



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 699 28 665 T2 2006.08.10

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 089 715 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 699 28 665.4

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/US99/14351

(96) Europäisches Aktenzeichen: 99 930 689.7

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 2000/000181

(86) PCT-Anmeldetag: 24.06.1999

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: 06.01.2000

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 11.04.2001

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: 30.11.2005

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 10.08.2006

(51) Int Cl.⁸: A61K 9/12 (2006.01)

A61K 31/56 (2006.01)

A61K 31/58 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

105838 26.06.1998 US

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(73) Patentinhaber:

Athena Neurosciences, Inc., San Francisco, Calif.,
US

(72) Erfinder:

SAIDI, Zahir, Philadelphia, US; KLYASHCHITSKY,
Boris, Newark, US

(74) Vertreter:

Patentanwälte Dr. Sturies Eichler Füssel, 42289
Wuppertal

(54) Bezeichnung: Kortikosteroide enthaltende wässrige Zusammensetzungen zum nasalen oder pulmonalen Zu-
führen

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 eingelebt, 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**Gebiet der Erfindung**

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft ein pulmonales Zuführen von Wirkstoffzusammensetzungen, die für die inhalierte Verabreichung von Kortikosteroiden Verbindungen geeignet sind und das Verfahren zu dessen Herstellung.

[0002] Diese Zuführzusammensetzungen sind nützlich für die Behandlung von Unpässlichkeiten und Erkrankungen der Lungen. Ähnliche Kortikosteroide enthaltende Zusammensetzungen können zum nasalen Zuführen verwendet werden.

Hintergrund der Erfindung

[0003] Ein direktes Zuführen von therapeutischen Verbindungen zu befallenem Lungengewebe weist einige Nachteile auf. Der Wirkstoff erreicht das Zielgewebe ohne zuerst in den Systemkreislauf einzutreten und eine Verdünnung durch das Blut, Anbindung an Blutkompartimente oder einem Metabolismus mittels der Leber und Ausscheidung mittels der Nieren unterworfen zu sein. Eine hohe örtliche Konzentration des Wirkstoffs kann in den Lungen erreicht werden, während die systemische Konzentration unterhalb der Schwelle gehalten werden kann, die nachteilige Nebenwirkungen auslöst. Zudem kann die Apicalseite des Lungengewebes – die direkt mit eingearmelter Luft in Kontakt kommende Seite – mit Verbindungen behandelt werden, welche nicht sofort das Endothel und Epithel überwinden, welche Grenzen zwischen der apicalen Oberfläche und dem Blutplasma bilden. Ähnliche Bedingungen gelten für die Gewebe, welche den nasalen Weg und die Nasenhöhlen begrenzen.

[0004] Es wurden einige Mittel zum direkten Zuführen von Verbindungen über die Lungenwege oder die Nase entwickelt. Die häufigste Form, insbesondere für wasserunlösliche Wirkstoffe, ist eine Pulversuspension, die in den Mund vorgetrieben wird, während der Patient inhaliert. Der Vortrieb wird mit Hilfe von komprimiertem Gas oder mittels einer Vielzahl mechanischer Mittel zum Mitreißen eines feinen Pulvers in einem Gas- oder Luftstrom erreicht. Für diese Zwecke übliche Geräte beinhalten zudosierende Inhalatoren (MDIs), Turboinhalatoren und Trockenpulverinhalatoren. Jedes von diesen Geräten verwendet ein anderes Mittel zum Vortrieb; eine gemeinsame Eigenschaft ist jedoch, dass der therapeutische Wirkstoff mit Verlassen des Gerätes ein feines Pulver ist oder wird. Bei einem MDI wird der Wirkstoff in einem nicht wässrigen Treibmittel suspendiert oder gelöst, welches typischerweise ein Chlor-Fluor-Kohlenstoff oder fluorierter Kohlenwasserstoff ist, welcher unter Druck bei Raumtemperatur flüssig ist. Bei Turboinhalatoren und Trockenpulverinhalatoren liegt der Wirkstoff in Form eines mikrofeinen Pulvers vor.

[0005] Die Verteilung der Partikelgröße der aerosolierten Wirkstoffzusammensetzungen ist sehr wichtig für die therapeutische Wirksamkeit des mittels Inhalation zugeführten Wirkstoffs. Untersuchungen zu inhalierten Aerosolen zeigen, dass Partikel oder Tröpfchen größer als etwa 5 Mikrometer im gemittelten aerodynamischen Durchmesser wirksam vom Eintritt in die Lungen ausgeschlossen sind und in nasalen Wegen oder im Hals festgehalten werden und stattdessen verschluckt werden. Folglich sind mittels dieser Geräte zugeführte Wirkstoffverbindungen derart zu formulieren, dass der Massmedian des aerodynamischen Durchmessers (MMAD) unterhalb 5 Mikrometer ist. Noch geringere Partikelgrößen, im Bereich von 0,5 bis 2,5 Mikrometer werden zudem benötigt, falls der Wirkstoff die Alveolenbläschen tief in den Lungen erreichen soll. Partikel mit einem aerodynamischen Durchmesser kleiner als etwa 0,5 Mikrometer sind jedoch geeignet, ausgeatmet zu werden, bevor der Wirkstoff vollständig auf der Lungenoberfläche abgeschieden ist.

[0006] Weitere Bedingungen für die Verwendung von pulverartigem Wirkstoff mittels Zuführgeräten zur Inhalation sind die begrenzte Menge an Wirkstoff, die mit einem oder zwei Luftstößen von dem Gerät aufgenommen werden kann und der Notwendigkeit eines Anwenders zur geschickten Koordination einer Handbetätigung des Gerätes bei Inhalation. Diese letzte Beschränkung ist insbesondere für solche Patienten wichtig, die körperlich behindert, Kinder oder älter sind.

[0007] Zerstäuber bieten ein alternatives Verfahren zum Verabreichen therapeutischer Zusätze zu den Lungen an. Derartige Geräte arbeiten mit einem Luftstrom oder einem Ultraschallpuls, welche unter Bildung eines feinen Nebels auf eine Lösung gerichtet ist. In der Lösung gelöste oder suspendierte therapeutische Zusätze können in diesen Nebel eingeführt werden. Anschließend atmet der Patient über die Behandlungsdauer von einigen Minuten den Nebel ein und aus, währenddessen typischerweise 1 bis 3 ml der Wirkstoffformulierung zerstäubt werden. Vorstehend genannte Bedingungen zur Partikelgröße treffen auch auf die Tröpfchengröße

der Nebel zu. Es ist jedoch möglich, einen Teil des Nebels während einiger Behandlungsminuten wieder einzutragen und die Aufnahme der Fraktion von feinen Tröpfchen zu erhöhen, welche die Lunge am tiefsten penetrieren kann. Zudem besteht kein Bedarf zur Koordination zwischen Handbetätigung und Atmen, was den Zerstäuber für Patienten einfacher zu bedienen macht. In einigen Fällen kann es möglich sein, in wässriger Lösung nicht lösliche Wirkstoffe durch dessen Zerstäubung als Suspension zu verabreichen. Dabei kann die Tröpfchengröße der zerstäubten wirkstoffhaltigen Suspensionen nicht kleiner sein als die der suspendierten Partikel. Folglich würden die von derartigen Systemen erzeugten feineren Tröpfchen keinerlei Wirkstoff enthalten.

[0008] Somit ist eine Beschränkung für zerstäubte Formulierungen, die für derartige Wirkstoffverbindungen sehr geeignet sind, dass sie hinreichend in Wasser löslich sind, so dass eine therapeutische Dosis des Wirkstoffes in 1 bis etwa 3 ml von der wässrigen Lösung gelöst werden können. Ein Weg zur Überwindung dieser Beschränkung ist, mit polaren organischen Lösungsmitteln oder hiervon wässrige Lösungen zu formulieren. Jedoch wenige organische Lösungsmittel können über längere Zeiträume sicher inhaliert werden. Die meisten derzeit zur Anwendung in Inhalationsgeräten zugelassenen organischen Lösungsmittel sind Treibmittel, wie Chlor-Fluor-Kohlenstoffe (CFCs), welche bald aus Unweltschutzgründen von der Herstellung ausgeschlossen sein werden, oder neuere Fluor-Kohlenwasserstoffe und niedrig siedende Kohlenwasserstoffe, von denen erwartet wird, dass sie vor Penetrierung der Lungen verdampfen. Derartige Lösungsmittel können bei Zerstäubung sofort verdampfen und den Wirkstoff in dem Gerät oder in großen Partikeln zurücklassen, welche geeignet sein würden, um eher im Mund oder Hals abgeschieden, als bis in die Lungen transportiert zu werden. Tatsächlich wurden zum Umgehen derartiger Probleme MDIs entwickelt.

[0009] Ein anderer Weg, um das Problem der Unlöslichkeit des Wirkstoffs zu überwinden, ist Cosolventien unterzumischen, wie Ethanol, Propylenglycol oder Polyethylenglycol mit Wasser. Die akzeptable Höhe dieser Cosolventien ist jedoch bei den inhalierten Produkten begrenzt. Typischerweise machen die Cosolventien weniger als etwa 35 Gewichtsprozent der zerstäubten Zusammensetzung aus, obwohl die Gesamtmenge an Cosolvenz wie auch dessen Konzentration diese Grenzen bestimmt. Diese Grenzen werden aufgrund der Neigung dieser Solventien gesetzt, sowohl eine örtliche Reizung des Lungengewebes zu verursachen, hyperosmotische Lösungen zu bilden, welche Flüssigkeit in die Lungen ziehen würde, als auch/oder den Patienten zu vergiften bzw. zu berauschen. Zudem sind wirksamere hydrophobe therapeutische Zusätze nicht ausreichend in diesen Cosolvenz enthaltenden Mischungen löslich.

[0010] Folglich gibt es einen Bedarf zur Entwicklung verbesserte Systeme, die wasserunlösliche Wirkstoffe zur Zerstäubung auflösen können, und zum Minimieren der hierzu notwendigen Mengen an Cosolvenz. Ein ideales System würde eine Cosolvenzkonzentration unter etwa 15% und in bestimmten Fällen unterhalb etwa 5%. Es würde aus nicht giftigen Inhaltstoffen bestehen und über lange Zeiträume zur Lagerung bei Raumtemperatur stabil sein. Wird es zerstäubt, würden Tröpfchen erzeugt, die einen MMAD von weniger als etwa 5 Mikrometer aufweisen.

[0011] Bedingungen bezüglich der Tröpfchengröße sind bei sinusaler oder nasaler Verabreichung nicht so kritisch, wobei es weiterhin wichtig ist, sichere, nicht reizende Inhaltstoffe zu verwenden. Sowohl bei nasaler als auch inhalierender Zuführung ist zudem von Belang, dass etwas von der Formulierung unvermeidlich geschmeckt und geschluckt wird. Folglich muss ein akzeptabler Geschmack und Geruch als wichtiger Parameter berücksichtigt werden, speziell für zerstäubte Formulierungen, wo das Inkontaktkommen verlängert ist und wo pädiatrische Subjekte eine wichtige Fraktion der in Frage kommenden Patientenpopulation bilden.

[0012] Entzündungshemmende Kortikosteroide, die im wesentlichen in Wasser unlösliche Wirkstoffe sind, welche an Entzündungsstellen im Atmungsschleim wirken, sind eine Art von therapeutischen Verbindungen, die zum verbesserten inhalierenden Zuführen benötigt werden. Derartige Steroide sind bei der Behandlung einer Vielzahl von Entzündungserkrankungen einschließlich Asthma nützlich.

[0013] Asthma ist eine chronische obstruktive Erkrankung der unteren Luftwege. Die hauptsächlichen klinischen und pathologischen Eigenschaften von Asthma sind (teilweise) reversible Luftstrombeschränkungen aufgrund von bronchialer Verengung, bronchialer Hyperaktivität durch schädliche Stimulationen, wie Allergene und kalte Luft, und Entzündung der Luftwege. Entzündungshemmende Kortikosteroide sind nützlich in der Behandlung der letztgenannten Situation. Diese sind die wirksamste Gruppe von therapeutischen Zusätzen, die zur Zeit zur Behandlung von allergischem Asthma erhältlich sind. Die Steroide unterdrücken viele Entzündungsprozesse einschließlich Hemmung von Eosinophilie, Epithelabwurf und Ödemen. Die zellulare Grundlage dieser Wirkungen ist Ziel aktueller Untersuchungen.

[0014] Kortikosteroide binden ähnlich wie andere analoge Steroidhormone mit hoher Affinität an zytoplasmatischen Rezeptorproteinen in Zielzellen. Diese Rezeptor-Steroidkomplexe wandern zum Zellkern, wo sie mit nucleosomem Chromatin wechselwirken, um Genexpression zu steuern. Die Rezeptorbindung ist sättigbar und sehr kleine Mengen des Steroids genügen, um ein Maximum an zellulärer Reaktion, einschließlich Unterdrückung der Entzündung, auszulösen.

[0015] Entzündungshemmende Steroide können systemisch wie auch örtlich wirken. Da systemische Verabreichung von entzündungshemmenden Steroiden eine Atemwegsentzündung bei Asthmatischen vermindert wird, können diese hierbei auch nachteilige Wirkungen, wie generelle Immunschwächung und Ungleichgewichte beim mineralischen Metabolismus verursachen. Die üblicherweise zur Asthmabehandlung verwendeten Kortikosteroide weisen ein hohes Verhältnis von örtlichem zum systemischen Potenzial auf. Folglich sind diese Kortikosteroide hochwirksam, wenn diese direkt auf der Entzündungsseite zugeführt werden, andererseits relativ unwirksam, wenn diese mittels Durchlaufen des systemischen Kreislaufs zugeführt werden. Der Anteil einer inhalierten Dosis, der verschluckt und durch den Darm absorbiert oder über das Lungengewebe in den Kreislauf absorbiert wird, wird dem Metabolismus der Leber unterworfen und in weniger wirksame Verbindungen mit kurzer Halbwertszeit umgewandelt. Derartige Metaboliten werden schnell aus dem Blut entfernt und reduzieren das Auftreten von systemischen Nebenwirkungen.

[0016] Die zumeist verwendeten Steroide sind unter anderem Aldosteron, Beclomethason, Betamethason, Budesonid, Cloprednol, Kortison, Kortivazol, Deoxycortolon, Desonid, Desoximetasone, Dexamethason, Difluorocortolon, Fluclorolon, Flumethason, Flunisolide, Fluocinolon, Butyl-Fluocinonid, Fluokortin, Fluorokortison, Fluorocortolon, Fluorometholon, Flurandrenolon, Fluticasone, Halcinonid, Hydrokortison, Icomethason, Meprednison, Methylprednisolon, Mometason, Paramethason, Prednisolon, Prednison, Tixocortol, Triamcinolon und andere, sowie ihre entsprechenden pharmazeutisch akzeptablen Derivate, wie Beclomethason Dipropionat, Dexamethason 21-Isonicotinat, Fluticasone Propionate, Icomethason Enbutat, Tixocortol 21-Pivalat, Triamcinolon Acetonid und andere. Glücklicherweise weisen einige dieser synthetischen Steroide geringe Potentiale zur systemischen Absorption aufgrund ihrer besonderen Strukturen und Metabolismen auf.

[0017] Kortikosteroide wurden üblicherweise als Suspensionen aus mikrofeinem Wirkstoffpulver in Chlor-Fluor-Kohlenstoffträgern oder mit Chlor-Fluor-Kohlenstoff freien Treibmitteln formuliert und mittels zudosierender Inhalatoren zugeführt. Die Wahl dieser Art von Träger und Vorrichtung wurde durch die Tatsache vorgegeben, dass Kortikosteroide sehr schwierig im wässrigen Medium zu stabilisieren sind und häufig Systeme bilden, die Kristallwachstum, Ausfällung, und/oder Aggregation des suspendierten oder gelösten Wirkstoffs zeigen.

[0018] Kortikosteroide wurden für verschiedene Wirkstoffzuführungssysteme zum Verabreichen über den Atemwegstrakt formuliert. Das US-Patent 5,292,499 betrifft das Umkehren von micellaren, kolloidalen Dispersions aus hydrophilen, pharmazeutisch aktiven Verbindungen, die mit einem Aerosol CFC Treibmittelformulierungen hergestellt sind, und nützlich für die örtliche, endopulmonale, nasale oder Inhalationsverabreichung sind.

[0019] Das US-Patent 5,208,226 offenbart das Anwendungskonzept einer neuartigen Kombinationstherapie, die eine höhere Wirksamkeit und Dauer einer Bronchialdilatationswirkung aufweist, als bisher bekannte Kombinationen und die die Einrichtung einer Lebensführung mit täglich zweimaliger Dosierung erlaubt. Die wirksame Behandlung beinhaltet eine Verabreichung von einem Bronchialdilatationsstimulanz, Salmeterol, und/oder einem physiologischen akzeptablen Salz hiervon, kombiniert mit Beclomethason-Dipropionat in einer geeigneten Form für die Inhalation, wie einen zudosierenden Inhalator mit trockenem Pulver oder Chlor-Fluor-Kohlenstoff enthaltenden Formulierungen.

[0020] Das US-Patent 5,474,759 offenbart Aerosolformulierungen, die im wesentlichen frei von Chlor-Fluor-Kohlenstoffen sind und bei medizinischen Anwendungen besonderen Nutzen aufweisen. Die Formulierungen enthalten ein Treibmittel (wie 1,1,1,2,3,3,-Heptafluorpropan), einen Propylenglycol-Diester von einer Fettsäure mittlerer Kettenlänge, ein Triglycerid mittlerer Kettenlänge, optional ein Tensid und optional zusätzliche Hilfsmittel wie Antioxidantien, Konservierungsmittel, Puffer, Süßungsmittel und geschmacksüberdeckende Zusätze. Derartige Formulierungen werden verwendet als Träger für die Zuführung von inhalierbaren Wirkstoffen, wie Albuterol, Mometasone, Isoprenalin, Dinatriumcromoglycat, Pentamidin, Ipratropiumbromid, sowie Salze und Clathrate hiervon.

[0021] Kürzlich wurden einige kortikosteroide liposome Formulierungen in die Entwicklung einbezogen. Das US-Patent 5,192,528 offenbart das Zuführen von Kortikosteroiden mittels Inhalation zur Behandlung einer Vielzahl von Lungenerkrankungen. Der Träger besteht aus einer wässrigen Suspension von den Wirkstoffen enthal-

tenden ziemlich großen Liposomen. Diese vom Liposom eingeschlossene Wirkstoffform wird dann mittels eines pneumatischen Zerstäubers aerolisiert, um den Wirkstoff der Lunge zuzuführen. Cholesterin und/oder Cholesterolsulfat kann in das System eingeführt werden, um das Freisetzen des Kortikosteroids aus den Liposomen in der Lungenumgebung zu verzögern. Derartige Formulierungen weisen viele Vorteile gegenüber mikrokristallinen Formulierungen auf, wie das Zugänglichmachen ansonsten wasserunlöslicher Materialien, verstärkte pulmonale Freisetzung und ermöglicht ein intrazelluläres Zuführen. Zu den Liposomen gehören einige generelle Probleme im Hinblick auf die Herstellungsverfahren, bei Anwendung von synthetischen Phospholipiden (wie Dilaurylphosphatidylcholin) und die Verteilungsmuster von aerolisierten Liposomen in der Lunge können bei der breiten Anwendung dieser Art von aerolisierten Formulierungen Schwierigkeiten verursachen.

[0022] Bisher wurden Liposome, micellare Formulierungen oder Mikroemulsionsformulierungen für das pulmonale zuführen von Kortikosteroiden noch nicht vermarktet.

Zusammenfassung der Erfindung

[0023] Die vorliegende Erfindung stellt geeignete Zusammensetzungen für die Verabreichung einer therapeutischen Dosis eines Kortikosteroids für den Atmungstrakt und Verfahren zum Herstellen dieser Zusammensetzungen bereit.

[0024] Bei einem Ausführungsbeispiel enthält die kortikosteroide Zusammensetzung 0,1 bis 20 Gewichtsprozent einer high-HLB oberflächenaktiven Komponente (HLB größer als 10), ethoxylierte Derivate von Vitamin E, wie Tocopheryl Polyethylenglycol 1000 Succinat („TPGS“). Das HLB, oder das hydrophile-lipophile Gleichgewicht, ist ein Maßstab auf einer beliebigen Polaritätsskala eines Tensids oder Mischung von Tensiden. Beispielsweise weist TPGS einen HLB zwischen etwa 15 und 19 auf. Die kortikosteroide Zusammensetzung enthält generell das Kortikosteroid in einer Menge von 5 µg/ml bis 5 mg/ml. Die Zusammensetzung ist auf Wasser basierend, enthält mindestens 70 Gewichtsprozent einer wässrigen Phase, die puffernde tonische (tonicity), geschmacksüberdeckende und Konservierungs-Zusätze beinhaltet kann.

[0025] Die kortikosteroide Zusammensetzung kann auch einen oder mehrere pharmazeutisch akzeptable Cosolventien enthalten, um die Verarbeitung der Zusammensetzung zu unterstützen und um die Löslichkeit des Kortikosteroids zu erhöhen. Derartige Cosolventien umfassen mono- oder polyvalente Alkohole, wie Propylenglycol, Ethanol und Polyethylenglycol. Die kortikosteroiden Zusammensetzungen können optional auch Komponenten wie low-HLB Tenside (HLB kleiner etwa 8) und/oder Öle enthalten. Low-HLB Tenside umfassen Phospholipide, Mono- und Diglyceride mittlerer Kettenlänge und Mischungen hiervon. Nützliche pharmazeutisch akzeptable Öle umfassen Triglyceride und Propylenglycoldiester von Fettsäuren mittlerer Kettenlänge.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung:

[0026] Die vorliegende Erfindung stellt Zusammensetzungen bereit, die kortikosteroide Verbindungen als aktiven Zusatz für die Behandlung von Leiden und Erkrankungen des Atmungstrakts, insbesondere der Lungen, im Wege einer nasalen oder pulmonalen Verabreichung, enthalten. Die Zusammensetzungen können derart formuliert werden, dass sie den/die kortikosteroide aktiven Zusatz (Zusätze) in einem gelösten Zustand enthalten. Die Formulierungen können sowohl in einer konzentrierten Form gelagert werden, um zum Zeitpunkt ihrer Verwendung verdünnt zu werden als auch in einer gebrauchsfertigen verdünnten Form. Die vorliegende Erfindung setzt ebenso Verfahren zur Anwendung der Zusammensetzung für das nasale oder inhalierende Zuführen ein.

[0027] Die kortikosteroide Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung werden vorzugsweise mit ethoxylierten Derivaten von Vitamin E als high-HLB oberflächenaktiver Bestandteil formuliert. Ein Beispiel für ein bevorzugtes high-HLB dieser Klasse von Tensiden ist Tocopheryl Polyethylenglycol 1000 Succinat („TPGS“). TPGS ist von Eastman Chemical Company als „Vitamin E TPGS“ kommerziell erhältlich und wurde als wasserlöslicher Vitamin E-Zusatz zur oralen Einnahme verwendet. Es ist ein bei Raumtemperatur wachsartiger Feststoff und weist einen Schmelzpunkt von etwa 40°C auf. Es wurde festgestellt, dass die Anwendung von TPGS in kortikosteroide Zusammensetzungen insbesondere aufgrund der Fähigkeit von TPGS vorteilhaft ist, Kortikosteroide zu lösen und eine stabile micellare Lösung bei Verdünnung in einer wässrigen Phase zu bilden und auch aufgrund des neutralen Geschmacks von TPGS, wenn es bei einer kortikosteroide Zusammensetzung angewandt wird, welche entweder nasal oder mittels Inhalation verabreicht wird. Folglich ist bei einem Ausführungsbeispiel der vorliegenden Erfindung, die insbesondere im Hinblick auf ihre einfache Herstellung gut geeignet ist, die kortikosteroide Verbindung anfänglich in TPGS gelöst ist, um ein „Konzentrat“ zu bilden, das mit einer wässrigen Phase verdünnt wird, um die abschließende kortikosteroide Zusammensetzung zu er-

halten. Diese Zusammensetzung ist eine micellare Lösung, da die Konzentration an TPGS weit oberhalb der kritischen Micellarkonzentration (CMC) von TPGS liegt, welche etwa 0,02 Gewichtsprozent in Wasser bei 37°C beträgt. Dieses Ausführungsbeispiel ist leicht herzustellen, weist einen niedrigen Gehalt an Arzneimittelträgern auf und hat einen neutralen Geschmack bei Zuführung durch Inhalation.

[0028] Für die inhalierende Verabreichung gestaltete Zusammensetzungen weisen einen Gehalt von high-HLB Tensid in der abschließenden, verdünnten kortikosteroiden Zusammensetzung von 0,01 bis 20, vorzugsweise von etwa 0,25 bis etwa 15 und besonders bevorzugt von etwa 0,5 bis etwa 5 Gewichtsprozent auf. Zur nasalen Verabreichung gestaltete Zusammensetzungen weisen einen Gehalt an dem high-HLB Tensid in der abschließenden, verdünnten kortikosteroiden Zusammensetzung von etwa 1 bis etwa 20, vorzugsweise von etwa 2,5 bis 15 und besonders bevorzugt von etwa 5 bis 10 Gewichtsprozent auf.

[0029] Die Kortikosteroide, die bei der vorliegenden Erfindung nützlich sind, enthalten generell jedes durch Adrenokortex hergestellte Steroid, einschließlich Glucokortikoide und Mineralokortikoide, sowie synthetische Analoga und Derivate von natürlich auftretenden Kortikosteroiden mit entzündungshemmender Wirkung. Beispiele von Kortikoiden, die in den Zusammensetzungen der Erfindung verwendet werden können, schließen Aldosteron, Beclomethason, Betamethason, Budesonid, Cloprednol, Kortison, Kortivazol, Deoxycortolon, Desonid, Desoximetasone, Dexamethason, Difluorocortolon, Fluclorolon, Flumethason, Flunisolid, Fluocinolon, Fluocinonid, Butyl-Fluocortin, Fluorokortison, Fluorocortolon, Fluorometholon, Flurandrenolon, Fluticasone, Halcinonid, Hydrokortison, Icomethason, Meprednison, Methylprednisolon, Paramethason, Prednisolon, Prednison, Tixocortol, Triamcinolon und ihre entsprechenden pharmazeutisch akzeptablen Derivate, wie Beclomethason Dipropionate, Dexamethason 21-Isonicotinat, Fluticasone Propionate, Icomethason Enbutat, Tixocortol 21-Pivalat und Triamcinolon Acetonid ein. Insbesondere werden Verbindungen wie Beclomethason, Dipropionate, Budesonid, Flunisolid, Fluticasone Propionate, Mometasone und Triamcinolon Acetonid bevorzugt.

[0030] Die kortikosteroide Verbindung liegt in den abschließenden, verdünnten zur Inhalation gestalteten kortikosteroide Zusammensetzung in einer Menge von 5 µg/ml bis 5 mg/ml, vorzugsweise von etwa 10 µg/ml bis etwa 1 mg/ml, besonders bevorzugt von etwa 20 µg/ml bis etwa 500 µg/ml vor. Beispielsweise liegt die bevorzugte Wirkstoffkonzentration zwischen etwa 20 und 100 µg/ml für Beclomethason Dipropionate, zwischen etwa 30 und 150 µg/ml für Triamcinolon Acetonid, und zwischen etwa 50 und 200 µg/ml für Budesonid, in Abhängigkeit des zu verabreichen Volumens. Mittels Nacharbeiten der bevorzugten Verfahren der vorliegenden Erfindung, können relativ hohe Löslichkeiten des Kortikosteroids in einer wasserbasierenden Zusammensetzung erreicht werden. Die Löslichkeit des Kortikosteroids kann größer als etwa 50, vorzugsweise größer als etwa 75 und besonders bevorzugt größer als etwa 100 sowie in einigen Fällen größer als etwa 150 oder etwa 200 µg/ml sein.

[0031] In der abschließenden, verdünnten zur nasalen Verabreichung gestalteten kortikosteroiden Zusammensetzung, ist die kortikosteroide Verbindung in einer Menge von etwa 50 µg/ml bis etwa 10 mg/ml, vorzugsweise von etwa 100 µg/ml bis etwa 2 mg/ml und besonders bevorzugt von etwa 300 µg/ml bis etwa 1 mg/ml vorhanden. Die bevorzugte Wirkstoffkonzentration liegt beispielsweise zwischen etwa 200 und 900 µg/ml für Beclomethason Dipropionate, zwischen etwa 250 µg/ml und 1 mg/ml für Triamcinolon Acetonid und zwischen etwa 400 µg/ml und 1,6 mg/ml für Budesonid in Abhängigkeit des zu verabreichen Volumens.

[0032] Die kortikosteroide Zusammensetzung kann weiterhin verschiedene Arzneimittelträger enthalten, die die Lagerstabilität der Zusammensetzung verbessern, welche andererseits die Gesamtwirksamkeit der Zusammensetzung in ihrem frisch hergestellten Zustand nicht erheblich beeinflussen. Derartige Arzneimittelträger umfassen Puffer, osmotische (Oberflächenspannung anpassende) Zusätze, antischäumend wirkende Zusätze mit geringer Toxizität und Konservierungsmittel.

[0033] In der vorliegenden Erfindung werden Puffer verwendet, um den pH in einem Bereich von etwa 4 bis etwa 8, vorzugsweise zwischen etwa 4,5 und etwa 7, und besonders bevorzugt zwischen etwa 5 und etwa 6,8 einzustellen. Es wurde festgestellt, dass für bestimmte Kortikosteroide der pH weiter abgesenkt werden kann, um die Stabilität der wässrigen Zusammensetzungen zu erhöhen. Bei bestimmten Zusammensetzungen liegt beispielsweise der bevorzugte pH-Bereich zwischen etwa 3 und etwa 8, vorzugsweise zwischen etwa 3,2 und etwa 6,5 und besonders bevorzugt zwischen etwa 3,5 und etwa 6. Budesonid ist ein Beispiel für ein Kortikosteroide, das hervorragende Stabilität in derart niedrigen pH-Bereichen zeigt. Die Pufferart kann jeder pharmazeutisch zugelassener Puffer sein, der den vorstehend genannten pH-Bereich bereitstellt, wie Citrat, Phosphat, Maleat, usw. Eine bevorzugte Pufferlösung ist ein Citratpuffer mit Konzentrationen von etwa 0,0005 bis etwa 0,05 M, vorzugsweise von etwa 0,001 bis etwa 0,025 M und besonders bevorzugt von etwa 0,005 bis etwa 0,02 M.

[0034] Der osmotische Zusatz kann in den Zusammensetzungen verwendet werden, um insgesamt die Bequemlichkeit für den Patienten beim Zuführen der kortikosteroiden Zusammensetzung zu erhöhen. Es wird bevorzugt, die Osmolalität der Zusammensetzung auf etwa 280–300 mOsm/kg einzustellen. Derartige Zusätze umfassen jede niedermolekulare wasserlösliche Art, die zum pulmonalen und nasalen Zuführen pharmazeutisch zugelassen ist, wie Natriumchlorid und Glukose.

[0035] Konservierungsmittel können zum Unterdrücken mikrobiellen Wachstums in den Zusammensetzungen eingesetzt werden. Die Menge an Konservierungsmitteln ist generell so hoch wie zur Verhinderung des mikrobiellen Wachstums in der Zusammensetzung über einen Lagerzeitraum von mindestens sechs Monaten notwendig. Beispiele von pharmazeutisch akzeptablen Konservierungsmitteln beinhalten die Parabene, Benzalkoniumchlorid, Thimerosal, Chlorbutanol, Phenylethylalkohol, Benzylalkohol und Kaliumsorbat.

[0036] Kortikosteroide Zusammensetzungen, die das high-HLB Tensid enthalten, können wie folgt hergestellt werden. TPGS wird hierbei zu Veranschaulichungszwecken als der Vertreter eines high-HLB Tensids verwendet. Zuerst kann das TPGS auf eine Temperatur von mindestens 40°C, vorzugsweise etwa mindestens 45°C und generell auf 45–60°C erhitzt werden. Die geeignete Menge der kortikosteroiden Verbindung wird dann in dem geschmolzenen TPGS bei gleicher Temperatur unter Bildung der konzentrierten kortikosteroide-haltigen Zusammensetzung aufgelöst. Die geschmolzenen, konzentrierten kortikosteroide Zusammensetzung wird unter ständigem Rühren einer wässrigen Phase hinzugefügt, um die abschließende, verdünnte kortikosteroide Zusammensetzung zu erhalten.

[0037] Die wässrige Phase ist vorzugsweise Wasser, das notwendige Zusätze zur Einstellung des pH und der Tonizität und Konservierungsmittel enthält, falls die Formulierung zur mehrfachen Anwendung vorgesehen ist. Es wird bevorzugt, dass die wässrige Phase vor der Zugabe des geschmolzenen kortikosteroide Konzentrats zum Unterstützen bei der Dispersion vorher erhitzt wird. Die wässrige Phase sollte generell auf etwa 55–85°C, bevorzugterweise auf etwa 60–70°C erhitzt werden.

[0038] Es wird bevorzugt, dass die verdünnte kortikosteroide Zusammensetzung mittels vorherigem Lösen des Wirkstoffs in dem geschmolzenen TPGS und anschließendem Dispergieren dieses Konzentrats in der wässrigen Phase formuliert wird. Wird der Wirkstoff zu einer vorverdünnten Mischung TPGS und wässrigen Phase hinzugeführt, kann es nicht möglich sein, abschließend die gewünschte Konzentration des Wirkstoffs im gelösten Zustand zu erreichen. Um sicherzustellen, dass der Wirkstoff gelöst wird und in der verdünnten Zusammensetzung stabil ist, wird bevorzugt, dass der Gehalt des Wirkstoffs in der konzentrierten Zusammensetzung von etwa 1 bis etwa 30 mg/ml, vorzugsweise von etwa 2 bis etwa 20 mg/ml und besonders bevorzugt von etwa 2 bis etwa 10 mg/ml vor der Verdünnung sein wird. Der Gehalt an Wasser in der konzentrierten kortikosteroide Zusammensetzung sollte unterhalb 5 Gewichtsprozent, vorzugsweise unterhalb 2 Gewichtsprozent und besonders bevorzugt unterhalb 1 Gewichtsprozent liegen und es ist generell vorteilhaft, keinerlei Wasser zu der konzentrierten kortikosteroide Zusammensetzung hinzuzufügen.

[0039] Die wässrige Phase, die aus Wasser und optional Puffer-, tonischen- und/oder Konservierungsmitteln zusammengesetzt ist, ist in den verdünnten kortikosteroide Zusammensetzungen vorhanden, die TPGS in einer Menge von mindestens 70, vorzugsweise mindestens etwa 80 und besonders bevorzugt mindestens 90 und noch mehr bevorzugt mindestens etwa 95 Gewichtsprozent enthalten. Die Vielzahl anderer Zusätze, wie Puffer, Tonizität einstellender Zusätze und Konservierungsmittel werden bevorzugterweise als Teil der wässrigen Phase in die Zusammensetzungen gemischt, wobei die Verwendung des Terminus „wässrige Phase“, falls hierin benutzt, dazu dient, derartige Verbindungen einzuschließen.

[0040] Es wurde festgestellt, dass der Einschluß jedes Einzelnen einer Gruppe von Cosolventien bei diesen TPGS kortikosteroide Zusammensetzungen bei der Verarbeitung der Zusammensetzung und beim Lösen des Wirkstoffs behilflich sein kann. Bevorzugte Cosolventien schließen mono- und polyvalente Alkohole, wie Propylenglycol, Ethanol, Glycerin, Glycofurol (als Tetraglycol von Sigma erhältlich), Ethoxydiglycol (als Transcutol von Gattefossé erhältlich) und Polyethylenglycol (als PEG) mit einem mittleren Molekulargewicht zwischen etwa 200 und 4000, vorzugsweise zwischen 200 und 1000, besonders bevorzugt PEG 400 und Kombinationen hiervon ein. Die Cosolventien können individuell in den abschließenden, verdünnten kortikosteroide Zusammensetzungen mit Konzentrationen von etwa 0,1 bis etwa 20, vorzugsweise von etwa 0,25 bis etwa 15, besonders bevorzugt von etwa 0,5 bis etwa 5 und ebenso bevorzugt von etwa 0,5 bis etwa 2,5 Gewichtsprozent vorhanden sein. Der kombinierte Gesamtgehalt an Cosolventien in den abschließenden, verdünnten kortikosteroide Zusammensetzungen reicht von etwa 0,1 bis etwa 20, vorzugsweise von etwa 0,25 bis etwa 15, besonders bevorzugt von etwa 0,5 bis etwa 10 und ebenso bevorzugt von etwa 0,5 bis etwa 5 Gewichtsprozent.

[0041] Werden die kortikosteroiden Zusammensetzungen hergestellt, können die Cosolventien zu dem geschmolzenen TPGS, zu dem TPGS-Wirkstoffkonzentrat oder zur wässrigen Phase zugefügt werden, in welcher das TPGS-Wirkstoffkonzentrat dispergiert werden wird. Mit dem Wirkstoff in einem gelösten Zustand können stabile verdünnte kortikosteroide Zusammensetzungen hergestellt werden. Falls die Cosolventien mit dem geschmolzenen TPGS vor der Zugabe des Wirkstoffs vermengt werden, kann anschließend die Temperatur dieses Konzentrats während des Auflösungsvorgangs gesenkt werden. Generell kann die Temperatur der TPGS-Cosolvenzmischung unterhalb etwa 50°C, vorzugsweise unterhalb etwa 45°C gehalten werden, um den Wirkstoff aufzulösen. In einigen Fällen, bei denen ein flüchtiges Cosolvenz wie Ethanol eingesetzt wird, ist keinerlei Erhitzen notwendig, um das Auflösen zu erreichen. Enthält zudem die konzentrierte Zusammensetzung ein Cosolvenz, ist es nicht notwendig die als das Verdünnungsmedium verwendete wässrige Phase zu heizen, um die verdünnte kortikosteroide Zusammensetzung herzustellen.

[0042] Alternativ kann der Wirkstoff zuerst in dem Cosolvenz oder dem Gemisch aus Cosolventien bei 20–50°C gelöst werden und anschließend wird diese Lösung mit dem geschmolzenen TPGS vermischt, um die konzentrierte kortikosteroide Zusammensetzung herzustellen.

[0043] Andere bevorzugte high-HLB Tenside, die anstelle von oder im Gemisch mit ethoxylierten Derivaten von Vitamin E verwendet werden können, sind Polyethylenglycol Fettsäureester. Der Fettsäurerest weist vorzugsweise 8 bis etwa 18 Kohlenstoffatome auf. Ein bevorzugtes Polyethylenglycol fettsäurehaltiges high-HLB Tensid ist „Solutol HS-15“ das von BASF Feinchemikalien erhältlich ist. Solutol HS-15 ist eine Mischung von Polyethylenglycol-660-12-Hydroxystearat (70%) und Polyethylenglycol (30%). Es stellt bei Raumtemperatur eine weiße Paste dar, die bei etwa 30°C flüssig wird und ein HLB von etwa 15 aufweist. Wässrige Lösungen dieses Tensids, die ähnlich zu TPGS sind, weisen einen neutralen Geschmack auf. Ähnliche bevorzugte Herstellungsverfahren und Eigenschaften im Bezug auf das Auflösen von Wirkstoffen, Verdünnungsverfahren und die Zugabe von Cosolventien treffen wie bei TPGS vorstehend beschrieben auf Solutol HS-15 zu.

[0044] Die kortikosteroiden Zusammensetzungen können andere high-HLB Tenside enthalten, wie ethoxyliertes, hydriertes Rizinusöl (Cremophor RH40 und RH60 von BASF erhältlich), Tyloxbapol, Sorbitester, wie die so genannte Tweenserie (von ICI Tenside) oder die Montanoxserien (von Seppic), usw. Die kortikosteroiden Zusammensetzungen enthalten bevorzugt entweder die ethoxylierten Derivate von Vitamin E oder die Polyethylenglycol Fettsäureester beide als Teil oder als Gesamtmenge des high-HLB oberflächenaktiven Bestandteils und generell wird sich die Summe dieser beiden Arten von Tensiden auf mindestens 50%, vorzugsweise mindestens 75% und besonders bevorzugt auf mindestens 90 Gewichtsprozent des high-HLB oberflächenaktiven Bestandteils belaufen.

[0045] Low-HLB Tenside mit einem HLB-Wert unterhalb etwa 8 können optional ebenfalls in der vorliegenden Erfindung eingesetzt werden. Beispiele für derartige Low-HLB Tenside umfassen Phospholipide, wie Phosphatidylethanolamin, Phosphatidylcholin und Phosphatidylinositol; und Mono- und Diglyceride mit mittleren Kettenlänge, zum Beispiel Mono- und Diglyceride von C₈ bis C₁₂ Fettsäuren und Mischungen hiervon. Die Low-HLB Tenside können generell mit einem Gehalt von etwa 0,1 bis etwa 3 Gewichtsprozent in der verdünnten Zusammensetzung verwendet werden.

[0046] Ein Öl kann ebenso optional in die Zusammensetzungen eingeführt werden. Beispiele für pharmazeutisch akzeptable Ölverbindungen beinhalten Triglyceride und Propylenglycol Diester von C₈ bis C₁₂ Fettsäuren, wie die von Abitec erhältliche Captexreihe. Öle können generell mit einem Gehalt von etwa 1 bis etwa 30 Gewichtsprozent der konzentrierten Zusammensetzungen und von etwa 0,1 bis etwa 3 Gewichtsprozent bei der verdünnten Zusammensetzung verwendet werden.

[0047] Es ist notwendig den Wirkstoff zu den high-HLB und low-HLB Tensiden und/oder Cosolventien und/oder die Ölkomponenten enthaltenden Zusammensetzungen hinzuzufügen, um die konzentrierte kortikosteroide Zusammensetzung vor der Verdünnung mit der wässrigen Phase herzustellen.

[0048] Es wird angenommen, dass die verdünnten kortikosteroiden Zusammensetzungen, welche high-HLB Tenside wie TPGS oder Solutol HS-15 zum Auflösen des Wirkstoffs verwenden, micellare Zusammensetzungen sind. Diese Annahme basiert auf der Tatsache, dass die kritische Micellenkonzentration für TPGS und Solutol HS-15 etwa 0,02 Gewichtsprozent bei 37°C ist, welche unterhalb ihrer Konzentration in den verdünnten kortikosteroiden Zusammensetzungen liegt. Ist eine Ölkomponente mit oder ohne einem low-HLB Tensid vorhanden, kann eine Öl-in-Wasser (o/w) Mikroemulsion von der verdünnten kortikosteroiden Zusammensetzung gebildet werden.

[0049] Die vorstehend genannten verdünnten Zusammensetzungen können in Form eines Aerosols in den Körper verabreicht werden. Zur Verabreichung an den Atmungstrakt, insbesondere die Lungen, wird ein Zerstäuber verwendet, um Tröpfchen mit geeigneter Größe herzustellen. Typischerweise ist die mittels eines Zerstäubers zur Inhalation hergestellte Partikelgröße der Tröpfchen im Bereich zwischen etwa 0,5 bis etwa 5 Mikrometer. Die Tröpfchen erreichen falls dies gewünscht ist, tiefere Regionen des Atmungstrakts, zum Beispiel die Alveolen und Endbronchien, mit einer bevorzugten Partikelgröße im Bereich zwischen etwa 0,5 und etwa 2,5 Micrometer. Falls es gewünscht ist, dass die Tröpfchen den oberen Atmungstrakt erreichen, ist der Bereich der bevorzugten Partikelgröße zwischen 2,5 Mikrometer und 5 Mikrometer. Der Zerstäuber arbeitet mit gerichteter komprimierter Luft zur Verflüssigung der Tröpfchen der verdünnten kortikosteroiden Zusammensetzung, dessen entstandenes Aerosol durch eine Düse und anschließend durch ein Drosselsystem geführt wird, welches größere Partikel entfernt.

[0050] Zur Behandlung einer Bronchialverengung, wird die verdünnte kortikosteroide Zusammensetzung wie vorstehend beschrieben hergestellt. Das Kortikosteroid für solch eine Behandlung ist bevorzugterweise entweder Beclomethason Dipropionat, Betamethason, Budesonid, Dexamethason, Flunisolid, Fluticasone Propionate, oder Triamcinolon Acetonid und wird in vorstehend ausführten Konzentrationen formuliert. Die tägliche Dosis des Kortikosteroids ist generell etwa 0,4 bis 2 mg in Abhängigkeit von dem Wirkstoff und der Erkrankung, in Übereinstimmung mit den sogenannten Physician's Desk Reference.

Beispiele

[0051] Zahlreiche Ausführungsbeispiele der vorliegenden Erfindung werden mittels der nachfolgenden Beispiele erläutert. Die Zusammensetzungen der Beispiele 1, 2, 3 und 5 sind zur Inhalation mittels Zerstäubung geeignet und die Zusammensetzung von Beispiel 4 ist zur nasalen Verabreichung geeignet.

Beispiel 1:

[0052] Das Glucokortikoid Beclomethason Dipropionat Monohydrat wurde in aufgeschmolzenem (50°C) TPGS mit Konzentrationen von 2,8 und 6,3 mg pro Gramm aufgelöst. Diese Konzentrate wurden während des gesamten Auflösungsprozesses bei 50°C gehalten, welcher etwa 15 Minuten dauerte. Die Konzentrate wurden so lange sie in dieser geschmolzenen Form vorlagen, mit einer Vielzahl von Volumenverhältnissen von 1:10 bis 1:100 verdünnt mit einer Vielzahl wässriger Lösungen, wie heißes (80°C) deionisiertes Wasser, Kochsalzlösung, Maleatpuffer, Zitratpuffer, Phosphatpuffer und 5%ige Lösungen von Propylenglycol PEG 200 oder PEG 400 von jeder der vorstehenden Lösungen. Diese verdünnten Zusammensetzungen wurden solange gerührt bis jedes Gel, das sich gebildet haben könnte, sobald das TPGS-Konzentrat mit der wässrigen Phase in Kontakt kam, vollständig dispergiert war. Hierbei wurden transparente, physikalisch stabile, verdünnte kortikosteroide Zusammensetzungen ohne jegliche Ausfällungen erhalten, die etwa 28 bis 420 µg/ml Beclomethason Dipropionat enthielten. Die verdünnten kortikosteroiden Zusammensetzungen wurden sterilisiert mittels Durchleiten durch einen sterilen 0,22 Mikrometerfilter.

Beispiel 2:

[0053] Beclomethason Dipropionat Monohydrat (4,2 mg) wurden in 995,8 mg einer binären flüssigen Mischung aus TPGS und Ethanol (1:1 Gewichtsverhältnis) aufgelöst mittels kurzem Mischen bei Raumtemperatur, um eine konzentrierte kortikosteroide Zusammensetzung herzustellen. Das Konzentrat wurde 1:100 Volumenteile in Lösungen von 5 Gewichtsprozent PEG 400 in entweder deionisiertem Wasser, Kochsalz oder 20 mM Maleat-, Zitrat- oder Phosphatpuffer verdünnt mittels Mischen bei Raumtemperatur über mehrere Minuten. Die entstehenden optisch transparenten, verdünnten kortikosteroiden Zusammensetzungen enthielten etwa 42 µg Beclomethason Dipropionat pro ml. Die verdünnten kortikosteroiden Zusammensetzungen wurden mittels Durchleiten durch einen sterilen 0,22 Mikrometerfilter sterilisiert.

[0054] Dieselbe konzentrierte kortikosteroide Zusammensetzung wurde ebenso 1:50 Volumenteile in den vorstehend genannten wässrigen Phasen verdünnt und ergab abschließende Formulierungen, die etwa 84 µg Beclomethason Dipropionat pro ml enthalten. Diese verdünnten Formulierungen waren physikalisch und chemisch stabil für über ein Jahr bei 5°C, 25°C/60% RH (relative Luftfeuchtigkeit) und 40°C/75% RH.

Beispiel 3:

[0055] Einige Kortikosteroide-Beclomethason Dipropionat, Budesonid und Triamcinolon Acetonid – wurden in binären Mischungen aus TPGS und einem Cosolvenz gelöst, welches aus der Gruppe von Ethanol, Propylene

glycol, PEG 200 und PEG 400 ausgewählt wurde. Das Gewichtsverhältnis von TPGS zum Cosolvenz war 1:1 und die entstandenen Wirkstoffkonzentrationen lagen zwischen 1,4 und 4,0 mg/Gramm. Es war notwendig, TPGS-Propylenglycol und die TPGS/PEG-Mischungen auf näherungsweise 45°C für einige Minuten aufzuheizen, um die Wirkstoffe aufzulösen, wobei das Auflösen in der TPGS-Ethanol-Mischung bei Raumtemperatur erreicht werden konnte. Die Konzentrate wurden 1:50 Volumenteile in einer wässrigen Phase (5 Gewichtsprozent PEG 400 in deionisiertem Wasser) verdünnt, wobei klare Lösungen entstanden, die von 28 µg bis 80 µg pro ml enthalten. Die verdünnten kortikosteroiden Zusammensetzungen wurden mittels Durchführen durch einen sterilen 0,22 Mikrometerfilter sterilisiert.

Beispiel 4:

[0056] Die Zusammensetzung dieses Beispiels ist geeignet für nasale Verabreichung. Beclomethason Dipropionat Monohydrat (2,8 mg) wurde in 997,2 mg einer 2:1 w/w Mischung aus PEG 200 und TPGS aufgelöst und anschließend mit deionisiertem Wasser (1:6,65 Volumenteile) verdünnt. Die abschließende transparente Lösung enthielt 420 µg Beclomethason Dipropionat pro ml Lösung. Die Zusammensetzung der Formulierung ist unten angegeben. Die Tonizität kann auf etwa 300 mOsm/kg mittels Zugabe von Glucose oder Natriumchlorid eingestellt werden.

Komponente	Gewichtsprozent	Gewicht/Volumenprozent
	Konzentratmischung	Nach 1:6,65 Verdünnung
TPGS	33,24	5
PEG 200	66,48	10
Beclomethason Dipropionat	0,28	0,042
Deionisiertes Wasser	./.	(q.s.) vollständig löslich

[0057] Die verdünnten kortikosteroiden Zusammensetzungen wurden mittels Durchführen durch eine sterilen 0,22 Mikrometerfilter sterilisiert.

Beispiel 5:

[0058] Um Stabilitätsprofile einiger in dieser Erfindung beschriebener kortikosteroider Zusammensetzungen zu erhalten, wurden vier Formulierungen mit den in folgender Tabelle eingegebenen Gewichtsanteilen zubereitet.

Komponente	Formul. 1	Formul. 2	Formul. 3	Formul. 4
Beclomethason Dipropionat	42 µg/g	42 µg/g	42 µg/g	42 µg/g
TPGS	1%	1%	0,5%	0,5%
Polyethylenglycol 400	1%	5%	5%
Ethylalkohol (190 Rein)	0,5%	0,5%
Deionisiertes Wasser	(q.s.) v.l.	(q.s.) v.l.	(q.s.) v.l.
0,9% NaCl-Lösung	(q.s.) v.l.

[0059] Formulierungen wurden in Glasfläschchen und in blasgeformten Polyethylenampullen für die Dauer

der Untersuchung aufbewahrt. Verschiedene Tests wurden verwendet, um die physikalische und chemische Stabilität der oben angegebenen kortikosteroiden Zusammensetzungen zu bewerten.

[0060] Größe und Verteilung der dispergierten Materialtröpfchen in der wässrigen Lösung der vorstehenden Zusammensetzungen wurden mit Hilfe einer quasi elastischen Lichtbrechungstechnik bestimmt. Die experimentale Ausstattung bestand aus einem BI-200SM Goniometer und einem BI9000AT Digital Correlator von Brookhaven Instrument Corporation, und zur Detektion aus einer Thorn EMI Elektronröhre, die mittels einer 2000 V liefernden Hochspannungsspannungsquelle von Bertan Associates versorgt ist. Ein Helium-Neonlaser von Spectra Physics mit einer Wellenlänge von 632,8 nm war die Lichtquelle. Die Tröpfchengröße der dispergierten Phase bei allen Formulierungen vor Zerstäubung war etwa 10 nm und blieb für die Dauer der Untersuchung konstant.

[0061] Der MMAD und die entsprechende geometrische Standardabweichung (GSD) der zerstäubten kortikosteroiden Zusammensetzungen wurden zum Zeitpunkt 0 der Untersuchung bestimmt. Kochsalzlösung wurde als eine Referenz verwendet. Die Experimente wurden mit Hilfe eines Systems durchgeführt, das einen so genannten Proneb-Kompressor und einen Pari LC Plus wiederverwendbaren Zerstäuber (Pari Respiratory Equipment, Inc., Richmond, VA) ausgestattet mit einem angepassten Mundstück umfasst, welcher in Reihe mit einem sogenannten Andersen Cascade Impactor (Andersen Airsample Inc., Atlanta, GA) verbunden ist. Eine Vakuumpumpe wurde mit dem Auslaß des Kaskadenimpaktors verbunden, und zwischen ihnen eine Luftflussteuerung angeordnet, welche einen Fluss von etwa 28,3 L/min anzeigen. Ein Kaskadenimpaktor ist ein mechanisches Modell einer menschlichen Lunge mit sieben Abschnitten und einem Filter vor dem Auslaß, welche zunehmende Penetrationstiefen repräsentieren. Die Menge an auf jeder Platte abgeschiedenen Arzneimittelträgern wurde mittels der Zunahme des Plattentrockengewichts bestimmt. Ähnliche Ergebnisse wurden bei Bestimmung des MMAD aus der Wirkstoffmasse von jeder Platte erhalten. Dies zeigte, dass der Wirkstoff in ähnlicher Weise wie der Arzneimittelträger voranschreitet.

Formulierung	MMAD (μm)	% GSD
1	2,939	2,81
2	2,294	2,46
3	2,795	2,48
4	2,165	2,42
Kochsalzlösung	2,216	2,16

[0062] Eine Analyse der kortikosteroiden Inhaltstoffe und der Abbauprodukte in den vorgenannten Zusammensetzungen wurde mittels HPLC durchgeführt. Ein Shimadzu LC 10A wurde mit einer Supelcosil LC-318 Säule und einem UV/VIS Detektor verwendet, welcher Absorption bei einer Wellenlänge von 254 nm überwacht. Das isokratische Verfahren verwendete für 15 Minuten 60% Acetonitril in deionisiertem Wasser bei einer Flussrate von etwa 1,5 mL/min. Visuelle Untersuchungen der kortikosteroiden Zusammensetzungen unter gekreuzt polarisierenden durchsichtigen Filmen und mit blankem Auge wurden auf Wochenbasis gemacht. Diese Untersuchungen wurden angestellt, um über die Zeit zu beobachten, ob irgendeine Phasentrennung, Wirkstofffällung, Trübung oder Farbänderung auftrat. Die Ergebnisse der Stabilitätsuntersuchung bei 40°C/75% relativer Luftfeuchtigkeit nach zwölf Wochen sind nachstehend gezeigt. Aus diesen Daten kann geschlossen werden, dass die getesteten Formulierungen physikalisch stabil sind, was bedeutet, dass keinerlei Phasentrennung oder Ausfällung des Wirkstoffs unter beanspruchenden Bedingungen auftrat. Keinerlei Abbau des Kortikosteroide wurde beobachtet. Ähnliche Ergebnisse wurden mit Proben erhalten, die bei 5°C und 25°C aufbewahrt wurden.

Formu- lierung	Wirkstoffinhalt, $t = 0, \mu\text{g/mL}$	Wirkstoffinhalt, $t = 12 \text{ wo } \mu\text{g/mL} (%)$ Glasfläschchen	LDPE Ampullen
1	43,09	45,08 (104,6)	45,49 (105,6)
2	42,55	43,80 (102,9)	44,32 (104,2)
3	41,96	42,91 (102,3)	43,06 (102,6)
4	41,31	41,55 (100,6)	41,26 (99,9)

[0063] Beispiele 6 bis 8 beschreiben zusätzliche zur Inhalation geeignete Zusammensetzungen.

Beispiel 6:

[0064] Diese Formulierungen Budesonid-haltiger Zusammensetzungen sind geeignete inhalierbare Zulieferungszusammensetzungen:

Komponente	Formulierung 1	Formulierung 2
Budesonid	100 $\mu\text{g/g}$	100 $\mu\text{g/g}$
TPGS	1%	1%
Propylenglycol	1,72%
Polyethylenglycol 400	1%
Natriumchlorid	0,65%
Zitratpuffer	97,27%	97,34%

[0065] Formulierung 1 wurde wie folgt hergestellt: Eine Mischung aus geschmolzenem TPGS und Propylenglycol in einem Gewichtsverhältnis von 1:1,72 wurde zuerst bei 45 bis 50°C hergestellt, anschließend wurde das erhaltene flüssige Konzentrat auf Raumtemperatur abgekühlt. Dann wurde Budesonid hinzugefügt und bei Raumtemperatur aufgelöst. Das Konzentrat wurde bei Raumtemperatur in 20 mM Citratpuffer bei pH-Werten von 3,5, 4,0 und 4,5 verdünnt.

[0066] Formulierung 2 wurde ähnlich zu Formulierung 1 mit einer Mischung aus geschmolzenem TPGS und PEG 400 mit einem Gewichtsverhältnis von 1:1 hergestellt. Das Budesonid wurde mittels Röhren bei 35 bis 40°C aufgelöst. Die Mischung wurde zum Senken der Viskosität leicht erwärmt. Alternativ wird Budesonid bei Raumtemperatur mit Hilfe einer geeigneten mechanischen Mischeinrichtung aufgelöst. Das erhaltene Konzentrat wird anschließend bei Raumtemperatur in Lösungen von 20 mM Citratpuffer mit den vorstehend genannten pH-Werten verdünnt, welches Natriumchlorid zur Einstellung der Tonizität enthält.

[0067] Nach Verdünnung wurden alle Proben mittels Filtrierung durch einen 0,2 μm Milliporsterilfilter sterilisiert und in sterile Niederdichte-Polyethylen-Plastikfläschchen eingebracht. Diese Formulierungen wurden in feuchtigkeits- und temperaturgesteuerten Kammern bei 5°C, 25°C/60% RH und 40°C/75% RH (wobei RH die relative Luftfeuchtigkeit ist) aufbewahrt. Die prozentuale Wiedergewinnung nach 13,5 Wochen ab Zeitpunkt 0 ist für jede Formulierung unter Lagerbedingungen in der folgenden Tabelle dargestellt:

pH	Formulierung 1	Formulierung 1	Formulierung 1
	5 °C	25 °C	40 °C
3,5	100,2	98,7	95,2
4,0	98,9	98,5	ND
4,5	99,8	100,0	ND

pH	Formulierung 2	Formulierung 2	Formulierung 2
	5 °C	25 °C	40 °C
3,5	101,0	100,1	95,2
4,0	99,1	100,0	94,8
4,5	99,7	99,0	ND

[0068] ND bezeichnet „nicht bestimmt“ sobald diese unterhalb 95% waren.

Beispiel 7:

[0069] In abschließenden Konzentrationen 0,5 mg/ml Budesonid enthaltende Budesonid-Zusammensetzungen wurden hergestellt und mit Zitratpuffer, wie in Beispiel 6 beschrieben, verdünnt. Die Formulierungen waren:

Komponente	Formulierung 1	Formulierung 2
Budesonid	500 µg/g	500 µg/g
TPGS	3%	3%
Propylenglycol	1,5%
Polyethylenglycol 400	3%
Phenyl-Ethylalkohol	0,25%	0,25%
Benzalkoniumchlorid	0,02%	0,02%
Natriumchlorid	0,35%
Citratpuffer	95,18%	93,33%

[0070] Das Potenzial der Formulierung 1 zum Zuführen therapeutischer Dosen von Budesonid mittels Inhalation wurde in den folgenden Untersuchungen demonstriert. Die MMADs, GSDs und einatmenbaren Fraktionen der Formulierungen wurden durch Zerstäuben für jeweils 15 Minuten mittels eines Pari ProNeb Kompressorzerstäubers und Mitreißen des zerstäubten Nebels durch einen Andersen Kaskade Impaktor (Andersen Air Samplers, Inc., Atlanta, GA), wie in Beispiel 5 beschrieben, bestimmt. Die einatmenbare Fraktion ist das Verhältnis des Wirkstoffs, angegeben in Prozent, der in Stufe 2 oder tiefer in dem Kaskadimpaktor abgeschieden ist im Verhältnis zu der in die Einrichtung eintretenden Gesamtmenge und stellt eine Abschätzung der Wirkstofffraktion dar, welche auch tiefere Bereiche der Lungen erreicht.

	Formulierung 1 (Budesonid 500 µg/g - 3% TPGS)	Formulierung 2 aus Bsp. 6 (Budesonid 100 µg/g - 1% TPGS)
MMAD (µm)	2,15	2,26
GSD	2,75	2,76
Einatmenbare Fraktion (%)	63,3	61,8

[0071] Sowohl die MMAD Daten als auch die Daten der einatmenbaren Fraktion bestätigen die Nützlichkeit dieser Formulierungen zum Zuführen von Budesonid in die Lunge im Wege der Inhalation. Diese Formulierungen können auch zum nasalen Zuführen mit Hilfe einer Sprayeinrichtung, bevorzugterweise mit den Konservierungsmitteln, verwendet werden.

Beispiel 8:

[0072] Die in den Beispielen 6 und 7 beschriebenen Formulierungen wurden auch mit Hilfe niedrigerer Pufferkonzentrationen von 10 mM, 5 mM und 1 mM mit ähnlichen Stabilitätsergebnissen hergestellt. Die Verwendung von Pufferkonzentrationen von 0,1 mM oder weniger weist bei erhöhten Temperaturen (40°C) einen nachteiligen Effekt auf die Budesonidstabilität auf.

Beispiel 9:

[0073] Eine Fluticason-17-Propionat enthaltende Zusammensetzung wurde mit Hilfe eines 0,01 M Citratpuffers, pH 5,0, als eine wässrige Phase hergestellt. Fluticason-17-Propionat (27,5 mg) wurde in 9,9725 g einer 2:1 w/w Mischung aus TPGS und Polyoxyethylenglycol 400 bei 60° durch Rühren für 1 Stunde aufgelöst. Das heiße Konzentrat wurde mit 0,01 M Citratpuffer, pH 5, verdünnt (1:25 Gewichtsteile), welcher 1,6% Propylenglycol zur Einstellung der Tonizität enthält, mittels Mischen für 20 Minuten bei 60°C. Die abschließende transparente Lösung wurde mittels Durchführen durch einen 0,2 Mikrosterilfilter sterilisiert und in sterile Plastik-Niederdichte Polyethylenfläschchen gefüllt. Die Zusammensetzung der Formulierung ist in folgender Tabelle angegeben.

Komponente	Gewichtsprozent Konzentrat-mischung	Gewicht zu Gewichtsprozent nach 1:25 Verdünnung
TPGS	66,487	2,6595
Polyethylenglycol 400	33,238	1,3295
Fluticason-17-Propionat	0,275	0,011
Propylenglycol	1,536
0,01 M Citratpuffer, pH 5	94,464

[0074] Diese Zusammensetzung ist geeignet zum Zuführen von Fluticason-17-Propionat durch orale Inhalation mit Hilfe eines Zerstäubers.

Beispiel 10:

[0075] Die folgende fluticasonhaltige Zusammensetzung ist geeignet zur nasalen Verabreichung und enthält Benzalkoniumchlorid. und Dinatriumedetat als Konservierungsmittel und Natriumchlorid zur Einstellung der Osmolalität.

[0076] Eine Menge von 0,4 g Fluticason-17-Propionat wurde zu 79,6 g geschmolzenem TPGS hinzugefügt

und bis zur Homogenität (ungefähr 1 Stunde) bei 60°C gerührt. Das Konzentrat wurde mit einer wässrigen Phase verdünnt (1:10 Gewichtsteile), welche 0,01 M Citratpuffer, Natriumchlorid, Benzalkoniumchlorid und Dinatriumedetat enthält. Die Mischung wurde für 20 Minuten (bis zur Homogenität) bei 60°C gerührt. Die Zusammensetzung der Formulierung ist in folgender Tabelle angegeben.

Komponente	Gewichtsprozent Konzentrat- mischung	Gewicht zu Ge- wichtsprozent nach 1:10 Ver- dünnung
TPGS	99,5	9,950
Fluticason-17-Propionat	0,5	0,050
Natriumchlorid	-	0,612
Benzalkoniumchlorid	-	0,020
Dinatriumedetat	-	0,050
0,01 M Citratpuffer, pH 5	-	89,318

Beispiel 11:

[0077] Dieses Beispiel enthält zwei kortikosteriode Zusammensetzungen, die nach Verdünnung des Konzentrats mit einer wässrigen Phase Öl-in-Wasser Mikroemulsionen bilden.

[0078] Fluticason-17-Propionat (38,5 mg) wurde in 9,9615 g einer Mischung von TPGS-Captex 300 (9:1 Gewichtsteile) mittels Röhren für 1 Stunde bei 60°C aufgelöst. Das Konzentrat wurde mit 0,01 M Citratpuffer mittels Röhren für 10 Minuten bei 60°C verdünnt (1:35 Gewichtsteile), welcher 1,8% Propylenglycol zum Einstellen der Osmolalität enthält. Die Zusammensetzung der abschließenden transparenten Formulierung ist in folgender Tabelle angegeben.

Komponente	Gewichtsprozent Konzentrat- mischung	Gewicht zu Ge- wichtsprozent nach 1:35 Ver- dünnung
TPGS	89,6535	2,5623
Captex 300	9,9615	0,2847
Fluticason-17-Propionat	0,385	0,011
Propylenglycol	-	1,7486
0,01 M Citratpuffer, pH 5	-	95,3934

[0079] Captex 300 ist eine Mischung von Triglyceriden von Fettsäure mittlerer Kettenlänge. Diese Zusammensetzung ist geeignet zum inhalierteren oralen Zuführen von Fluticason-17-Propionat mit Hilfe eines Zerstübers.

Beispiel 12:

[0080] Diese Öl-in-Wasser Mikroemulsion bildende Zusammensetzung enthält eine Konzentration an Budesonid, die zur nasalen Verabreichung geeignet ist. Die folgende Mischung wurde hergestellt und als eine nicht wässrige Phase verwendet:

	Prozentualer Gewichtsanteil
TPGS	89,1
Captex 300	0,9
Capmul MCM	10

[0081] In der vorstehenden nicht wässrigen Phase (1,984 g) wurde Budesonid (0,016 g) mittels Röhren bei 55°C für 20 Minuten aufgelöst. Das hergestellte Konzentrat wurde anschließend verdünnt (1:16) mit 0,02 M Citratpuffer, pH 5, welcher Natriumchlorid und Benzalkoniumchlorid enthält. Eine optisch transparente Öl-in-Wasser Mikroemulsion wurde gebildet. Die Zusammensetzung der Formulierung ist in folgender Tabelle angegeben. Capmul MCM ist eine Mischung von Mono- und Diglyceriden von Fettsäuren mittlerer Kettenlänge.

Komponente	Gewichtsprozent Konzentrat-mischung	Gewicht zu Gewichtsprozent nach 1:16 Verdünnung
TPGS	88,3872	5,5242
Captex 300	9,9200	0,6200
Capmul MCM	0,8928	0,0558
Budesonid	0,8000	0,0500
Natriumchlorid	-	0,6500
Benzalkoniumchlorid	-	0,0200
0,02 M Citratpuffer, pH 5	-	93,0800

Patentansprüche

1. Zusammensetzung geeignet für die Verabreichung einer therapeutischen Dosis eines Kortikosteroids für den Atmungstrakt im wesentlichen bestehend aus:
 - (a) von 5 µg/ml bis 5 mg/ml eines Kortikosteroids in gelöster Form
 - (b) von 0,1 bis 20 Gewichtsprozent einer high-HLB oberflächenaktiven Komponente, worin der HLB der oberflächenaktiven Komponente, welcher in den high-HLB oberflächenaktiven Komponenten vorhanden ist, größer als 10 ist und worin der high-HLB oberflächenaktive Bestandteil wenigstens 50 Gewichtsprozent eines ethoxylierten Derivates von Vitamin E enthält, und
 - (c) wenigstens 70 Gewichtsprozent in einer wässrigen Phase sind.
2. Zusammensetzung gemäß Anspruch 1, worin das Kortikosteroid Beclomethason, Dipropionat, Budesonid, Triamcinolon Acetonid, Fluticasone Propionate oder Flunisolide enthält.
3. Zusammensetzung gemäß Anspruch 1 oder 2, worin der high-HLB oberflächenaktive Bestandteil wenigstens 50 Gewichtsprozent Tocopheryl Polyethylene Glycol 1000 Succinat enthält.
4. Zusammensetzung nach Anspruch 3, worin der high-HLB oberflächenaktive Bestandteil wenigstens 75 Gewichtsprozent Tocopheryl Polyethylene Glycol 1000 Succinat enthält.
5. Zusammensetzung nach Anspruch 4, worin der high-HLB oberflächenaktive Bestandteil wenigstens 90 Gewichtsprozent Tocopheryl Polyethylene Glycol 1000 Succinat enthält.
6. Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche, worin der high-HLB oberflächenaktive Bestandteil wenigstens 75 Gewichtsprozent eines ethoxylierten Derivates von Vitamin E enthält.

7. Zusammensetzung nach Anspruch 6, worin der high-HLB oberflächenaktive Bestandteil wenigstens 90 Gewichtsprozent eines ethoxylierten Derivates von Vitamin E enthält.

8. Zusammensetzung nach jedem vorangehenden Anspruch, weiterhin enthaltend von 0.1 bis 20 Gewichtsprozent einer pharmazeutisch akzeptablen Co-Lösung, welche Propylene Glycol, Polyethylene Glycol, welches ein molekulares Gewicht von 200 and 4000 aufweist, Glycerol, Ethoxydiglycol, Glycofurool oder Ethanol beinhaltet oder eine Kombination daraus.

9. Zusammensetzung nach jedem vorangehenden Anspruch, darüber hinaus enthaltend von 0.1 bis 3 Gewichtsprozent eines niedrigen HLB oberflächenaktiven Bestandteils, welcher einen HLB unterhalb von ungefähr 8 hat.

10. Zusammensetzung nach jedem vorangehenden Anspruch, darüber hinaus enthaltend von 0.1 bis 3 Gewichtsprozent eines Öls.

11. Verfahren zur Herstellung einer abgeschwächten Kortikosteroid-Zusammensetzung, die Kortikosteroid in einer gelösten Form enthält, bestehend aus:

(a) Auflösung einer kortikosteroiden Verbindung in einen geschmolzenen pharmazeutisch akzeptablen high-HLB oberflächenaktiven Bestandteil, worin der HLB der oberflächenaktiven Bestandteile, welcher in dem high-HLB oberflächenaktiven Bestandteil vorhanden ist, größer ist als 10 und worin der high-HLB oberflächenaktive Bestandteil wenigstens 50 Gewichtsprozent eines ethoxylierten Derivates von Vitamin E enthält;
(b) anschließender Mischung der geschmolzenen high-HLB oberflächenaktiven Bestandteile, welche die aufgelösten Kortikosteroide in wässriger Phase enthalten, worin die wässrige Phase gegenwärtig in einer Menge von wenigstens 70 Gewichtsprozent ist und die high-HLB oberflächenaktiven Bestandteile gegenwärtig in einer Menge von 0.1 bis 20 Gewichtsprozent einer verdünnten kortikosteroiden Zusammensetzung sind.

12. Ein Verfahren nach Anspruch 11, worin das ethoxylierte Derivat von Vitamin E wenigstens 75 Gewichtsprozent eines high-HLB oberflächenaktiven Bestandteils enthält.

13. Ein Verfahren nach Anspruch 11, worin der high HLB oberflächenaktive Bestandteil wenigstens 75 Gewichtsprozent Tocopheryl Polyethylene Glycol 1000 Succinat enthält.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen