zur Verwendung in der Erfindung nach Wunsch Salmeterol oder ein Salz davon in Kombination mit einem oder mehreren anderen pharmakologisch wirksamen Mitteln enthalten kann. Solche Medikamente können aus jedem geeigneten Arzneistoff ausgewählt werden, der in der Inhalationstherapie nützlich ist. Geeignete Medikamente können so z. B. ausgewählt werden aus Analgetika, z. B. Codein, Dihydromorphin, Ergotamin, Fentanyl oder Morphin; Angina-Zubereitungen, z. B. Diltiazem; Antiallergika, z. B. Cromoglycat, Ketotifen und Nedocromil; infektionsverhindernden Mitteln, z. B. Cephalosporinen, Penicillinen, Streptomycin, Sulfonamiden, Tetracyclinen und Pentamidin; Antihistaminika, z. B. Methapyrilen; entzündungsverhindernden Mitteln, z. B. Beclomethason (z. B. das Dipropionat), Flunisolid, Budesonid, Tipredan oder Triamcinoloneacetonid; Hustenmitteln, z. B. Noscapin; Bronchodilatoren, z. B. Salbutamol, Ephedrin, Adrenalin, Fenoterol, Formoterol, Isoprenalin, Metaproterenol, Phenylephrin, Phenylpropanolamin, Pirbuterol, Reproterol, Rimiterol, Terbutalin, Isoetharin, Tulobuterol, Orciprenalin oder (-)-4-Amino-3,5-dichlor- α -[[[6-(2-(2-pyridinyl)ethoxy]hexyl]amino]methyl]benzoldimethanol; Diuretika, z. B. Amilorid; Anticholinergika, z. B. Ipratropium, Atropin oder Oxitropium; Hormonen, z. B. Cortison, Hydrocortison oder Prednisolon; Xanthinen, z. B. Aminophyllin, Cholintheophyllinat, Lysintheophyllinat oder Theophyllin; und therapeutischen Proteinen und Peptiden, z. B. Insulin oder Glucagon. Es wird für einen Fachmann ersichtlich sein, daß die Medikamente nach Bedarf in Form von Salzen (z. B. als Alkalimetall- oder Aminsalze oder als Säureadditionssalze) oder als Ester (z. B. Niederalkylester) oder als Solvate (z. B. Hydrate) verwendet werden können, um die Aktivität und/oder Stabilität des Medikaments zu optimieren und/oder die Löslichkeit des Medikaments im Treibmittel zu minimieren.

[0015] Besonders bevorzugte Arzneistoffformulierungen enthalten Salmeterol oder ein physiologisch akzeptables Salz davon in Kombination mit einem entzündungshemmenden Steroid, wie Fluticasonpropionat, Beclomethasondipropionat oder physiologisch akzeptablen Solvaten davon.

[0016] Eine besonders bevorzugte Arzneistoffkombination ist Salmeterolxinafoat und Fluticasonpropionat.

[0017] Hier verwendete "Treibmittel" bezeichnen pharmakologisch inerte Flüssigkeiten mit Siedepunkten von ca. Raumtemperatur (25°C) bis ca. -25°C, die einzeln oder in Kombination einen hohen Dampfdruck bei Raumtemperatur ausüben. Bei Auslösung des MDI-Systems treibt der hohe Dampfdruck des Treibmittels im MDI eine abgemessene Menge der Arzneistoffformulierung durch das Dosierventil, dann verdampft das Treibmittel sehr schnell, wodurch die Arzneistoffteilchen dispergiert werden. Die in der vor-

liegenden Erfindung verwendeten Treibmittel sind niedrigsiedende Fluorkohlenstoffe; insbesondere 1,1,1,2-Tetrafluorethan, ebenfalls bekannt als "Treibmittel 134a" oder "P 134a", und 1,1,1,2,3,3,3-Heptafluor-n-propan, ebenfalls bekannt als "Treibmittel 227" oder "P 227".

[0018] Arzneistoffformulierungen zur Verwendung in der Erfindung können frei oder im wesentlichen frei von Formulierungshilfsstoffen sein, z. B. Tensiden und Co-Solventien etc. Solche Arzneistoffformulierungen sind vorteilhaft, da sie im wesentlichen geschmacks- und geruchsfrei, weniger reizend und weniger toxisch als hilfsstoffhaltige Formulierungen sein können. So besteht eine bevorzugte Arzneistoffformulierung im wesentlichen aus Salmeterol oder einem physiologisch akzeptablen Salz davon, z. B. dem ^{Xinafo}atsalz, gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren anderen pharmakologisch wirksamen Mitteln, insbesondere Fluticasonpropionat (oder einem physiologisch akzeptablen Solvat davon), und einem Fluorkohlenstoff-Treibmittel. Bevorzugte Treibmittel sind 1,1,1,2-Tetrafluorethan, 1,1,1,2,3,3,3-Heptafluor-n-propan oder Mischungen daraus und speziell 1,1,1,2-Tetrafluorethan.

[0019] Weitere Arzneistoffformulierungen zur Verwendung in der Erfindung können frei oder im wesentlichen frei von Tensid sein. So umfaßt eine weitere bevorzugte Arzneistoffformulierung oder besteht im wesentlichen aus Salmeterol (oder einem physiologisch akzeptablen Salz davon), gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren anderen pharmakologisch wirksamen Mitteln, einem Fluorkohlenstoff-Treibmittel und 0,01 bis 5% G/G, bezogen auf Treibmittel, eines polaren Co-Solvens, wobei die Formulierung im wesentlichen frei von Tensid ist. Bevorzugte Treibmittel sind 1,1,1,2-Tetrafluorethan, 1,1,1,2,3,3,3-Heptafluor-n-propan oder Mischungen daraus und speziell 1,1,1,2-Tetrafluorethan oder 1,1,1,2,3,3,3-Heptafluor-n-propan.

[0020] Am häufigsten sind die MDI-Dose und der Deckel aus Aluminium oder einer Aluminium-Legierung, obwohl andere Metalle, die nicht durch die Arzneistoffformulierung beeinträchtigt werden, wie rostfreier Stahl, eine Kupferlegierung oder Weißblech, verwendet werden können. Ein MDI kann ebenfalls aus Glas oder Kunststoff hergestellt werden. Bevorzugt sind die in der vorliegenden Erfindung eingesetzten MDI-Dosen jedoch aus Aluminium oder einer Legierung daraus. Vorteilhaft können verfestigte Aluminium- oder Aluminiumlegierung-MDI-Dosen eingesetzt werden. Solche verfestigten MDI-Dosen können besonders beanspruchenden Beschichtungs- und Härtingsbedingungen standhalten, z. B. besonders hohen Temperaturen, die für bestimmte Fluorkohlenstoff-Polymere erforderlich sein können. Verfestigte MDI-Dosen, die eine reduzierte Tendenz zur Verformung unter hohen Temperaturen haben, schließen MDI-Dosen ein, die Seitenwände und eine Basis mit erhöhter Dicke umfassen, und MDI-Dosen, die eine im wesentlichen ellipsoide Basis (die den

Winkel zwischen den Seitenwänden und der Basis der Dose erhöht) anstelle der Halbkugel-Basis von Standard-MDI-Dosen umfassen. MDI-Dosen mit einer ellipsoiden Basis bieten den weiteren Vorteil der Erleichterung des Beschichtungsverfahrens.

[0021] Das Arzneistoff-Dosierventil besteht aus Teilen, die gewöhnlich aus rostfreiem Stahl, einem pharmakologisch inerten und treibmittelbeständigen Polymer, wie Acetal, Polyamid (z. B. Nylon®), Polycarbonat, Polyester, Fluorkohlenstoff-Polymer (z. B. Teflon®) oder einer Kombination aus diesen Materialien, hergestellt sind. Zusätzlich werden Dichtungen und "O"-Ringe aus verschiedenen Materialien (z. B. Nitrilkautschuke, Polyurethan, Acetylharz, Fluorkohlenstoff-Polymer) oder andere elastomere Materialien in und um das Ventil eingesetzt.

[0022] Fluorkohlenstoff-Polymere zur Verwendung in der Erfindung schließen Fluorkohlenstoff-Polymere ein, die aus mehrfachen der einen oder folgenden monomeren Einheiten hergestellt werden: Tetrafluorethylen (PTFE), fluoriertes Ethylenpropylen (FEP), Perfluoralkoxyalkan (PFA), Ethylentetrafluorethylen (ETFE), Vinylidenfluorid (PVDF) und chloriertes Ethylentetrafluorethylen. Fluorierte Polymere, die ein relativ hohes Verhältnis von Fluor zu Kohlenstoff haben, wie Perfluorkohlenstoff-Polymere, z. B. PTFE, PFA und FEP, sind bevorzugt.

