



F10000900148

**(B) (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLAGGNINGSSKRIFT****90014****C (45) Patentti myönnetty
Patent meddelat 27 12 1993****(51) Kv.1k.5 - Int.cl.5****A 61K 9/72, 9/12, 47/00****SUOMI-FINLAND****(FI)****Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen**

(21) Patentihakemus - Patentansökning	863730
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	15.09.86
(24) Alkupäivä - Löpdag	02.01.86
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	15.09.86
(44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	15.09.93
(86) Kv. hakemus - Int. ansökan	PCT/GB86/00001
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
16.01.85 GB 8501015 P	

(71) Hakija - Sökande**1. Riker Laboratories, Inc., 19901 Nordhoff Street, Northridge, Cal. 91324, USA, (US)****(72) Keksijä - Uppfinnare****1. Jinks, Philip Anthony, 37 Glebe Close, Mountsorrel, Leicestershire, United Kingdom, (GB)
2. Bell, Alexander, 15 Marton Road, Chilwell, Beeston, Nottinghamshire, United Kingdom, (GB)
3. Fischer, Franz Xaver, Hoehenstrasse 27, 4125 Riehen, Switzerland, (CH)****(74) Asiamies - Ombud: Oy Kolster Ab****(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning****Menetelmä kloorifluorihiilivety-aerosoliponneaineisiin huonosti liukenevan lääkeaineen liuottamiseksi
Förfarande för lösning av ett läkemedel som löser sig dåligt i klorfluorkolväte-aerosoldrivmedel****(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer****DE A 2802113 (A 61K 31/48), GB A 2001334 (C 09K 3/30), GB B 993702 (B 05),
US A 3551558 (A 61k 27/00)****(57) Tiivistelmä - Sammandrag**

Useiden erilaisten lääkeaineiden täydellinen liukeneminen kloorifluorihiilivety-aerosoliponneaineisiin saadaan aikaan käyttämällä mukana glyserolifosfatideja, edullisesti fosfatidyylikoliinia.

Total lösning av ett stort antal läkemedel i klorfluorkol-aerosoldrivmedel uppnås genom närvaron av glycerolfosfatider, företrädesvis fosfatidylkolin.

Menetelmä kloorifluorihiilivety-aerosoliponneaineisiin huonosti liukenevan lääkeaineen liuottamiseksi

5 Tämä keksintö koskee menetelmää ja kloorifluorihiilivetyaerosoliponneaineisiin huonosti liukenevan paikalliseen lääkeantoon tai keuhkoihin tai nenään sisäänhengittämällä annostettaviksi tarkoitetun lääkeaineen liuottamiseksi.

10 Lääke aerosolikoostumukset sisältävät yleensä kloorifluorihiilivetyseosta esim. trikloorifluorimetaanin (ponneaine 11), diklooritetrafluorietaanin (ponneaine 114) ja diklooridifluorimetaanin (ponneaine 12) seosta. Lääkeaine on läsnä joko liuoksena aerosolikoostumuksessa tai hienojakoisena dispersiona. Keuhkoihin tai nenään sisäänhengitettävissä koostumuksissa hiukkasten on oltava
15 vallitsevasti kooltaan 2 - 5 μ m.

Vain harvat lääkeaineet voidaan solubilisoida pelkkiin kloorifluorihiilivetyaerosoliponneaineisiin. Yleensä on tarpeen käyttää polaarista lisäliuotinta, kuten etanolia, jotta lääkeaine saataisiin liuokseen. Saa-
20 dut liuokset saattavat kuitenkin olla kemiallisesti pysymättömiä johtuen lisäliuottimen ja lääkeaineen tai lisäliuottimen ja ponneainesysteemin välisestä reaktiosta.

Lisäksi, kun lääkeaineen liuottamiseen tarvitaan
25 suuria määriä lisäliuotinta, esim. etanolia, saadun suihkeen pisaroiden koko saattaa olla liian suuri tiettyihin käyttöihin, varsinkin keuhkojen sisäiseen inhalaatioterapiaan.

