NORGE

(12) **PATENT**

(19) NO (11) **302420** (13) B1

(51) Int Cl[6] C 09 K 3/30, A 61 K 9/72

Patentstyret

(21) Søknadsnr	923040	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	31.01.91, PCT/EP91/00178
(22) Inng. dag	31.07.92	(85) Videreføringsdag	31.07.92
(24) Løpedag	31.01.91	(30) Prioritet	03.02.90, DE, 4003270
(41) Alm. tilgj.	31.07.92		
(45) Meddelt dato	02.03.98		

(73) Patenthaver Boehringer Ingelheim KG, D-55216 Ingelheim, DE
(72) Oppfinner Hans-Hermann Weil, Gau-Bickelheim, DE
Ottfried Daab, Ingelheim, DE
(74) Fullmektig Johan H. Gørbitz, Bryn & Aarflot AS, 0104 Oslo

(54) Benevnelse **Legemiddelsuspensjoner i flytendegjorte drivgasser for dannelse av inhaleringsaerosoler, samt anvendelse av 1,1,1,2,3,3,3-heptafluorpropan som drivmiddel**

(56) Anførte publikasjoner Ingen

(57) Sammendrag

Nye, fordelaktige drivgasser inneholder i tillegg til 1,1,1,2,3,3,3,-heptafluorpropan eventuelt én eller flere ytterligere drivgass-komponenter, og kan finne anvendelse i legemiddel-preparater.

302420

Oppfinnelsen angår legemiddelsuspensjoner i flytendegjorte drivgasser for dannelse av inhaleringsaerosoler. En typisk bestanddel i drivgassen er 1,1,1,2,3,3,3-heptafluorpropan (TG 227). Oppfinnelsen angår således også anvendelse av TG 227 som drivmiddel.

Aerosoler av pulverformige (mikroniserte) legemidler anvendes ofte ved terapi, f.eks. ved terapi av obstruktive sykdommer i åndedrettsveiene. Dersom ikke slike aerosoler fremstilles ved forstøvning av legemiddel-pulveret eller ved spraying av løsninger, anvender man suspensjoner av legemiddelstoffene i flytendegjorte drivgasser. Som slike drivgasser anvendes i hovedsak blandinger av TG 11 (triklorfluormetan), TG 12 (diklordifluormetan) og TG 114 (1,2-diklor-1,1,2,2-tetrafluoretan), eventuelt under tilsetning av lavere alkaner, f.eks. butan, pentan eller også DME (dimetyleter). Blandinger av denne type er f.eks. kjent fra det tyske patentskrift nr. 1 178 975.

På grunn av den negative innflytelse på jordatmosfæren (ødeleggelse av ozonskiktet, drivhuseffekt) er anvendelsen av klorfluor-hydrokarbonene blitt til et problem, slik at det nå søkes etter andre drivgasser, henholdvis drivgass-blandinger, som overhodet ikke, eller i det minste i mindre målestokk, oppviser de nevnte negative virkninger.

Denne leting støter imidlertid på betydelige vanskeligheter, ettersom drivgasser som kan anvendes terapeutisk må oppfylle en mengde kriterier som ikke lett kan bringes i samsvar med hverandre, f.eks. når det gjelder toksisitet, stabilitet, damptrykk, densitet, løsningskarakteristikker.

Det ble nå funnet at TG 227 (1,1,1,2,3,3,3-heptafluorpropan), eventuelt i blanding med én eller flere drivgasser fra gruppen TG 11 (triklorfluormetan), TG 12 (diklordifluormetan), TG 114 (1,2-diklor-1,1,2,2-tetrafluoretan), propan, butan, pentan og DME (dimetyleter) er spesielt egnet for anvendelse i terapeutisk anvendbare preparater.

Oppfinnelsen angår således legemiddelsuspensjoner i flytendegjorte drivgasser for dannelse av inhaleringsaerosoler, karakterisert ved et innhold av 1,1,1,2,3,3,3-heptafluorpropan som drivmiddel.

Oppfinnelsen angår også anvendelse av 1,1,1,2,3,3,3-heptafluorpropan som drivmiddel ved fremstilling av legemiddelsuspensjoner for dannelse av inhaleringsaerosoler.

De komponenter som kan anvendes i tillegg til TG 227 tilsettes dersom drivgassens egenskaper skal modifiseres, f.eks. dersom en annen densitet av den flytendegjorte drivgass, et annet trykk eller et annet løseforhold, skal innstilles. Legemiddel-preparater på basis av de nye drivgasser inneholder et virksomt stoff i finfordelt form, som oftest som suspensjon, videre vanligvis overflateaktive stoffer, så som et fosforlipid (som lecitin), en ester av en polyalkohol (som sorbitt) med høyere mettede eller umettede fettsyrer (f.eks. stearin-, palmitin-, oljesyre), eksempelvis sorbitantrioleat, eller en polyetoksysorbitanester av en høyere, fortrinnsvis umettet, fettsyre. Hjelpestoffet kan løses i blandingen eller foreligge i uløst form. Suspensjonene som fremstilles med den nye drivgass viser tilbøyelighet til delvis å skille seg. Det har imidlertid vist seg at slike skilte suspensjoner lett igjen kan fordeles jevnt i suspensjonsmediet ved risting.

Mengdeforholdene av de enkelte blandingsbestanddeler i drivgassen kan varieres innefor vide grenser. Andelen (i hvert tilfelle i vektprosent) utgjør for TG 227 10 - 100%. Blandingen kan i tillegg inneholde opptil 50% propan og/eller butan og/eller pentan og/eller DME og/eller TG 11, og/eller TG 12 og/eller TG 114. Innenfor de nevnte grenser velges bestanddelene på en slik måte at de i alt utgjør 100%. Drivgass-blandinger som inneholder 30 - 100% TG 227 er foretrukket.

Andelen av suspendert legemiddel i det ferdige preparat utgjør mellom 0,001 og 5%, fortrinnsvis 0,005 - 3%, spesielt 0,01 - 2%. De overflateaktive stoffer tilsettes i mengder på 0,01 - 10%, fortrinnsvis 0,05 - 5%, spesielt 0,1 - 3% (her, som når det gjelder legemidlene, er vektprosent av det ferdige preparat angitt). Legemidlene i de nye preparater kan være alle typer substanser som er egnet for inhalering, eventuelt også for intranasal anvendelse. Det dreier seg derfor spesielt om betamimetika, anticholinergika, steroider, antialler-

gika, PAF-antagonister, samt kombinasjoner av slike virksomme stoffer.

Som spesifikke eksempler skal nevnes:

som betamimetika:

- bambuterol
- bitolterol
- carbuterol
- clenbuterol
- fenoterol
- heksoprenalin
- ibuterol
- pirbuterol
- procaterol
- reproterol
- salbutamol
- salmeterol
- sulfonterol
- terbutalin
- tulobuterol
- 1-(2-fluor-4-hydroksyfenyl)-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-metyl-2-butylamino]etanol
- erytro-5'-hydroksy-8'-(1-hydroksy-2-isopropylamino-butyl)-2H-1,4-benzoksazin-3-(4H)-on
- 1-(4-amino-3-klor-5-trifluormetylfenyl)-2-tert.-butyl-amino)etanol
- 1-(4-etoksykarbonylamino-3-cyan-5-fluorfenyl)-2-(tert.-butylamino)etanol

som anticholinergika:

- ipratropiumbromid
- oksitropiumbromid
- trospiumklorid
- benzilsyre-N-ß-fluoretylnortropinestermetobromid

som steroider:

- budesonid
- beclometason (hhv. 17,21-dipropionatet)
- deksametason-21-isonikotinat
- flunisolid

som antiallergika:

- dinatriumcromoglikat

- nedocromil

som PAF-antagonister:

- WEB 2086
- WEB 2170
- WEB 2347

De virksomme stoffer kan også kombineres, f.eks. betamimetika pluss anticholinergika eller betamimetika pluss antiallergika.

Eksempler for preparater ifølge oppfinnelsen (angivelse i vektprosent):

1)	0,10%	Oksitropiumbromid	2)	0,3%	Fenoterol
	0,01%	Sojalecitin		0,1%	Sojalecitin
	4,0%	Pentan		10,0%	Pentan
	95,89%	TG 227		70,0%	TG 227
				19,6%	TG 12
3)	0,1%	Ipratropiumbromid	4)	0,3%	Fenoterol
	0,1%	Sojalecitin		0,1%	Sojalecitin
	20,0%	Propan		30,0%	TG 11
	20,0%	Butan		69,6%	TG 227
	49,8%	TG 11			
5)	1,5%	Dinatriumcromoglikat	6)	0,3%	Salbutamol
	0,1%	Tween 20		0,2%	Span 85
	98,4%	TG 227		20,0%	Pentan
				60,0%	TG 227
				19,5%	TG 12
7)	0,15%	Fenoterol	8)	0,1%	Ipratropiumbromid
	0,06%	Ipratropiumbromid		0,1%	Sojalecitin
	0,10%	Sojalecitin		15,3%	Propan
	40,00%	TG 11		30,5%	TG 11
	19,69%	Propan		54,0%	TG 227
	40,00%	TG 227			

P a t e n t k r a v :

1. Legemiddelsuspensjoner i flytendegjorte drivgasser for dannelse av inhaleringsaerosoler, k a r a k t e r i s e r t v e d et innhold av 1,1,1,2,3,3,3-heptafluorpropan som drivmiddel.

2. Legemiddelsuspensjon ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at den er tilsatt minst ett overflateaktivt stoff fra gruppen fosforlipider, sorbitanestere med en høyere mettet eller umettet fettsyre eller en polyetoksysorbitanestere av en høyere, fortrinnsvis umettet, fettsyre.

3. Legemiddelsuspensjon ifølge krav 2, k a r a k t e r i s e r t v e d at det overflateaktive stoff er et lecitin, et polyoksyetylensorbitanoleat eller sorbitantrioleat.

4. Legemiddelsuspensjon ifølge krav 1, 2 eller 3, k a r a k t e r i s e r t v e d at den som virksomt stoff inneholder et betamimetikum, et anticholinergikum, et steroid, et antiallergikum eller en PAF-antagonist eller en kombinasjon av slike forbindelser.

5. Legemiddelsuspensjon ifølge krav 4, k a r a k t e r i s e r t v e d at det som betamimetikum er anvendt

- bambuterol
- bitolterol
- carbuterol
- clenbuterol
- fenoterol
- heksoprenalin
- ibuterol
- pirbuterol
- procaterol
- reproterol
- salbutamol

- salmeterol
- sulfonterol
- terbutalin
- tulobuterol
- 1-(2-fluor-4-hydroksyfenyl)-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-metyl-2-butylamino]etanol
- erytro-5'-hydroksy-8'-(1-hydroksy-2-isopropylaminobutyl)-2H-1,4-benzoksazin-3-(4H)-on
- 1-(4-amino-3-klor-5-trifluormetylfenyl)-2-tert.-butylamino)etanol
- 1-(4-etoksykarbonylamino-3-cyan-5-fluorfenyl)-2-(tert.-butylamino)etanol

som anticholinergika

- ipratropiumbromid
- oksitropiombromid
- trospiumklorid
- benzilsyre-N-ß-fluoretylnortropinestermetobromid

som steroider

- budesonid
- beklometason (hhv. 17,21-dipropionatet)
- deksametason-21-isonikotinat
- flunisolid

som antiallergikum

- dinatriumcromoglikat
- nedocromil

som PAF-antagonist

- WEB 2086
- WEB 2170
- WEB 2347

6. Legemiddelsuspensjon ifølge krav 4, k a r a k t e r i s e r t v e d at kombinasjonen av virksomme substanser omfatter ett av de i krav 5 angitte betamimetika og ett av de i krav 5 angitte anticholinergika.

7. Legemiddelsuspensjon ifølge krav 4, k a r a k t e r i s e r t v e d at kombinasjonen av virksomme stoffer omfatter ett av de i krav 5 angitte betamimetika og dinatriumcromoglikat.

8. Legemiddelsuspensjon ifølge krav 4, k a r a k t e r i s e r t v e d at kombinasjonen av virksomme stoffer omfatter ett av de i krav 5 angitte betamimetika og en av de i krav 6 angitte PAF-antagonister.

9. Legemiddelsuspensjon ifølge krav 4, k a r a k t e r i s e r t v e d at kombinasjonen av virksomme stoffer omfatter dinatriumcromoglikat og en av de i krav 5 angitte PAF-antagonister.

10. Anvendelse av 1,1,1,2,3,3,3-heptafluorpropan som drivmiddel ved fremstilling av legemiddelsuspensjoner for dannelse av inhaleringsaerosoler.