[0023] Die fluorierten Polymere werden mit nicht-fluorierten Polymeren, wie Polyamiden, Polyimiden, Polyethersulfonen, Polyphenylensulfiden und wärmehärtenden Amin-Formaldehyd-Harzen, vermischt. Diese zusätzlichen Polymere verbessern die Haftung der Polymerbeschichtung an den Dosenwänden. Bevorzugte Polymermischungen sind PTFE/FEP/Polyamidimid, PTFE/Polyethersulfon (PES) und FEP-Benzoguanamin.

[0024] Besonders bevorzugte Beschichtungen sind reines PFA, FEP und Mischungen aus PTFE und Polyethersulfon (PES).

[0025] Fluorkohlenstoff-Polymere werden unter Marken wie Teflon®, Tefzel®, Halar®, Hostaflon®, Polylon® und Neoflon® vermarktet. Polymerqualitäten schließen FEP DuPont 856-200, PFA DuPont 857-200, PTFE-PES DuPont 3200-100, PTFE-FEP-Polyamidimid DuPont 856P23485, FEP-Pulver DuPont 532 und PFA Hoechst 6900n ein. Die Beschichtungsdicke ist im Bereich von ca. 1 µm bis ca. 1 mm. In geeigneter Weise ist die Beschichtungsdicke im Bereich von ca. 1 µm bis ca. 100 µm, z. B. 1 µm bis 25 µm. Beschichtungen können in einem oder mehreren Überzügen aufgetragen werden.

[0026] Bevorzugt werden die Fluorkohlenstoff-Polymere zur Verwendung in der Erfindung auf MDI-Dosen aufgetragen, die aus Metall hergestellt sind, speziell MDI-Dosen, die aus Aluminium oder einer Legierung daraus hergestellt sind.

[0027] Die Teilchengröße des teilchenförmigen (z. B. mikronisierten) Arzneistoffs sollte so sein, um die Inhalation des im wesentlichen gesamten Arzneistoffs in die Lungen bei Verabreichung der Aerosol-

formulierung zu erlauben, und wird daher weniger als 100 µm, wünschenswert weniger als 20 µm und bevorzugt im Bereich von 1–10 µm, z. B. 1–5 µm sein.

[0028] Die fertige Aerosolformulierung enthält wünschenswert 0,005–10 Gew.-%, insbesondere 0,005–5 Gew.-%, speziell 0,01–1,0 Gew.-% Arzneistoff relativ zum Gesamtgewicht der Formulierung.

[0029] Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung ist ein Dosierinhalator, dessen innere metallischen Oberflächen teilweise oder vollständig mit einer Polymermischung beschichtet sind, die ein oder mehrere Fluorkohlenstoff-Polymere in Kombination mit einem oder mehreren Nicht-Fluorkohlenstoff-Polymeren umfaßt, zum Abgeben einer Inhalations-Arzneistoffformulierung, die Salmeterol oder ein Salz davon und ein Fluorkohlenstoff-Treibmittel umfaßt, gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren anderen pharmakologisch wirksamen Mitteln und einem oder mehreren Hilfsstoffen.

[0030] Ein besonderer Aspekt der vorliegenden Erfindung ist ein MDI, dessen innere metallische Oberflächen teilweise oder im wesentlichen vollständig mit gemischten Fluorpolymerharzsystemen wie PTFE-PES mit oder ohne Grundierungsbeschichtung aus einem Polyamidimid oder Polyethersulfon beschichtet sind, zum Abgeben einer Arzneistoffformulierung wie hier oben definiert. Bevorzugte Arzneistoffformulierungen zur Verwendung in diesem MDI bestehen im wesentlichen aus Salmeterol (oder einem Salz davon, z. B. dem Xinafoatsalz), gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren anderen pharmakologisch wirksamen Mitteln, insbesondere Fluticasonpropionat oder einem physiologisch akzeptablen Solvat davon, und einem Fluorkohlenstoff-Treibmittel, insbesondere 1,1,1,2-Tetrafluorethan, 1,1,1,2,3,3,3-Heptafluor-n-propan oder Mischungen daraus, und speziell 1,1,1,2-Tetrafluorethan. Bevorzugt ist die MDI-Dose aus Aluminium oder einer Legierung daraus hergestellt.

[0031] Die MDI-Dose kann durch die auf dem Gebiet der Metallbeschichtung bekannten Mittel beschichtet werden. Z. B. kann ein Metall wie Aluminium oder rostfreier Stahl als Coil-Vorrat vorbeschichtet und vor dem Pressen Ziehen zur Dosenform gehärtet werden. Dieses Verfahren ist gut geeignet zur großvolumigen Produktion aus zwei Gründen. Zuerst ist das Gebiet der Beschichtung von Coil-Vorrat gut entwickelt, und verschiedene Hersteller können Metallcoil-Vorrat mit hohen Gleichförmigkeitsstandards und in einem weiten Bereich von Dicken maßbeschichten. Zweitens kann der vorbeschichtete Vorrat mit hohen Geschwindigkeiten und hoher Präzision durch im wesentlichen die gleichen Verfahren gepreßt oder gezogen werden, die zum Ziehen oder Pressen von unbeschichtetem Vorrat verwendet werden.

[0032] Andere Techniken zum Erhalt beschichteter Dosen sind die elektrostatische Trockenpulverbeschichtung oder das Besprühen von vorgeformten MDI-Dosen im Inneren mit Formulierungen der fluo-

rierten Polymerbeschichtung oder Polymermischungsbeschichtung und anschließendes Härten. Die vorgeformten MDI-Dosen können ebenfalls in die Beschichtungsformulierung aus Mischung aus Fluorkohlenstoff-Polymer/Polymer getaucht und gehärtet werden, wodurch sie innen und außen beschichtet werden. Die Formulierung aus Mischung aus Fluorkohlenstoff-Polymer/Polymer kann ebenfalls in die MDI-Dosen gegossen und dann abgegossen werden, wobei die Innenseiten mit der Polymerbeschichtung zurückbleiben. Zweckmäßig werden zur Erleichterung der Herstellung vorgeformte MDI-Dosen mit der Mischung aus fluoriertem Polymer/Polymer sprühbeschichtet.

[0033] Die Mischung aus Fluorkohlenstoff-Polymer/Polymer kann ebenfalls in situ auf den Dosenwänden unter Verwendung von Plasmapolymersation der Fluorkohlenstoff-Monomere gebildet werden. Fluorkohlenstoff-Polymerfolie kann in die MDI-Dosen zur Bildung von Beuteln geblasen werden. Eine Vielzahl von Fluorkohlenstoff-Polymeren wie ETFE, FEP und PTFE sind als Folienvorrat erhältlich.

[0034] Die geeignete Härtungstemperatur hängt von der für die Beschichtung gewählte Mischung aus Fluorkohlenstoff-Polymer/Polymer und dem eingesetzten Beschichtungsverfahren ab. Jedoch sind für die Coilbeschichtung und Sprühbeschichtung Temperaturen oberhalb des Schmelzpunktes des Polymers typischerweise erforderlich, z. B. ca. 50°C oberhalb des Schmelzpunktes für bis zu ca. 20 Minuten, wie ca. 5 bis 10 Minuten, z. B. ca. 8 Minuten oder nach Bedarf. Für die oben genannten bevorzugten und besonders bevorzugten Mischungen aus Fluorkohlenstoff-Polymer/Polymer sind Härtungstemperaturen im Bereich von ca. 300 bis 400°C, z. B. ca. 350 bis 380°C, geeignet. Für die Plasma-Polymerisation können typischerweise Temperaturen im Bereich von ca. 20 bis ca. 100°C eingesetzt werden.

[0035] Die hier gelehrtten MDIs können durch fachbekannte Verfahren hergestellt werden (siehe z. B. Byron, loc. cit., und US-PS 5 345 980), wobei herkömmliche Dosen gegen die mit einer Mischung aus fluoriertem Polymer/Polymer ausgetauscht werden. D. h. Salmeterol oder ein Salz davon und andere Komponenten der Formulierung werden in eine mit einer Mischung aus fluoriertem Polymer/Polymer beschichtete Aerosoldose gefüllt. Die Dose wird mit einer Deckelanordnung versehen, die aufgequetscht wird. Die Suspension des Arzneistoffs im Fluorkohlenstoff-Treibmittel in flüssiger Form kann durch das Dosierventil eingeführt werden, wie es in US-PS 5 345 980 gelehrt wird.

[0036] Die hier gelehrtten MDIs mit Innenflächen, die mit Mischung aus Fluorkohlenstoff-Polymer/Polymer beschichtet sind, können in der medizinischen Praxis in einer ähnlichen Weise wie die nicht-beschichteten MDIs verwendet werden, die sich jetzt in der klinischen Verwendung befinden. Jedoch sind die hier gelehrtten MDIs besonders nützlich, um inhalierte Arzneistoffformulierungen mit Hydrofluoralkan-Fluor-

kohlenstoff-Treibmitteln wie 134a mit wenig oder im wesentlichen keinem Hilfsstoff zu enthalten und abzugeben, die dazu neigen, sich abzulagern und an den Innenwänden und Teilen des MDI-Systems zu haften. In bestimmten Fällen ist es vorteilhaft, einen Inhalationsarzneistoff mit im wesentlichen keinem Hilfsstoff abzugeben, z. B. wenn der Patient allergisch auf einen Hilfsstoff sein kann oder der Arzneistoff mit einem Hilfsstoff reagiert.

[0037] MDIs, die die hier oben beschriebenen Formulierungen enthalten, MDI-Systeme und die Verwendung solcher MDI-Systeme zur Behandlung von Atemwegsstörungen, z. B. Asthma, umfassen weitere Aspekte der vorliegenden Erfindung.

[0038] Die folgenden nicht-beschränkenden Beispiele dienen zur Erläuterung der Erfindung.

Beispiele

Beispiel 1

[0039] Standardmäßige 12,5 ml-MDI-Dosen (Prespart Inc., Cary, NC) werden mit PTFE-PES-Mischung (DuPont) als Einfachbeschichtung sprühbeschichtet und gemäß Standardverfahren des Verkäufers sprühbeschichtet. Die Dicke der Beschichtung beträgt zwischen ca. 1 und ca. 20 µm. Diese Dosen werden dann von Luft befreit, die Ventile aufgequetscht und eine Suspension aus ca. 6,1 mg mikronisiertem Salmeterolxinafoat in ca. 12 g P134a durch das Ventil eingefüllt.

Beispiel 2

[0040] Standardmäßige 12,5 ml-MDI-Dosen (Prespart Inc., Cary, NC) werden mit PTFE-FEP-Polyamimid-Mischung (DuPont) sprühbeschichtet und gemäß Standardverfahren des Verkäufers gehärtet. Die Dicke der Beschichtung beträgt zwischen ca. 1 und ca. 20 µm. Diese Dosen werden dann von Luft befreit, die Ventile aufgequetscht und eine Suspension aus ca. 6,1 mg/mikronisiertem Salmeterolxinafoat in ca. 12 g P134a durch das Ventil eingefüllt.

Beispiel 3

[0041] 0,46 mm dickes Standardaluminiumblech (United Aluminium) wird mit FEP-Benzoguanamin sprühbeschichtet und gehärtet. Dieses Blech wird dann zu Dosen tiefgezogen. Diese Dosen werden dann von Luft befreit, die Ventile aufgequetscht und eine Suspension aus ca. 6,1 mg mikronisiertem Salmeterolxinafoat in ca. 12 g P134a durch das Ventil eingeführt.

Beispiel 4

[0042] Standardmäßige 12,5 ml-MDI-Dosen (Prespart Inc., Cary, NC) werden mit PTFE-PES-Mischung (DuPont) als Einfachbeschichtung sprühbe-

schichtet und gemäß Standardverfahren des Verkäufers gehärtet. Die Dicke der Beschichtung beträgt zwischen ca. 1 und ca. 20 µm. Diese Dosen werden dann von Luft befreit, die Ventile aufgequetscht und eine Suspension aus ca. 4,25 mg mikronisiertem Salmeterolxinafoat in ca. 8 g P134a durch das Ventil eingefüllt.

Beispiel 5

[0043] Standardmäßige 12,5 ml-MDI-Dosen (Prespart Inc., Cary, NC) werden mit PTFE-FEP-Polyamimid-Mischung (DuPont) sprühbeschichtet und gemäß Standardverfahren des Verkäufers gehärtet. Die Dicke der Beschichtung beträgt zwischen ca. 1 und ca. 20 µm. Diese Dosen werden dann von Luft befreit, die Ventile aufgequetscht und eine Suspension aus ca. 4,25 mg mikronisiertem Salmeterolxinafoat in ca. 8 g P134a durch das Ventil eingefüllt.

Beispiel 6

[0044] 0,46 mm dickes Standardaluminiumblech (United Aluminium) wird mit FEP-Benzoguanamin sprühbeschichtet und gehärtet. Dieses Blech wird dann zu Dosen tiefgezogen. Diese Dosen werden dann von Luft befreit, die Ventile aufgequetscht und eine Suspension aus ca. 4,25 mg mikronisiertem Salmeterolxinafoat in ca. 8 g P134a durch das Ventil eingeführt.

Beispiel 7

[0045] Standardmäßige 12,5 ml-MDI-Dosen (Prespart Inc., Cary, NC) werden mit PTFE-PES-Mischung (DuPont) als Einfachbeschichtung sprühbeschichtet und gemäß Standardverfahren des Verkäufers gehärtet. Die Dicke der Beschichtung beträgt zwischen ca. 1 und ca. 20 µm. Diese Dosen werden dann von Luft befreit, die Ventile aufgequetscht und eine Suspension aus ca. 6,4 mg mikronisiertem Salmeterolxinafoat mit ca. 8,8 mg, 22 mg oder 44 mg mikronisiertem Fluticasonpropionat in ca. 12 g P134a durch das Ventil eingefüllt.

Beispiel 8

[0046] Standardmäßige 12,5 ml-MDI-Dosen (Prespart Inc., Cary, NC) werden mit PTFE-FEP-Polyamimid-Mischung (DuPont) sprühbeschichtet und gemäß Standardverfahren des Verkäufers gehärtet. Die Dicke der Beschichtung beträgt zwischen ca. 1 und ca. 20 µm. Diese Dosen werden dann von Luft befreit, die Ventile aufgequetscht und eine Suspension aus ca. 6,4 mg mikronisiertem Salmeterolxinafoat mit ca. 8,8 mg, 22 mg oder 44 mg mikronisiertem Fluticasonpropionat in ca. 12 g P134a durch das Ventil eingefüllt.

Beispiel 9

[0047] 0,46 mm dickes Standardaluminiumblech (United Aluminium) wird mit FEP-Benzoguanamin sprühbeschichtet und gehärtet. Dieses Blech wird dann zu Dosen tiefgezogen. Diese Dosen werden dann von Luft befreit, die Ventile aufgequetscht und eine Suspension aus ca. 6,4 mg mikronisiertem Salmeterolxinafoat mit ca. 8,8 mg, 22 mg oder 44 mg mikronisiertem Fluticasonpropionat in ca. 12 g P134a durch das Ventil eingeführt.

Beispiel 10

[0048] Standardmäßige 12,5 ml-MDI-Dosen (Presspart Inc., Cary, NC) werden mit PTFE-PES-Mischung (DuPont) als Einfachbeschichtung sprühbeschichtet und gemäß Standardverfahren des Verkäufers gehärtet. Die Dicke der Beschichtung beträgt zwischen ca. 1 und ca. 20 µm. Diese Dosen werden dann von Luft befreit, die Ventile aufgequetscht und eine Suspension aus ca. 4 mg mikronisiertem Salmeterolxinafoat mit ca. 5,5 mg, 13,8 mg oder 27,5 mg Fluticasonpropionat in ca. 8 g P134a durch das Ventil eingefüllt.

Beispiel 11

[0049] Standardmäßige 12,5 ml-MDI-Dosen (Presspart Inc., Cary, NC) werden mit PTFE-FEP-Polyamimid-Mischung (DuPont) sprühbeschichtet und gemäß Standardverfahren des Verkäufers gehärtet. Die Dicke der Beschichtung beträgt zwischen ca. 1 und ca. 20 µm. Diese Dosen werden dann von Luft befreit, die Ventile aufgequetscht und eine Suspension aus ca. 4 mg mikronisiertem Salmeterolxinafoat in ca. 5,5 mg, 13,8 mg oder 27,5 mg Fluticasonpropionat in ca. 8 g P134a durch das Ventil eingefüllt.

Beispiel 12

[0050] 0,46 mm dickes Standardaluminiumblech (United Aluminium) wird mit FEP-Benzoguanamin sprühbeschichtet und gehärtet. Dieses Blech wird dann zu Dosen tiefgezogen. Diese Dosen werden dann von Luft befreit, die Ventile aufgequetscht und eine Suspension aus ca. 4 mg mikronisiertem Salmeterolxinafoat mit ca. 5,5 mg, 13,8 mg oder 27,5 mg Fluticasonpropionat in ca. 8 g P134a durch das Ventil eingeführt.

Beispiele 13–15

[0051] Beispiele 1 bis 3 werden wiederholt, außer daß eine Suspension aus ca. 9,6 mg mikronisiertem Salmeterolxinafoat in ca. 21,4 g P227 durch das Ventil eingefüllt wird.

Beispiele 16–18

[0052] Beispiele 1 bis 3 werden wiederholt, außer daß 9,6 mg mikronisiertes Salmeterolxinafoat in ca. 182 mg Ethanol und ca. 18,2 g P134a durch das Ventil eingefüllt werden.

Beispiele 19–36

[0053] Beispiele 1 bis 18 werden wiederholt, außer daß modifizierte 12,5 ml MDI-Dosen (Presspart Inc. Cary, NC) mit einer ellipsoiden Basis verwendet werden.

[0054] Es wird gefunden, daß die Dosisabgabe aus den MDIs, getestet unter simulierten Verwendungsbedingungen, im Vergleich zu Kontroll-MDIs, die in unbeschichtete Dosen eingefüllt sind und eine signifikante Abnahme der während der Verwendung abgegebenen Dosis aufweisen, konstant ist.

Patentansprüche

1. Dosierinhalator, **dadurch gekennzeichnet**, daß ein Teil oder die Gesamtheit seiner Innenoberflächen mit einer Polymermischung beschichtet ist, die ein oder mehrere Fluorkohlenstoff-Polymere in Kombination mit einem oder mehreren Nicht-Fluorkohlenstoff-Polymeren umfaßt, zum Abgeben einer Inhalations-Arzneistoff-Formulierung, die Salmeterol oder ein physiologisch akzeptables Salz davon und ein Fluorkohlenstoff-Treibmittel umfaßt, gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren anderen pharmakologisch wirksamen Mitteln oder einem oder mehreren Hilfsstoffen.

2. Inhalator gemäß Anspruch 1, der die Arzneistoff-Formulierung enthält.

3. Inhalator gemäß Anspruch 2, worin die Arzneistoff-Formulierung ferner ein Tensid umfaßt.

4. Inhalator gemäß Anspruch 2 oder 3, worin die Arzneistoff-Formulierung ferner ein polares Cosolvens umfaßt.

5. Inhalator gemäß Anspruch 2, worin die Arzneistoff-Formulierung 0,01 bis 5% G/G, bezogen auf Treibmittel, eines polaren Cosolvens umfaßt, wobei die Formulierung im wesentlichen frei von Tensid ist.

6. Inhalator gemäß einem der Ansprüche 2 bis 5, worin die Arzneistoff-Formulierung Salmeterol oder ein physiologisch akzeptables Salz davon in Kombination mit einem entzündungshemmenden Steroid oder einem Antiallergikum umfaßt.

7. Inhalator gemäß Anspruch 6, worin die Arzneistoff-Formulierung Salmeterolxinafoat in Kombination mit Fluticasonpropionat umfaßt.

8. Inhalator gemäß Anspruch 2, worin die Arzneistoff-Formulierung im wesentlichen aus Salmeterol oder einem physiologisch akzeptablen Salz davon, gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren anderen pharmakologisch wirksamen Mitteln, und einem Fluorkohlenstoff-Treibmittel besteht.

9. Inhalator gemäß Anspruch 8, worin die Arzneistoff-Formulierung im wesentlichen aus Salmeterol oder einem physiologisch akzeptablen Salz davon in Kombination mit einem entzündungshemmenden Steroid oder einem Antiallergikum und einem Fluorkohlenstoff-Treibmittel besteht.

10. Inhalator gemäß Anspruch 9, worin die Arzneistoff-Formulierung im wesentlichen aus Salmeterol oder einem physiologisch akzeptablen Salz davon in Kombination mit Fluticasonpropionat oder einem physiologisch akzeptablen Solvat davon und einem Fluorkohlenstoff-Treibmittel besteht.

11. Inhalator gemäß Anspruch 2, worin die Arzneistoff-Formulierung aus Salmeterol oder einem physiologisch akzeptablen Salz davon und einem Fluorkohlenstoff-Treibmittel besteht.

12. Inhalator gemäß einem der Ansprüche 2 bis 11, worin das Salmeterol in Form des Xinafoatsalzes ist.

13. Inhalator gemäß einem der Ansprüche 2 bis 12, worin das Fluorkohlenstoff-Treibmittel 1,1,1,2-Tetrafluorethan oder 1,1,1,2,3,3,3-Heptafluor-n-propan oder Mischungen daraus ist.

14. Inhalator gemäß Anspruch 13, worin die Fluorkohlenstoff-Treibmittel 1,1,1,2-Tetrafluorethan ist.

15. Inhalator gemäß einem der Ansprüche 1 bis 14, der eine Dose umfaßt, die aus Metall hergestellt ist, und worin ein Teil oder die Gesamtheit der metallischen Innenoberflächen beschichtet sind.

16. Inhalator gemäß Anspruch 15, worin das Metall Aluminium oder eine Legierung daraus ist.

17. Inhalator gemäß einem der Ansprüche 1 bis 16, worin das Fluorkohlenstoff-Polymer ein Perfluorkohlenstoff-Polymer ist.

18. Inhalator gemäß Anspruch 17, worin das Fluorkohlenstoff-Polymer aus PTFE, PFA, FEP und Mischungen daraus ausgewählt ist.

19. Inhalator gemäß einem der Ansprüche 1 bis 18, worin das Fluorkohlenstoff-Polymer in Kombination mit einem Nicht-Fluorkohlenstoff-Polymer ist, das aus Polyamid, Polyimid, Polyethersulfon, Polyphenylsulfid und wärmehärtenden Amin-Formaldehyd-Harzen ausgewählt ist.

20. Inhalator gemäß einem der Ansprüche 1 bis 18, worin das Fluorkohlenstoff-Polymer in Kombination mit einem Nicht-Fluorkohlenstoff-Polymer ist, das aus Polyamidimid und Polyethersulfon ausgewählt ist.

21. Inhalator gemäß einem der Ansprüche 1 bis 20, worin die Polymermischung PTFE und Polyethersulfon ist.

22. Inhalator gemäß einem der Ansprüche 1 bis 18, worin die Polymermischung PTFE/FEP/Polyamidimid ist.

23. Inhalator gemäß einem der Ansprüche 1 bis 18, worin die Polymermischung FEP-Benzoguanamin ist.

24. Dosierinhalatorsystem, das einen Dosierinhalator gemäß einem der Ansprüche 1 bis 23 umfaßt, der in eine geeignete Kanalisierungsvorrichtung zur oralen oder nasalen Inhalation der Arzneistoff-Formulierung eingepaßt ist.

25. Dosierinhalator, der eine Dose, einen die Öffnung der Dose bedeckenden, aufgequetschten Deckel und ein im Deckel befindliches Arzneistoff-Dosierventil umfaßt, zum Abgeben einer Inhalationsarzneistoff-Formulierung, die Salmeterol oder ein physiologisch akzeptables Salz davon und ein Fluorkohlenstoff-Treibmittel umfaßt, gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren anderen pharmakologisch wirksamen Mitteln oder einem oder mehreren Hilfsstoffen, dadurch gekennzeichnet, daß ein Teil oder die Gesamtheit der Innenoberflächen der Dose mit einer Mischung aus PTFE und Polyethersulfon beschichtet ist.

26. Inhalator gemäß Anspruch 25, worin die Dose aus Aluminium ist.

27. Inhalator gemäß Anspruch 25 oder 26, worin die Dose eine verfestigte Dose ist, die Seitenwände und eine Basis mit erhöhter Dicke umfaßt.

28. Inhalator gemäß einem der Ansprüche 25 bis 27, der eine Formulierung enthält, die im wesentlichen aus Salmeterol oder einem physiologisch akzeptablen Salz davon und einem Fluorkohlenstoff-Treibmittel besteht.

29. Inhalator gemäß einem der Ansprüche 25 bis 27, der eine Formulierung enthält, die im wesentlichen aus Salmeterolxinafoat in Kombination mit Fluticasonpropionat und einem Fluorkohlenstoff-Treibmittel besteht.

30. Inhalator gemäß Anspruch 28 oder 29, worin das Fluorkohlenstoff-Treibmittel 1,1,1,2-Tetrafluore-

than ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen