(19) **Bundesrepublik Deutschland**
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 699 36 730 T2** 2008.04.30

(12) # Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 1 133 277 B1**
(21) Deutsches Aktenzeichen: **699 36 730.1**
(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/EP99/08959**
(96) Europäisches Aktenzeichen: **99 958 096.2**
(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2000/030607**
(86) PCT-Anmeldetag: **22.11.1999**
(87) Veröffentlichungstag der PCT-Anmeldung: **02.06.2000**
(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **19.09.2001**
(97) Veröffentlichungstag der Patenterteilung beim EPA: **01.08.2007**
(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **30.04.2008**

(51) Int Cl.[8]: ***A61K 9/00*** (2006.01)

(30) Unionspriorität:
MI982558 25.11.1998 IT

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

(73) Patentinhaber:
Chiesi Farmaceutici S.p.A., Parma, IT

(74) Vertreter:
Patent- und Rechtsanwälte Kraus & Weisert, 80539 München

(72) Erfinder:
LEWIS, David, 43100 Parma, IT; GANDERTON, David, 43100 Parma, IT; MEAKIN, Brian, 43100 Parma, IT; VENTURA, Paolo, 43100 Parma, IT; BRAMBILLA, Gaetano, 43100 Parma, IT; GARZIA, Raffaella, 43100 Parma, IT

(54) Bezeichnung: **Lösungsaerosolzusammensetzungen, die HFA227 und HFA 134a enthalten**

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

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft Lösungsaerosolzusammensetzungen zur pharmazeutischen Verwendung. Insbesondere betrifft diese Erfindung Lösungsaerosolzusammensetzungen zur Verwendung in treibgasgetriebenen Dosieraerosolen („pressurised metered dose inhalers") (MDIs). Die Erfindung betrifft auch Lösungsaerosolzusammensetzungen, wobei das Treibgas bzw. Treibmittel HFA 134a und HFA 227 umfasst.

[0002] Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft treibgasgetriebene MDIs („pressurised MDIs") zum Dispensieren der Zusammensetzungen.

[0003] Inhalatoren („inhalers") sind gut bekannte Vorrichtungen zur Verabreichung pharmazeutischer Produkte an den Atmungstrakt mittels Inhalation.

[0004] Aktive Materialien, die gewöhnlicherweise mittels Inhalation abgegeben werden, umfassen Bronchodilatatoren, wie β2-Agonisten und Anticholinergika, Corticosteroide, Anti-Leukotriene, Antiallergika und andere Materialien, die effizient mittels Inhalation verabreicht werden können, wodurch der therapeutische Index erhöht und Nebenwirkungen des aktiven Materials verringert werden.

[0005] Es gibt eine Anzahl von Typen von Inhalatoren, die gegenwärtig verfügbar sind. Der am weitesten verbreitete Typ ist ein treibgasgetriebenes Dosieraerosol (MDI), welches ein Treibgas verwendet, um Tröpfchen, enthaltend das pharmazeutische Produkt, an den Atemweg als ein Aerosol auszustoßen. Formulierungen, die in MDIs verwendet werden (Aerosolformulierung), umfassen allgemein das aktive Material, ein oder mehrere verflüssigte Treibgase und ein Tensid bzw. Surfactant bzw. ein oberflächenaktives Mittel oder ein Lösungsmittel.

[0006] Für viele Jahre waren die bevorzugten Treibgase, die in Aerosolen zur pharmazeutischen Verwendung eingesetzt wurden, eine Gruppe von Fluorchlorkohlenwasserstoffen, die üblicherweise als Freone oder CFCs bezeichnet werden, wie zum Beispiel CCl_3F (Freon 11 oder CFC-11), CCl_2F_2 (Freon 12 oder CFC-12) und $CClF_2$-$CClF_2$ (Freon 114 oder CFC-114). Fluorchlorkohlenwasserstoffe haben Eigenschaften, die für eine Verwendung bei Aerosolen besonders geeignet sind, einschließlich hohem Dampfdruck, der Wolken von Tröpfchen einer geeigneten Partikelgröße aus dem Inhalator erzeugt.

[0007] Vor kurzem sind die Fluorchlorkohlenwasserstoff(CFC)-Treibgase, wie zum Beispiel Freon 11 und Freon 12, mit der Zerstörung der Ozonschicht in Zusammenhang gebracht worden und ihre Produktion läuft aus.

[0008] Hydrofluoralkane [(HFAs), auch bekannt als Fluorkohlenwasserstoffe (HFCs)] enthalten kein Chlor und werden als weniger ozonzerstörend angesehen. Diese werden als Ersatzstoffe für CFCs vorgeschlagen.