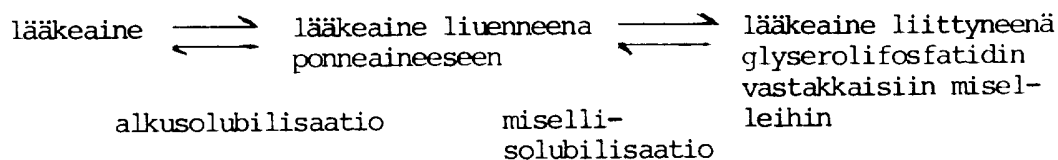
Lääkeaineiden suspensioita aerosoliponneaineissa
30 saadaan jauhamalla lääkeaine haluttuun hiukkaskokoalueeseen ja sitten suspendoimalla hiukkaset ponneaineisiin pinta-aktiivisen aineen avulla. Tämän tekniikan haittana on, että lääkeainehiukkaset saattavat agglomeroitua, kasvaa kooltaan tai adsorboitua sen astian pintaan, jossa
35 koostumuksia ennen lääkkeen annostusta säilytetään. Lisäksi tuotetta on ennen käyttöä sekoitettava, jotta varmistuttaisiin koostumuksen olevan dispersiona ja annoksen tasalaatuinen.

Keksinnölle on tunnusomaista, että lääkeaine sekoitetaan kloorifluorihiilivety-ponneaineeseen tehokkaan glyserolifosfatidimäärän läsnäollessa.

Glyserolifosfatidi voi olla mikä tahansa seuraavista yhdisteistä: fosfatidyylikoliini (lesitiini), fosfatidyylietanoliamiini (kefaliini), fosfatidyyli-inositoli, fosfatidyyliiseriini, difosfatidyyliglyseroli tai fosfatidiinihappo.

Yllättäen on havaittu, että glyserolifosfatidit saavat aikaan tiettyjen lääkeaineiden täydellisen liukenemisen kloorifluorihilivetyponneaineisiin. Fosfatidyylikoliinia (lesitiini) on käytetty pinta-aktiivisena aineena aerosolikoostumuksissa, jotka sisältävät suspendoituja lääkeainehiukkasia, mutta tähän mennessä ei ole osoitettu, että tämä erityinen yhdiste lisäisi tiettyjen lääkeaineiden liukoisuutta kloorifluorihilivetyponneaineisiin.

On havaittu, että erittäin vähäisenkin liukoisuuden kloorifluorihiilivetyponneaineisiin omaavien lääkeaineiden liukoisuus näihin punneaineisiin paranee glyserolifosfatidin läsnäollessa. Oletetaan, että tämä parantunut liukoisuus johtuu lääkeaineen todellisen liuoksen joutumisesta glyserolifosfatidien vastakkaisten misellien yhteyteen, minkä seurauksena lisää lääkeainetta voi liueta punneaineeseen. Siten solubilisointiprosessin uskotaan olevan seuraava:



Keksinnön mukaisella menetelmällä valmistettujen koostumusten näyttäessä silmämääräisesti olevan oikeita liuoksia, koska niissä ei näy dispergoitua faasia, ne ovat oikeammin miselliliuoksia.

5 Keksinnön mukaisella menetelmällä voidaan valmistaa koostumuksia muodostamalla glyserolifosfatidista lääkeaineen ja ponneaineen 11 kanssa konsentraatti. Konsentraatti voidaan muodostaa yksinkertaisesti sekoittamalla ja mahdollisesti kuumentamalla esim. 50 °C:ssa kunnes
10 lääkeaine on täysin liuennut. Konsentraatti voidaan siten sekoittaa ponneainekoostumuksen loppuosan kanssa, esim. ponneaineiden 12 ja 114 kanssa.

 Fosfatidyylikoliini on alhaisen myrkyllisyytensä ja lääkeaineen korkean solubilisaatiotehonsa vuoksi käytettäväksi sopivin glyserolifosfatidi. Soijapapulesitiinistä puhdistettua fosfatidyylikoliinia on helposti kaupallisesti saatavissa, ja sopivia laatuja ovat esim. Epikuron 200 (Lucas-Meyer) ja Lioid S100 (Lipoid KG). Kummankin fosfatidyylikoliinipitoisuus on yli 95 %.

20 On havaittu, että tietyt lääkeaineet, jotka ovat käytännöllisesti katsoen liukenemattomia pelkkiin kloorifluoriponneaineisiin, voidaan solubilisoida ponneaine-/glyserolifosfatidisysteemiin lisäämällä vähäinen määrä lisäliuotinta, kuten etanolia.

25 Oletetaan, että lisäliuotin tehostaa solubilisaatioprosessin alkuperäistä solubilisaatiovaihetta. Tietyt kaupallisesti saatavissa olevat lesitiinimuodot sisältävät fosfatidyylikoliinipitoisuutensa lisäksi epäpuhtautena etanolia. Tämän tyyppisten yhdisteiden, esim. Lipoid S45:n ollessa kyseessä etanoli saattaa samoin edistää
30 lääkeaineen solubilisaatiota.

 Sopivia lääkeaineita keksinnössä käytettäväksi ovat sellaiset yhdisteet, jotka edes erittäin vähäisessä määrin liukenevat kloorifluoriponneaineeseen.

35 Yleensä lääkeaine on esterin, emäksen tai vapaan alkoholin muodossa. Vahvasti polaariset ioniset lääkeai-

neiden suolat ovat vähemmän sopivia, koska saattaa olla, ettei lääkeaineen solubilisointi riittävässä määrin vähäisen lisäliuotinmäärän läsnäollessakaan ole riittävää. Esimerkkejä lääkeaineista ovat steroidit, esim. beklo-
5 metasonidipropionaatti, beeta-metasonidipropionaatti, -asettaatti, -valerianaatti ja vapaa alkoholi.

Muita lääkeaineita ovat esim. salbutamoli-emäs, atropiini-emäs, prednisoloni, formoteroli-emäs, -hydrokloridi, -fumaraatti ja -hemisulfaatti.

10 Lisäksi sopivia lääkeaineita keksinnön mukaisesti käytettäviksi ovat seuraavat:

Ruokahalua hillitsevät lääkeaineet: esim. bentsfetamiini-hydrokloridi klorfentermiini-hydrokloridi.

15 Masennuslääkkeet: esim. amitriptyliini-hydrokloridi, imipramiini-hydrokloridi.

Verenpainetta alentavat aineet: esim. klonidiini-hydrokloridi.

Kasvaintenvastaiset aineet: esim. aktinomysiini C.

Antikolinergiset aineet: atropiini-emäs.

20 Dopaminergiset aineet: esim. bromokriptiini-mesylaatti.

Narkoottiset analgeetit: esim. buprenorfiini-hydrokloridi.

25 Beeta-adrenergiset salpausaineet: esim. propranololi-hydrokloridi.

Kortikosteroidit: esim. lasikortoni, hydrokortisoni, fluokinoloni-asetonidi, triamsinoloni-asetonidi.

Prostaglandiinit: esim. dinoprost-trometanoli.

30 Sympatomimeettiset aineet: esim. ksylometatsoliini-hydrokloridi.

Rauhoittavat aineet: esim. diatsepaami, loratsepaami.

Vitamiinit: esim. foolihappo, nikotinamidi.

35 Bronkodilaattorit: esim. klenbuteroli-hydrokloridi, bitolteroli-mesylaatti.

Sukupuolihormonit: esim. etynylyiestradioli, levonorgestreeli.

Suhde lääkeaine: glyserolifosfatidi:lisäliuotin
(mikäli tarvitaan): kloorifluorihiiilivetyponneaine riip-
puu useista kriteereistä:

- 5 1) Tarvittavasta lääkeaineen konsentraatiosta lopullises-
sa koostumuksessa.
- 2) Glyserolifosfatidin liukoisuudesta kyseessä olevaan
kloorifluorihiiilivetyponneaineseokseen.
- 3) Vaadituista ulostulevan suihkeen pisarakoosta ja haih-
tumisominaisuuksista. Inhalaatiotarkoituksiin glyseroli-
10 fosfatidin ja poneaine 11:n optimitasot ovat sellaiset
mahdollisimman alhaiset tasot, joilla vielä saadaan sta-
biili liuos. Näiden komponenttien korkeammat tasot ai-
heuttavat suihkeen pisarakoon suurenemista johtuen siitä,
että suihkutettaessa koostumuksen haihtuvuus alenee.
- 15 4) Lääkeaineen liukoisuudesta poneaineisiin tai pone-
aine/lisäliuotinseokseen.

Keksinnön mukaisella menetelmällä valmistetuissa
koostumuksissa voidaan käyttää useita erilaisia poneai-
neita, joita ovat esim. seuraavat:

- 20 poneaine 11 trikloorimonofluorimetaani
poneaine 12 diklooridifluorimetaani
poneaine 13 monoklooritrifluorimetaani
poneaine 21 dikloorimonofluorimetaani
poneaine 22 monoklooridifluorimetaani
- 25 poneaine 113 triklooritrifluorietaani
poneaine 114 diklooritetrafluorietaani
poneaine 115 monoklooripentafluorietaani
poneaine 500 atseotrooppi - 73,8 % diklooridifluorime-
taania ja 26,2 % 1,1-difluorietaania.
- 30 Kloorifluoriponeaineiden lisäksi aerosoliponeai-
nekoostumukset voivat sisältää muita poneaineita, esim.
DME (dimetyylieetteri).

- Yleensä lääkeainetta, glyserolifosfatidia ja pon-
neainetta sisältävät koostumukset voidaan valmistaa nou-
35 dattaen seuraavia yleisiä painosuhteita:
lääkeaine:glyserolifosfatidi

1-500:100

glyserolifosfatidi: ponneaine

0,01-20:100

5 Painosuhte lääkeaine: glyserolifosfatidi on useil-
la lääkkeillä yleensä alueella 1-30:100 ja painosuhte
glyserolifosfatidi:ponneaine alueella 0,01-10:100. Edul-
lisesti painosuhte lääkeaine:glyserolifosfatidi on alueel-
la 2-10:100 ja glyserolifosfatidi:ponneaine alueella 0,01-
3:100.

10 Keksintöä kuvataan nyt lähemmin seuraavissa esi-
merkeissä.

Esimerkki 1

Beklometasoni-dipropionaatin solubilisointi

	(a) beklometasoli-dipropionaatti	1 mg/ml
15	(b) Epikuron 200	14 -"-
	(c) ponneaine 11	270 -"-
	(d) ponneaine 12	1080 -"-
		1365 mg/ml

20 Koostumus valmistettiin sekoittamalla komponent-
tit (a)-(c) yhteen ja sekoittamalla seosta noin 10 mi-
nuuttia 25°C:ssa. Sitten konsentraatti sekoitettiin kom-
ponentin (d) kanssa täyttötekniikan kannalta sopivassa
lämpötilassa, yleensä alueella noin -60 - +20°C. Saatu
koostumus oli stabiili liuos.

25 Esimerkki 2

Salbutamoli-emäksen solubilisointi

	(a) salbutamoli-emäs	2 mg/ml
	(b) Epikuron 200	14 -"-
	(c) ponneaine 11	339 -"-
30	(d) ponneaine 12	1018 -"-
		1373 mg/ml

Koostumus valmistettiin samoin kuin esimerkissä 1,
jolloin solubilisaatio vaati kuitenkin 30 minuutin sekoit-
tamista 50°C:ssa. Saatiin stabiili liuos.

Esimerkki 3Atropiini-emäksen solubilisointi

	(a) atropiini-emäs	1 mg/ml
	(b) Epikuron 200	4 -"-
5	(c) ponneaine 11	270 -"-
	(d) ponneaine 12	1080 -"-
		1355 mg/ml

Koostumus valmistettiin samoin kuin esimerkissä 1 ja tulokseksi saatiin stabiili liuos.

10 Esimerkki 4

Valmistettiin sarja stabiileja koostumuksia, jotka sopivat käytettäväksi konsentraatteina aerosolikoostumuksissa. Jokainen konsentraatti koostui seuraavista komponenteista painosuhteessa lääkeaine: Epikuron 200 : ponneaine 11 = 1:14:270. Lääkeaineet olivat prednisoloni, beeta-metasoni-asetaatti, beetametasoni-valerianaatti, beetametasoni-dipropionaatti ja beetametasoni vapaana alkoholina.

20 Esimerkki 5
Formoteroli-yhdisteiden solubilisointi

Valmistettiin seuraavat koostumukset:

	(i)	mg/ml
	Formoteroli-hydrokloridi	0,2000
	askorbyylipalmitaatti	0,2000
25	Epikuron 200	2,7000
	ponneaine 11	341,4125
	ponneaine 12	1024,2375
		1368,7500
	(ii)	mg/ml
30	Formoteroli-hydrokloridi	0,2400
	E-vitamiini-asetaatti	2,7000
	Epikuron 200	2,7000
	ponneaine 11	339,8400
	ponneaine 12	1019,5200
35		1365,0000

	(iii)	mg/ml
	Formoteroli-hydrokloridi	0,1800
	Lipoid S45 Lecithin	2,7000
	ponneaine 11	202,0680
5	ponneaine 12	1145,0520
		1350,0000
	(iv)	mg/ml
	Formoteroli-emäs	0,1600
	Lipoid S45 Lecithin	2,7000
10	ponneaine 11	202,0710
	ponneaine 12	1145,0690
		1350,0000
	(v)	mg/ml
	Formoteroli-hemisulfaatti	0,1600
15	Lipoid S45 Lecithin	2,7000
	ponneaine 11	202,0710
	ponneaine 12	1145,0690
		1350,0000
	(vi)	mg/ml
20	Formoteroli-fumaraatti	0,2400
	E-vitamiiniasetaatti	2,7000
	Epikuron 200	2,7000
	ponneaine 11	339,8400
	ponneaine 12	1019,5200
25		1365,0000
	(vii)	mg/ml
	Formoteroli-fumaraatti	0,2400
	Epikuron 200	2,7000
	ponneaine 11	340,5150
30	ponneaine 12	1021,5450
		1365,0000

E-vitamiiniasetaatti ja askorbyylipalmitaatti sisällytettiin antioksidantteina eivätkä ne vaikuttaneet liuosten fysikaalisiin ominaisuuksiin.

35 Koostumukset valmistettiin sekoittamalla yhteen

lääkeaine, pinta-aktiivinen aine, ponneaine 11 ja anti-
oksidantti (kun sitä oli läsnä) ja sekoittamalla sitten
aina 6 tuntiin asti 45-50°C:ssa. Tämän jälkeen saatu liuos
sekoitettiin ponneaine 12:n kanssa täyttömenetelmästä
5 riippuvassa sopivassa lämpötilassa, jolloin saatiin liuos.

Esimerkki 6

Valmistettiin sarja stabiileja koostumuksia käyt-
tettäväksi aerosolikoostumusten valmistuksessa konsent-
raatteina. Jokainen konsentraatti sisälsi lääkeainetta,
10 Lipois S100:a ja ponneaine 11:a painosuhteessa 1:7:135.
Lääkeaineet olivat:

diatsepaami
loratsepaami
propranololi-hydrokloridi
15 hydrokortisoni
fluokinoloni-asetonidi
triamsinoloni-asetonidi

Kaikissa tapauksissa saatiin kirkas stabiili liuos.
Kun valmistettiin vastaavat koostumukset ilman Lipoid
20 S100:aa, jokainen lääkeaine jäi suspensioon.

Esimerkki 7

Lisäliuottimen käyttö solubilisaation apuna

Valmistettiin koostumus, joka sisälsi ksylometatso-
liini-hydrokloridia, Lipoid S100:a ja ponneaine 11:a pai-
25 nosuhteessa 1:7:135. Vastaava koostumus valmistettiin il-
man Lipoid S100:a. Kumpaakin koostumusta sekoitettiin ja
kuumennettiin 50°C:ssa 4 tuntia, jonka ajan kuluttua mo-
lemmissa jäi huomattava määrä lääkeaineesta suspendoitu-
neeksi. Molempiin koostumuksiin lisättiin sitten 4 paino-%
30 etanolia. 15 minuutin kuluttua Lipoid S100:a sisältävä
koostumus oli kirkas liuos. Koostumuksessa, jossa ei ol-
lut Lipoid S100, ei näkynyt mitään muutosta. Tämä tulos
osoittaa, että pieni määrä lisäliuotinta edistää tehok-
kaasti fosfolipidi-solubilisaatioprosessin alkusolubili-
35 saatiovaihetta.

Esimerkki 8Diatsepaamia sisältäviä aerosolikoostumuksia

Valmistettiin seuraavat koostumukset:

	(a)	mg/ml	
5	Diatsepaami	20	
	Lipoid S100	7	
	ponneaine 11	370,5	30 %
	ponneaine 12	864,5	70 %
		1262,0	
10	(b)	mg/ml	
	Diatsepaami	20	
	Lipoid S100	7	
	ponneaine 11	264,3	30 %
	DME	616,7	70 %
15		908,0	

Koostumukset olivat fysikaalisesti stabiileja liuoksia.

Esimerkki 9Ponneaineiden 113 ja 115 käyttö solubilisoiduissa koostumuksissa

20

Valmistettiin seuraava koostumus:

	mg/ml
Loratsepaami	1,87
Lipoid S100	13,09
25 ponneaine 113	252,59
ponneaine 115	126,29
ponneaine 22	884,06
	1277,90

Loratsepaamia, Lipoid S100:a ja ponneainetta 113 sisältävä konsentraatti saatiin liukenemaan kuumentamalla 10 minuuttia 50°C:ssa. Ponneaine 115 ja ponneaine 22 yhdistettiin sitten konsentraatin kanssa, jolloin saatiin fysikaalisesti stabiili liuos.

Esimerkki 10

35

Ponneaine 500:n (atseotrooppi) käyttö solubilisoidussa koostumuksessa

Valmistettiin seuraava koostumus:

	mg/ml
Propranololi-HCl	3,02
Lipoid S100	21,14
5 ponneaine 11	407,65
ponneaine 500	951,19
	1383,00

Saatiin fysikaalisesti stabiili liuoskoostumus.

Esimerkki 11

10 Bitolteroli-mesyalaatin solubilisaatio

Valmistettiin seuraavat koostumukset:

	mg/ml	mg/ml
Bitolteroli-mesyalaatti	4,00	8,00
Lipoid S100	10,00	20,00
15 ponneaine 11	201,30	199,20
ponneaine 12	1140,70	1128,80
	1356,00	1356,00

Ponneaine 11/lesitiini/lääkeaine-konsentraattien solubilisaatio tapahtui helposti huoneen lämpötilassa.

20 Molemmat liuokset olivat stabiileja -60°C:ssa, joten oli mahdollista käyttää kylmätäyttekniikkaa paineannostuspakkausten valmistukseen.

Esimerkki 12

Lasikortonin solubilisaatio

25 Valmistettiin seuraavat koostumukset:

	(a)	(b)
	mg/ml	mg/ml
Lasikortoni	2,00	5,00
Lipoid S100	7,00	14,00
30 ponneaine 11	271,20	408,60
ponneaine 12	1084,80	953,40
	1365,00	1381,00

Ponneaine 11/lesitiini/lääkeaine-konsentraattien solubilisaatio tapahtui helposti huoneen lämpötilassa.

35 Koostumus (a) oli stabiili -60°C:ssa ja koostumus (b) oli stabiili -50°C:ssa, joten oli mahdollista käyttää kylmä-

täyttötekniikkaa paineannostuspakksuten valmistukseen.

Esimerkki 13

Glyserolifosfatidien käyttö

Valmistettiin seuraavat koostumukset:

		paino-osia
5	Beklometasoni-dipropionaatti	1
	fosfatidyyliiseriini	14
	ponneaine 11	270
	beklometasoni-dipropionaatti	1
10	fosfatidyylietanoliamiini	14
	ponneaine 11	270
	salbutamoli-emäs	1
	fosfatidyyliiseriini	14
	ponneaine 11	270
15	salbutamoli-emäs	1
	fosfatidyylietanoliamiini	14
	ponneaine 11	270

Jokainen koostumus oli kirkas liuos, joka sopi
käytettäväksi konsentraattina aerosolikoostumusten val-
mistuksessa.

20

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä kloorifluorihilivety-aerosoliponneaineisiin huonosti liukenevan lääkeaineen liuottamiseksi, t u n n e t t u siitä, että mainittu lääkeaine sekoitetaan kloorifluorihilivety-ponneaineeseen tehokkaan glyserolifosfatidimäärän läsnäollessa.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että yhtä tai useampaa kloorifluorihilivety-aerosoliponneainetta, glyserolifosfatidia, joka mahdollisesti on puhdistettua, ja lääkeainetta sekoitetaan, jolloin lääkeaine liukenee koostumukseen.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että glyserolifosfatidi on joku seuraavista: fosfatidyylikoliini, fosfatidyylietanoliini, fosfatidyyli-inositoli, fosfatidyyliiseriini, difosfatidyyliglyseroli, fosfatidiinihappo ja näiden seokset, edullisesti fosfatidyylikoliini.

4. Jonkin edellä olevan patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että glyserolifosfatidin ja ponneaine 11:n eli trikloorimonofluorimetaanin suhde on 0,01-20:100, edullisesti 0,01-10:100 ja edullisimmin 0,01-3:100.

5. Jonkin edellä olevan patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että ponneaine valitaan seuraavista: ponneaine 11, trikloorimonofluorimetaani; ponneaine 12, diklooridifluorimetaani; ponneaine 13, monoklooritrifluorimetaani; ponneaine 21, dikloorimonofluorimetaani; ponneaine 22, monoklooridifluorimetaani; ponneaine 113, triklooritrifluorimetaani; ponneaine 114, diklooritetrafluorimetaani; ponneaine 115, monoklooripentafluorimetaani ja ponneaine 500 atseotrooppi - 73,8 % diklooridifluorimetaania ja 26,2 % 1,1-difluorimetaania.

6. Jonkin edellä olevan patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että lääkeaineen

ja glyserolifosfatidin suhde on 1-500:100, edullisesti 1-30:100 ja edullisimmin 2-10:100.

7. Jonkin edellä olevan patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että lääkeaine valitaan seuraavista: beklometasoni-dipropionaatti, beta-metasonidipropionaatti, -asetaatti, -valerianaatti ja itse emäs, salbutamol-emäs, atropiini-emäs, prednisoloni, formoteroli-emäs, -hydrokloridi, -hemisulfaatti ja fuma-raatti, sekä diatsepaami, loratsepaami, propranololi-
10 hydrokloridi, hydrokortisoni, fluokinoloni-asetonidi, triamkinoloni-asetonidi, ksylometatsoliini-hydrokloridi, bitolteroli-mesyalaatti ja lasikortoni.

Patentkrav

1. Förfarande för lösning av ett läkemedel som löser sig dåligt i klorfluorkolväte-aerosoldrivmedel, k ä n n e t e c k n a t därav, att nämnda läkemedel blandas i ett klorfluorkolväte-drivmedel i närvaro av en effektiv mängd av glycerolfosfatid.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att en aerosolkomposition innehållande ett eller flera klorfluorkolväte-aerosoldrivmedel, en glycerolfosfatid, som eventuellt är renad, och ett läkemedel, blandas varvid läkemedlet löses i kompositionen.

3. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att glycerolfosfatiden är någon av följande: fosfatidylkolin, fosfatidyletanolamin, fosfatidylinositol, fosfatidylserin, difosfatidylglycerol, fosfatidinsyra och blandningar därav, fördelaktigt fosfatidylkolin.

4. Förfarande enligt något av de föregående patentkraven, k ä n n e t e c k n a t därav, att förhållandet av glycerolfosfatiden till drivmedel 11 eller triklormonofluormetan är 0,01-20:100, fördelaktigt 0,01-10:100 och mest fördelaktigt 0,01-3:100.

5. Förfarande enligt något av de föregående patentkraven, k ä n n e t e c k n a t därav, att drivmedlet väljs bland följande: drivmedel 11, triklormonofluormetan; drivmedel 12, diklordifluormetan; drivmedel 13, monoklortrifluormetan; drivmedel 21, diklormonofluormetan; drivmedel 22, monoklordifluormetan; drivmedel 113, triklortrifluoretan; drivmedel 114, diklortetrafluoretan; drivmedel 115, monoklorpentafluoretan och drivmedel 500, en azeotrop av 73,8 % diklordifluormetan och 26,2 % 1,1-difluoretan.

6. Förfarande enligt något av de föregående patentkraven, k ä n n e t e c k n a t därav, att förhål-

landet av läkemedlet till glycerolfosfatiden är
1-500:100, fördelaktigt 1-30:100 och mest fördelaktigt
2-10:100.

7. Förfarande enligt något av de föregående patentkraven, k ä n n e t e c k n a t därav, att läkemedlet väljs av följande: beclometasondipropionat, betameta-
sondipropionat, -acetat, -valerat och basen som sådan, salbutamolbas, atropinbas, prednisolon, formoterolbas, -hydroklorid, -hemisulfat och -fumarat samt diazepam,
10 lorazepam, propranololhydroklorid, hydrokortison, fluokinolonacetamid, triamkinolonacetamid, xylometazolinhydroklorid, bitolterolmesylat och lacikorton.