[0009] HFAs und insbesondere 1,1,1,2-Tetrafluorethan (HFA 134a) und 1,1,1,2,3,3,3-Heptafluorpropan (HFA 227) sind als die besten Kandidatin für Nicht-CFC-Treibgase anerkannt worden und eine Anzahl von medizinischen Aerosolformulierungen, verwendend solche HFA-Treibgassysteme, sind in mehreren Patentanmeldungen offenbart.

[0010] Viele dieser Anmeldungen, bei denen HFAs als Treibgas verwendet werden, schlagen die Zugabe von einem oder mehreren Adjuvanzien, einschließlich Verbindungen, die als Co-Lösungsmittel wirken, oberflächenaktiven Mitteln, einschließlich fluorierter und nicht fluorierter Tenside, Dispersionsmitteln, einschließlich Alkylpolyethoxylate, und Stabilisatoren vor.

[0011] Co-Lösungsmittel, die in diesen Formulierungen verwendet werden können, umfassen Alkohole, wie zum Beispiel Ethanol, und Polyole, wie zum Beispiel Propylenglycol.

[0012] Medizinische Aerosolformulierungen unter Verwendung derartiger Treibgassysteme sind zum Beispiel in der EP 0372777 offenbart. Die EP 0372777 erfordert die Verwendung von HFA 134a als Treibgas in Kombination mit sowohl einem Tensid als auch einem Adjuvans mit höherer Polarität als das Treibgas.

[0013] Bei Aerosolsuspensionszusammensetzungen wird häufig ein Tensid zugegeben, um die physikalische Stabilität der Suspension zu verbessern. Die EP 0372777 gibt an, dass das Vorhandensein eines Surfactants die Herstellung von stabilen, homogenen Suspensionen unterstützt und auch die Herstellung von stabilen Lösungsformulierungen unterstützen kann.

[0014] Tenside schmieren auch die Ventilkomponenten in der Inhalatorvorrichtung. Die Verwendung von Propylenglycol als ein Lösungsmittel mit höherer Polarität als das Treibgas in HFA-treibgasgetriebenen Dosieraerosolformulierungen ist in mehreren anderen Patentanmeldungen offenbart worden, beispielsweise in:
Der EP 504112, die eine pharmazeutische Aerosolzusammensetzung betrifft, frei von CFCs, enthaltend ein Treibgas (Kohlenwasserstoff, HFA oder ein Gemisch), einen oder mehrere pharmazeutische aktive Inhaltsstoffe, ein nichtionisches Tensid und gegebenenfalls andere konventionelle pharmazeutische Hilfsstoffe, geeignet für Aerosolformulierungen, umfassend Lösungsmittel mit einer höheren Polarität als das Treibgas, andere nichtionische Tenside als Ventilschmiermittel, Pflanzenöle, Phospholipide, geschmacksmaskierende Mittel („taste masking agents").

[0015] Die DE 41 23 663 beschreibt eine medizinische Aerosolzusammensetzung, enthaltend eine Dispersion oder Suspension eines Wirkstoffs in Assoziation mit einer Verbindung mit oberflächenaktiven oder lipophilen Eigenschaften, Heptafluorpropan als Treibgas und einem Alkohol, wie zum Beispiel Ethanol, und/oder Propylenglycol.

[0016] Andere Anmeldungen schlagen die Zugabe von Dispergierungsmitteln zu der Zusammensetzung vor. Die US 5,502,076 betrifft in Inhalationsaerosolen verwendete Zusammensetzungen, umfassend ein HFA, Leukotrienantagonisten und Dispergierungsmittel, umfassend 3C-gebundene Triester („3C-linked triesters"), Vitamin E-acetat, Glycerin, tert.-BuOH oder umgeestertes Öl/Polyethylenglycol.

[0017] Die EP 384371 beschreibt ein Treibgas für ein Aerosol, umfassend druckverflüssigtes HFA 227 in einem Gemisch mit druckverflüssigtem Propan und/oder n-Butan und/oder Isobutan und/oder Dimethylether und/oder 1,1-Difluorethan. Die Druckschrift offenbart auch Schaumformulierungen (Rasier- und Duschschäume), die Glycerin als Zusatzstoff enthalten.

[0018] Die Wirksamkeit einer Aerosolvorrichtung, zum Beispiel eines MDI, ist eine Funktion der Dosis, die an einer geeigneten Stelle in den Lungen abgelagert wird. Die Ablagerung wird von mehreren Parametern beeinflusst. Die wichtigsten von diesen sind die Feinpartikeldosis („Fine Particle Dose") (FDP) und der aerodynamische Partikeldurchmesser. Feste Partikel und/oder Tröpfchen in einer Aerosolformulierung können durch ihren massenbezogenen medianen aerodynamischen Durchmesser („mass median aerodynamic diameter") (MMAD, der Durchmesser, um den die massenbezogenen aerodynamischen Durchmesser gleichmäßig verteilt sind) charakterisiert werden.

[0019] Die FPD gibt ein direktes Maß der Masse der Partikel innerhalb eines spezifizierten Größenbereichs und hängt eng mit der Wirksamkeit des Produkts zusammen.

[0020] Die Partikelablagerung in der Lunge hängt stark von drei physikalischen Mechanismen ab: (1) Impaktion bzw. Aufprall, eine Funktion der Partikelträgheit; (2) Sedimentation aufgrund der Schwerkraft und (3) Diffusion, resultierend aus der Brownschen Bewegung von feinen Partikeln mit Submikrometergröße (< 1 μm). Die Masse der Partikel bestimmt, welcher der drei Hauptmechanismen vorherrscht.

[0021] Der effektive aerodynamische Durchmesser („effektive aerodynamic diameter") ist eine Funktion der Größe, Form und Dichte der Partikel und wird die Größenordnung der auf sie wirkenden Kräfte beeinflussen. Während beispielsweise Trägheits- und Schwerkrafteffekte mit steigender Partikelgröße und Partikeldichte ansteigen, nehmen die durch Diffusion erzeugten Verschiebungen ab. In der Praxis spielt die Diffusion nur eine kleine Rolle bei der Ablagerung aus pharmazeutischen Aerosolen. Impaktion und Sedimentation können ausgehend von einer Messung des massenbezogenen medianen aerodynamischen Durchmessers (MMAD), der die Verschiebung entlang von Stromlinien unter dem Einfluss von Trägheit bzw. Schwerkraft bestimmt, beurteilt werden.

[0022] Aerosolpartikel von äquivalentem MMAD und äquivalenter GSD (geometrische Standardabweichung) haben eine ähnliche Ablagerung in der Lunge, ungeachtet ihrer Zusammensetzung. Die GSD ist ein Maß der Variabilität der aerodynamischen Partikeldurchmesser.

[0023] Bei der Inhalationstherapie besteht eine Bevorzugung von Aerosolen, bei denen die Partikel zur Inhalation einen Durchmesser von etwa 0,8 bis 5 μm haben. Partikel, deren Durchmesser größer als 5 μm ist, werden hauptsächlich durch Trägheitsimpaktion im Oropharynx abgelagert, Partikel mit einem Durchmesser von 0,5 bis 5 μm, die hauptsächlich durch die Schwerkraft beeinflusst werden, sind ideal zur Ablagerung in den leitenden Luftwegen und Partikel mit einem Durchmesser von 0,5 bis 3 μm sind wünschenswert für eine Aerosolabgabe an die Lungenperipherie. Partikel, die kleiner als 0,5 μm sind, können ausgeatmet werden.

[0024] Als atembare Partikel werden allgemein jene angesehen, die aerodynamische Durchmesser von weniger als 5 μm haben. Diese Partikel, insbesondere jene mit einem Durchmesser von etwa 3 μm werden wirksam in den unteren Atemwegen durch Sedimentation abgelagert.

[0025] Neben den therapeutischen Zwecken ist die Größe der Aerosolpartikel hinsichtlich der Nebenwirkungen der Wirkstoffe bedeutend. Es ist zum Beispiel gut bekannt, dass die Oropharynx-Ablagerung von Aerosolformulierungen von Steroiden in Nebenwirkungen, wie zum Beispiel Candidose des Mundes und des Rachens, resultieren kann.

[0026] Andererseits kann eine höhere systemische Exposition gegenüber den Aerosolpartikeln aufgrund einer tiefen Lungenpenetration die unerwünschten systemischen Wirkungen der Wirkstoffe verstärken. Zum Beispiel kann die systemische Exposition gegenüber Steroiden Nebenwirkungen betreffend Knochenmetabolismus und Wachstum erzeugen.

[0027] Es ist berichtet worden, dass die Partikelgrößenmerkmale von HFA-Aerosolformulierungen des Stands der Technik oft sehr unterschiedlich von (denen) der Produkte, die zu ersetzten sind, sind.

[0028] HFA-Ersatzstoffe können pharmazeutisch oder klinisch nicht gleichwertig sein und eine Anpassung des Regimes kann nötig sein, wodurch Probleme für den Arzt, Pharmazeuten und Patienten entstehen.

[0029] Eine Alternative ist der nahtlose Übergang von den alten zu den neuen Formeln bzw. Rezepten, welcher die gleiche Ablagerung des Wirkstoffs in der Lunge erfordert. Für ein beliebiges Produkt kann dies aus der Menge des Wirkstoffs und seiner Partikelgrößenverteilung in der Aerosolwolke gefolgert werden. Zueinanderpassende CFC← und HFA-Formulierungen mit Suspensionstechnologie sind realisierbar, da die Partikelgröße der Aerosolwolke durch die Partikelgröße des suspendierten Wirkstoffs, definiert durch das Mal- oder Präzipitationsverfahren, beherrscht wird.

[0030] Wenn jedoch, wie es häufig auftritt, Lösungsformulierungen unvermeidbar sind, fehlt der volumetrische Beitrag von suspendierten Partikeln und es werden viel feinere Wolken, die weithin durch die Konzentration des Wirkstoffs in der Lösung definiert sind, erzeugt. Unter diesen Umständen wird häufig ein Co-Lösungsmittel, wie zum Beispiel Alkohol, zugegeben, um eine zufriedenstellende Löslichkeit sicherzustellen. Die feinen Wolken aus solchen Formulierungen ergeben eine weitreichendere Ablagerung in der Lungenperipherie als ihre CFC-Gegenstücke.

[0031] Die EP 0553298 (WO 92/06675) beschreibt eine Aerosolformulierung, umfassend: Eine therapeutisch wirksame Menge an Beclomethason-17,21-dipropionat (BDP), ein Treibgas, umfassend einen Fluorkohlenwasserstoff, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus HFA 134a, HFA 227 und einem Gemisch davon, und Ethanol in einer Menge, die wirksam ist, um das Beclomethason-17,21-dipropionat im Treibgas zu solubilisieren. Die Formulierung ist ferner dadurch gekennzeichnet, dass im Wesentlichen das ganze Beclomethason-17,21-dipropionat in der Formulierung gelöst ist und dass die Formulierung nicht mehr als 0,0005 Gew.-% eines beliebigen Tensids enthält.

[0032] In der Literatur ist beschrieben worden, dass diese neuen Formulierungen von Beclomethasondipropionat (BDP) als Lösung in HFA 134a eine Partikelgrößenverteilung mit einem MMAD mit 1,1 μm liefern. Dies bedeutet, dass die periphere pulmonale Ablagerung von sehr kleinen Partikeln ansteigt und dass Submikron-Partikel leicht aus den Alveolen in den Blutstrom absorbiert werden können. Die Rate bzw. Geschwindigkeit und das Ausmaß der systemischen Absorption ist signifikant erhöht und, als eine Folge können unerwünschter Wirkungen, zum Beispiel bestimmte Nebenwirkungen, ansteigen. Ein relativ großer Anteil der Dosis wird ausgeatmet. Die Implikationen davon für die klinische Wirksamkeit und toxische Wirkungen sind groß. Sie entstehen, weil die Prinzipien der Formulierung unter Verwendung von HFAs die physikalische Form der geatmeten Wolke modifizieren können.

[0033] Die WO 98/01147 offenbart Lösungsaerosolformulierungen von Cyclosporin A in 1,1,1,2,3,3,3-Heptafluorpropan (HFC 227)-Treibgas; möglicherweise auch umfassend ein oder mehrere verschiedene Treibmittel bzw. Treibgase, einschließlich HFC 134a. Die Wirkung des Treibgases/der Treibgase auf den MMAD der abgegebenen Partikel wird nicht erwähnt.

[0034] Es ist nun überraschenderweise gefunden worden, dass in Lösungsformulierungen der vorliegenden Anmeldung, bestehend aus einem aktiven Material, einem Treibgas, enthaltend ein Hydrofluoralkan (HFA), einem Co-Lösungsmittel und gegebenenfalls einer Verbindung mit niedriger Flüchtigkeit, die Verwendung eines

Gemischs aus HFA 134a und aus HFA 227 in einem Bereich von 10:90 bis 90:10 die Modulation des MMAD der Aerosolpartikel bei Betätigung des Inhalators auf einen Wert, der für die pulmonale Verabreichung geeignet ist, ermöglicht.

[0035] Gemische aus Hydrofluoralkanen sind zuvor in suspensionsbasierten pMDI-Zuammensetzungen zum Variieren der Dichte der kontinuierlichen Phase verwendet worden, um der Dichte des suspendierten Wirkstoffs zu entsprechen und die physikalische Stabilität der pMDI-Suspension zu maximieren.

[0036] Williams R.O. et al., in Drug Dev. Ind. Pharm. 24(8), 763–770, 1998, untersuchten den Einfluss der Treibgaszusammensetzungen auf die Merkmale von Suspensionsaerosolzusammensetzungen. Die Ergebnisse zeigten, dass die Formulierung physikalisch stabiler wurde, wenn sich die Dichte der Treibgasmischungen der Dichte der suspendierten Wirkstoffpartikel annäherte.

[0037] Gleichermaßen offenbaren die WO 97/47286 und die WO 93/11747, dass, in Suspensionsaerosolzusammensetzungen, die Dichte des Treibgases unter Verwendung von Gemischen aus HFA 134a und HFA 227 geändert werden kann, um sie auf näherungsweise den gleichen Wert der Dichte des aktiven Inhaltsstoffs zu bringen, wodurch die Sedimentation der Wirkstoffpartikel minimiert wird.

[0038] Daher versuchen die Aerosolzusammensetzungen unter Verwendung der neuen Treibgassysteme, offenbart im bekannten Stand der Technik, die Schwierigkeiten der physikalischen Stabilität der Formulierungen zu überwinden.

[0039] Es ist überraschenderweise gefunden worden, dass in Lösungszusammensetzungen durch Verwendung eines Gemischs aus HFA 134a und HFA 227 in einem Bereich von 10:90 bis 90:10 und gegebenenfalls einer Komponente niedriger Flüchtigkeit der MMAD der Aerosolpartikel bei Betätigung des Inhalators moduliert werden kann und somit die Zusammensetzungen so formuliert werden können, dass die aerodynamischen Partikelgrößenmerkmale optimiert sind.

[0040] Vorteilhafterweise hat die Komponente niedriger Flüchtigkeit einen Dampfdruck bei 25°C von nicht mehr als 0,1 kPa, vorzugsweise von nicht mehr als 0,05 kPa.

[0041] Der niedrige Dampfdruck der Komponente niedriger Flüchtigkeit ist dem des Co-Lösungsmittels gegenüberzustellen, das vorzugsweise einen Dampfdruck bei 25°C von nicht weniger als 3 kPa, stärker bevorzugt nicht weniger als 5 kPa, hat.

[0042] Das Co-Lösungsmittel hat vorteilhafterweise eine höhere Polarität als die des Treibgases, und das Co-Lösungsmittel wird verwendet, um die Löslichkeit des aktiven Materials in dem Treibgas zu erhöhen.

[0043] Vorteilhafterweise ist das Co-Lösungsmittel ein Alkohol. Das Co-Lösungsmittel ist vorzugsweise Ethanol. Das Co-Lösungsmittel kann ein oder mehrere Materialien umfassen.

[0044] Die Komponente niedriger Flüchtigkeit kann ein einzelnes Material oder ein Gemisch von zwei oder mehr Materialien sein.

[0045] Allgemein ausgedrückt kann die Komponente niedriger Flüchtigkeit eine beliebige Verbindung sein, sicher und kompatibel mit dem Treibgassystem, dazu fähig, entweder die Größe oder die Dichte der Aerosolpartikel zu beeinflussen, so dass der MMAD beeinflusst wird.

[0046] Die vorliegenden Erfinder haben herausgefunden, dass Glycole, insbesondere Propylenglycol, Polyethylenglycol und Glycerin besonders geeignet sind zur Verwendung als die Komponente niedriger Flüchtigkeit.

[0047] Es wird angenommen, dass andere besonders geeignete Materialien andere Alkohole und Glycole, zum Beispiel Alkanole, wie Decanol (Decylalkohol), Zuckeralkohole, einschließlich Sorbit, Mannit, Lactit und Maltit, Glycofural (Tetrahydrofurfurylalkohol) und Dipropylenglycol umfassen.

[0048] Die Komponente niedriger Flüchtigkeit kann Ester, zum Beispiel Ascorbylpalmitat, und Tocopherol umfassen. Unter den Ester ist Isopropylmyristat besonders bevorzugt.

[0049] Es ist auch beabsichtigt, dass zahlreiche andere Materialien zur Verwendung als die Komponente niedriger Flüchtigkeit geeignet sein können, einschließlich Pflanzenöle, organische Fettsäuren, zum Beispiel

gesättigte Carbonsäuren, einschließlich Laurinsäure, Myristinsäure und Stearinsäure; ungesättigte Carbonsäuren, einschließlich Sorbinsäure, und insbesondere Ölsäure, welche zuvor in Aerosolformulierungen verwendet worden ist, um die physikalische Stabilität der Wirkstoffsuspensionen zu verbessern, und zwar als Dispergierungsmittel, das dabei nützlich ist, die suspendierten Mittel vom Agglomerieren abzuhalten; Saccharin, Ascorbinsäure, Cyclaminsäure, Aminosäuren oder Aspartam; Alkane, zum Beispiel Dodecan und Octadecan; Terpene, zum Beispiel Menthol, Eucalyptol, Limonen; Zucker, zum Beispiel Lactose, Glucose, Saccharose; Polysaccharide, zum Beispiel Ethylcellulose, Dextran; Antioxidantien, zum Beispiel butyliertes Hydroxytoluol, butyliertes Hydroxyanisol; polymere Materialien, zum Beispiel Polyvinylalkohol, Polyvinylacetat, Polyvinylpyrollidon; Amine, zum Beispiel Ethanolamin, Diethanolamin, Triethanolamin; Steroide, zum Beispiel Cholesterin, Cholesterinester.

[0050] Die Menge an Komponente niedriger Flüchtigkeit in der Zusammensetzung hängt in gewissem Ausmaß von ihrer Dichte und der Menge an aktivem Material und Co-Lösungsmittel in der Zusammensetzung ab. Vorteilhafterweise umfasst die Zusammensetzung nicht mehr als 20 Gew.-% an Komponente niedriger Flüchtigkeit. Vorzugsweise umfasst die Zusammensetzung nicht mehr als 10 Gew.-% an Komponente niedriger Flüchtigkeit.

[0051] Bei Betätigung des Inhalators verdampfen („vaporise") das Treibgas und das Ethanol, aber, aufgrund des niedrigen Dampfdrucks der Komponente niedriger Flüchtigkeit, diese Komponente im Allgemeinen nicht.

[0052] Es wird angenommen, dass es hinsichtlich der Zusammensetzung bevorzugt ist, dass wenigstens 0,2 Gew.-%, vorzugsweise wenigstens 1 Gew.-%, an Komponente niedriger Flüchtigkeit enthalten sind. Die Zusammensetzung kann zwischen 1 Gew.-% und 2 Gew.-% enthalten.

[0053] Gemäß der vorliegenden Erfindung wie aus den in den Tabellen angegebenen Ergebnissen erkannt werden kann, ist der Einfluss des MMAD auf die Partikel mit dem Verhältnis der zwei HFA-Komponenten (sowie mit der Menge und Dichte der Komponente niedriger Flüchtigkeit) korreliert.

[0054] Der MMAD kann durch Änderung des Verhältnisses zwischen HFA 134a und HFA 227 moduliert werden; das Verhältnis reicht von 10:90 bis 90:10.

[0055] Aus den in Tabelle 1 angegebenen Daten ist klar, dass der MMAD durch Erhöhung des Anteils von HFA 227 im Gemisch erhöht wird.

[0056] In am stärksten vorteilhafter Weise ist die Zusammensetzung derart, dass der MMAD der Aerosolpartikel bei Betätigung des in Verwendung befindlichen Aerosolinhalators nicht weniger als 2 µm ist. Für einige aktive Materialien ist der MMAD vorzugsweise nicht weniger als 2,5 µm und für einige wenige Formulierungen wird der bevorzugte MMAD größer als 3 µm oder größer als 4 µm sein.

[0057] In manchen Fällen wird der Zusammensetzung eine kleine Menge Wasser zugesetzt, um die Lösung des aktiven Materials und/oder der Komponente niedriger Flüchtigkeit in dem Co-Lösungsmittel zu verbessern.

[0058] Das aktive Material ist ausgewählt aus β2-Agonisten, zum Beispiel Salbutamol und seinen Salzen, Corticosteroiden, zum Beispiel Beclomethasomdipropionat, oder Anticholinergika, zum Beispiel Ipratropiumbromid, und Kombinationen davon.

[0059] Wie oben angegeben haben die Aerosolpartikel bei Betätigung des Inhalators vorteilhafterweise ein MMAD von nicht weniger als 2 µm, für viele Formulierungen stärker bevorzugt nicht weniger als 2,5 µm.

[0060] Es ist auch gefunden worden und ist eine weitere Aufgabe der Erfindung, dass es möglich ist, die „Feinpartikeldosis" oder FPD der aktiven Inhaltsstoffe in den Zusammensetzungen der Erfindung zu erhöhen, ohne den MMAD zu beeinflussen, und zwar durch Senkung des Dosierkammervolumens („metering chamber volume") des Dosieraerosols (dadurch Erhöhung des Raums bzw. Abstandes darüber, bezeichnet als "Sumpf") und/oder Änderung des Verhältnisses zwischen der Dosierkammer und dem Raum bzw. Abstand darüber durch Erhöhung des Sumpfes. Insbesondere ist es durch Verringerung des Dosierkammervolumens von 50 µl auf 25 µl bei konstantem Sumpfvolumen möglich, die Feinpartikelabgabe um bis zu 40% zu erhöhen.

[0061] Dieses Ergebnis konnte nur mit Lösungszusammensetzungen erhalten werden, bei denen der MMAD der Partikel größer als 2 µm ist, und es ist besonders überraschend, da aus Williams R.O. et al., in Pharmaceutical Research 14(4), 438–443, 1997, bekannt war, dass die Verteilung der aerodynamischen Partikelgröße in

suspensionsbasierten pMDI, enthaltend HFA 134a, nicht beeinflusst wurde, als das Dosierkammervolumen des Ventils erhöht wurde.

[0062] Die Lösungsformulierungen mit MMAD > 2 können erhalten werden durch Verwendung einer Dosierkammer < 40 µl, vorzugsweise 25 µl: Die Feinpartikelabgabe (Stufe 3 bis Filter; < 4,7 µm), bestimmt durch einen Andersen-Kaskaden-Impaktor, ist um wenigstens 10% erhöht im Vergleich zu der gleichen Formulierung, gepackt mit einem Ventil mit einer Dosierkammer von wenigstens 50 µl und dem gleichen Behälter, wie hierin nachstehend gezeigt werden wird.

[0063] Unter Verwendung eines verringerten Dosierkammervolumens (z.B. etwa 40 µl oder weniger) für einen konventionellen Inhalator werden günstige Ergebnisse selbst mit Aerosolzusammensetzungen erhalten, worin das Treibgas entweder aus HFA 227 oder aus HFA 134a alleine besteht.

[0064] Ein Verfahren der Füllung eines Aerosolinhalators mit einer Lösungszusammensetzung umfasst das (Ein)Füllen der folgenden Komponenten in den Inhalator:

(a) ein oder mehrere aktive Materialien, ausgewählt aus β2-Agonisten, Corticosteroiden oder Anticholinergika und Gemischen davon;
(b) gegebenenfalls eine oder mehrere Komponenten niedriger Flüchtigkeit,
(c) ein oder mehrere Co-Lösungsmittel,

gefolgt von der Zugabe eines Treibgasgemisches aus HFA 227 und HFA 134a in einem Bereich von 10:90 bis 90:10.

[0065] Ausführungsformen der Erfindung werden nun beispielhalber beschrieben werden.

[0066] Die Aerosolzusammensetzungen der Erfindung, die nachstehend beschrieben sind, wurden mittels des folgenden Verfahrens hergestellt. Die benötigten Komponenten einer Zusammensetzung wurden in der folgenden Reihenfolge in einen Behälter bzw. eine Dose („can") eingegeben: Wirkstoff, nicht flüchtiger Zusatzstoff, absolutes Ethanol. Nach Crimpen des Ventils auf den Behälter wurde das Treibgas durch das Ventil zugegeben. Die Gewichtszunahme des Behälters, nachdem jede Komponente zugegeben worden war, wurde aufgezeichnet, um die Berechnung des prozentualen Gewichtsanteils jeder Komponente in der Formulierung zu ermöglichen.

[0067] Die aerodynamische Partikelgrößenverteilung wurde unter Verwendung eines mehrstufigen Kaskaden-Impaktors („Multistage Cascade Impactor") gemäß der in der European Pharmacopoeia, 2. Auflage, 1995, Teil V 5.9.1., Seiten 15–17, beschriebenen Verfahrensweise charakterisiert. In diesem spezifischen Fall wurde ein Andersen-Kaskaden-Impaktor (ACI) verwendet. Die wiedergegebenen Ergebnisse wurden aus zehn kumulativen Betätigungen einer Formulierung erhalten. Die Ablagerung des Wirkstoffs auf jeder ACI-Platte wurde mittels Hochdruckflüssigkeitschromatographie bestimmt. Der massenbezogene mediane aerodynamische Durchmesser (MMAD) und die geometrische Standardabweichung (GSD) wurden berechnet aus Auftragungen der kumulativen prozentualen Untergröße bzw. des kumulativen prozentualen Feinguts an Wirkstoff, gesammelt auf jeder ACI-Platte (Probit-Skala), gegen den oberen Grenzdurchmesser für jede jeweilige ACI-Platte (log10-Skala). Die Feinpartikeldosis jeder Formulierung wurde aus der Masse an Wirkstoff, gesammelt auf der Stufe 3 bis hindurch zum Filter (< 4,7 µm), geteilt durch die Anzahl der Betätigungen pro Experiment, bestimmt.

[0068] Tabelle 1 zeigt die MMAD-Merkmale von Aerosolformulierungen, enthaltend Beclomethansodipropionat (BDP) (aktives Material), Glycerin als Komponente niedriger Flüchtigkeit und verschiedene Gemische von HFA 134a und HFA 227. Wie ersichtlich ist, wird der MMAD wesentlich durch das Verhältnis der zwei Fluorkohlenwasserstoffe beeinflusst, während die FPD im Wesentlichen unbeeinträchtigt ist.

[0069] Das Vorhandensein der Komponente niedriger Flüchtigkeit trägt zur Modulation des MMAD bei: Sein prozentualer Gehalt (G/G) kann in geeigneter Weise angepasst werden, um den gewünschten MMAD zu erhalten.

[0070] Tabelle 2 zeigt die Wirkungen der Ventilkammer(auch als Dosierkammer bekannt)-Volumen bei konstantem Behältervolumen auf die Erzeugung von Aerosolwolken.

[0071] Insbesondere zeigen die in Tabelle 2 gezeigten Daten, dass die FPD mit abnehmenden Ventilkammervolumen ansteigt, und dass die FPD durch Verringern des Volumens einer Ventildosierkammer um mehr als

40% erhöht werden kann. Der MMAD oder die GSD werden durch Änderung des Volumens der Ventildosierkammer nicht umgekehrt bzw. gegenteilig beeinflusst.

[0072] Daher stellen die Zusammensetzungen der Erfindung, bestehend aus einer Aerosol-Wirkstoff-Lösung in einem Gemisch aus den 134a- und 227-HFA-Treibgasen in einem Verhältnis von 10:90 bis 90:10, einem Co-Lösungsmittel und gegebenenfalls einer Komponente mit niedriger Flüchtigkeit, eingegeben in einen Aerosolinhalator mit einem Kammervolumen im Bereich von 25 bis 50 µl, ein Abgabesystem dar, das die Verbesserung der Abgabemerkmale von Wirkstoffen an die Lunge durch Modulieren der aerodynamischen Partikelgröße und Größenverteilung, so dass das Muster der Ablagerung die gewünschte klinische Wirkung ergibt, erlaubt.

[0073] Um mögliche Schwierigkeiten der chemischen Stabilität von aktiven Inhaltsstoffen in Lösung in HFA-Treibgasen zu umgehen, können Dosieraerosole eingesetzt werden, bei denen ein Teil der oder alle inneren metallischen Oberflächen aus Edelstahl, anodisiertem Aluminium bestehen oder mit einer inerten organischen Beschichtung ausgekleidet sind.

TABELLE 1

Wirkung von HFA 134a/HFA 227-Gemischen auf den MMAD einer pMDI-Lösungsformulierung

BDP 250 µg/Stoß („shot") Ethanol 15% (G/G) Glycerin 1,3% (G/G) HFA auf 12 ml Betätiger = 0,30 mm			
HFA 227/HFA 134a	MMAD (µm)	FPD (%)	FPD_3 < 4,7 µm* (µg)
100:0 75:25 50:50 25:75 0:100	4,2, 3,9, 3,8, 3,7, 3,7 3,4, 3,7 3,3, 3,2 2,8, 2,8	20, 20, 24 25, 25 25, 25 27, 28 27, 27	47, 45, 50 56, 57 56, 56 60, 62 58, 59

* Ergebnisse, normalisiert für eine Nenndosis von 250.

TABELLE 2:

Wirkung des Ventilkammervolumens auf die FPD von pMDIs, enthaltend HFA 134a← und HFA 227-Lösungsformulierungen

BDP 50 µg/Stoß Ethanol 13% (G/G) Glycerin 1,3% (G/G) HFA auf 12 ml					
Kammervolumen (µl)	Treibgas	FPD < 4,7 µm (µg)	MMAD (µm)	GSD	abgemessene bzw. dosierte Dosis (µg)
Betätigerdüse bzw. -austritt 0,30 mm					
25 50 100	HFA 134a	19,2 13,9 11,7	2,6 2,8 2,7	2,0 2,1 2,2	57 49 51
25 50 100	HFA 227	16,4 13,1 12,6	3,6 3,5 3,5	2,1 2,2 2,2	58 51 49
Betätigerdüse bzw. -austritt 0,25 mm					
25	HFA 134a	26,0	2,8	1,9	55

Patentansprüche

1. Zusammensetzung in Form einer Lösung zur Verwendung in einem treibgasgetriebenen Dosieraerosol („pressurized metered dose inhaler"), wobei die Zusammensetzung aus solubilisiertem aktiven Material, ausgewählt aus einem Beta-2-Agonisten, einem Corticosteroid oder einem Anticholinergikum und Gemischen davon; einem Treibgas, umfassend die Hydrofluoralkane (HFAs) HFA 227 und HFA 134a, einem Co-Lösungsmittel und gegebenenfalls einer Komponente niedriger Flüchtigkeit besteht, wobei das Treibgas aus einem Gemisch aus HFA 227 und HFA 134a im Bereich von 10:90 bis 90:10 besteht.

2. Zusammensetzung nach Anspruch 1, enthaltend eine Komponente niedriger Flüchtigkeit mit einem Dampfdruck bei 25°C von weniger als 0,1 kPa.

3. Zusammensetzung nach einem der vorstehenden Ansprüche, wobei die Zusammensetzung wenigstens 0,2 Gew.-% und nicht mehr als 20 Gew.-% der Komponente niedriger Flüchtigkeit umfasst.

4. Zusammensetzung nach einem der vorstehenden Ansprüche, wobei die Komponente niedriger Flüchtigkeit ein Glycol, Ölsäure oder Isopropylmyristat umfasst.

5. Zusammensetzung nach einem der vorstehenden Ansprüche, wobei das Co-Lösungsmittel ein Alkohol ist.

6. Aerosolinhalator, der eine Lösungszusammensetzung, umfassend ein aktives Material, ausgewählt aus einem Beta-2-Agonisten, einem Corticosteroid oder einem Anticholinergikum; ein Treibgas, umfassend die Hydrofluoralkane (HFAs) HFA 227 und HFA 134a, ein Co-Lösungsmittel und gegebenenfalls eine Komponente niedriger Flüchtigkeit, enthält, wobei das Treibgas aus einem Gemisch von HFA 227 und HFA 134a im Bereich von 10:90 bis 90:10 besteht.

7. Aerosolinhalator nach Anspruch 6 mit einem Kammervolumen, das von 25 bis 50 µl reicht.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen