



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 692 33 519 T2** 2006.04.27

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 275 375 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **692 33 519.6**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **02 077 251.3**

(96) Europäischer Anmeldetag: **04.12.1992**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **15.01.2003**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **01.06.2005**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **27.04.2006**

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: **A61K 9/00** (2006.01)

**A61K 9/12** (2006.01)

**A61K 31/135** (2006.01)

**A61K 31/56** (2006.01)

**A61P 11/00** (2006.01)

(30) Unionspriorität:

**9126378**      **12.12.1991**      **GB**

**9126405**      **12.12.1991**      **GB**

**9202522**      **06.02.1992**      **GB**

(73) Patentinhaber:

**Glaxo Group Ltd., Greenford, Middlesex, GB**

(74) Vertreter:

**HOFFMANN & EITLE, 81925 München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

**Marriot, Ann, Rachel, San Diego, US; Taylor,  
James, Anthony, Hertfordshire, GB; Wyatt,  
Andrew, David, Hertfordshire, GB**

(54) Bezeichnung: **Verfahren zur Herstellung von Aerosolzusammensetzungen**

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]** Diese Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Aerosolformulierungen zur Verwendung zur Verabreichung von Medikamenten durch Inhalation.

**[0002]** Die Verwendung von Aerosolen zur Verabreichung von Medikamenten ist seit mehreren Jahrzehnten bekannt. Solche Aerosole umfassen allgemein das Medikament, ein oder mehrere Chlorfluorkohlenstoff-Treibmittel und entweder ein Tensid oder ein Lösungsmittel, wie Ethanol. Die am üblichsten verwendeten Aerosoltreibmittel für Medikamente sind Treibmittel 11 ( $\text{CCl}_3\text{F}$ ) und/oder Treibmittel 114 ( $\text{CF}_2\text{ClCF}_2\text{Cl}$ ) mit Treibmittel 12 ( $\text{CCl}_2\text{F}_2$ ). Jedoch wird jetzt angenommen, daß diese Treibmittel den Abbau von Ozon in der Stratosphäre hervorrufen, und es besteht deshalb ein Bedarf an der Bereitstellung von Aerosolformulierung für Medikamente, die sogenannte "ozonfreundliche" Treibmittel einsetzen.

**[0003]** Eine Klasse von Treibmitteln, von denen angenommen wird, daß sie minimale ozonabbauende Wirkungen im Vergleich mit herkömmlichen Chlorfluorkohlenstoffen haben, umfassen Fluorkohlenstoffe und wasserstoffhaltige Chlorfluorkohlenstoffe, und eine Anzahl medizinischer Aerosolformulierungen, die solche Treibmittelsysteme verwenden, werden zum Beispiel in EP 0372777, WO 91/04011, WO 91/11173, WO 91/11495 und WO 91/14422 offenbart. Diese Anmeldungen betreffen alle die Herstellung von Druckaerosolen zur Verabreichung von Medikamenten und versuchen die mit der Verwendung der neuen Klasse von Treibmitteln verbundenen Probleme auszuräumen, insbesondere die mit den hergestellten pharmazeutischen Formulierungen verbundenen Stabilitätsprobleme. Die Anmeldungen schlagen alle die Zugabe eines oder mehrerer Hilfsstoffe, wie Alkohole, Alkane, Dimethylether, Tenside (einschließlich fluorierter und nicht-fluorierter Tenside, Carbonsäuren, Polyethoxylate etc.) und sogar herkömmlicher Chlorfluorkohlenstoff-Treibmittel in kleinen Mengen, die zur Minimierung der potentiellen Ozonschädigung gedacht sind, vor.

**[0004]** So erfordert zum Beispiel EP 0372777 die Verwendung von 1,1,1,2-Tetrafluorethan in Kombination mit sowohl einem Hilfslösungsmittel mit größerer Polarität als 1,1,1,2-Tetrafluorethan (z.B. ein Alkohol oder ein niederes Alkan) als auch mit einem Tensid, um eine stabile Formulierung eines Medikamentenpulvers zu erreichen. Insbesondere wird in der Beschreibung auf Seite 3, Zeile 7 festgestellt, daß "gefunden wurde, daß die Verwendung von Treibmittel 134a (1,1,1,2-Tetrafluorethan) und Wirkstoff als binäre Mischung oder in Kombination mit einem herkömmlichen Tensid, wie Sorbitantriöleat, keine Formulierungen mit geeigneten Eigenschaften zur Verwendung mit Druckinhalatoren liefert". Tenside wer-

den allgemein von den Fachleuten als wesentliche Komponenten von Aerosolformulierungen anerkannt, die nicht nur zur Reduzierung von Aggregation des Medikaments erforderlich sind, sondern ebenfalls zur Schmierung des eingesetzten Ventils, wodurch eine gleichbleibende Reproduzierbarkeit der Ventilauslösung und Genauigkeit der abgegebenen Dosis sichergestellt wird. Während WO 91/11173, WO 91/11495 und WO 91/14422 Formulierungen betreffen, die eine Mischung aus Wirkstoff und Tensid umfassen, offenbart WO 91/04011 medizinische Aerosolformulierungen, in denen die teilchenförmigen Medikamente mit Tensid vorüberzogen sind, vor der Dispersion in 1,1,1,2-Tetrafluorethan.

**[0005]** WO 92/08447 offenbart Formulierungen, die einen Wirkstoff umfassen, der mit einem Tensid und einem Fluorkohlenwasserstoff-Treibmittel oberflächenbeschichtet ist. WO 91/11496 offenbart die Verwendung von HFA227 als alternatives Treibmittel, gegebenenfalls im Gemisch mit einem anderen Treibmittelgas. US 3 320 125 offenbart CFC-haltige pharmazeutische Aerosolformulierungen, in denen die Verwendung von Sorbitantriöleat durch Verwendung von Treibmittel 11 in einer Konzentration von 5–50% vermieden wird.

**[0006]** Wir haben jetzt überraschend festgestellt, daß es entgegen diesen Lehren tatsächlich möglich ist, zufriedenstellende Dispersionen bestimmter Medikamente in Fluorkohlenstoff- oder wasserstoffhaltigen Chlorfluorkohlenstoff-Treibmitteln, wie 1,1,1,2-Tetrafluorethan, ohne Zurückgreifen auf die Verwendung eines Tensids oder Hilfslösungsmittels in der Zusammensetzung oder die Notwendigkeit zur Vorbehandlung des Medikaments vor der Dispersion im Treibmittel zu erhalten.

**[0007]** Es wird somit in einem Aspekt der Erfindung ein Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Aerosolformulierung zur Verwendung in der Behandlung von Asthma durch Inhalation bereitgestellt, dadurch gekennzeichnet, daß sie im wesentlichen aus teilchenförmigem Salbutamolsulfat als Medikament und 1,1,1,2-Tetrafluorethan als Treibmittel besteht und daß die Formulierung frei von Tensid ist, worin das Medikament in einer Menge von 0,01 bis 1% G/G relativ zum Gesamtgewicht der Formulierung vorhanden ist, wobei das Verfahren, das Dispergieren des Medikaments im Treibmittel umfaßt. Mit "frei von Tensid" sind Formulierungen gemeint, die keine signifikanten Mengen von Tensid enthalten, z.B. weniger als 0,0001 Gew.-% des Medikaments.

**[0008]** Es wird ebenfalls ein Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Aerosolformulierung zur Verwendung in der Behandlung von Asthma durch Inhalation bereitgestellt, dadurch gekennzeichnet, daß sie aus teilchenförmigem Salbutamolsulfat und 1,1,1,2-Tetrafluorethan besteht, worin das Salbu-

tamolsulfat in einer Menge von 0,01 bis 1% G/G relativ zum Gesamtgewicht der Formulierung vorhanden ist, wobei das Verfahren das Dispergieren des Salbutamolsulfats im 1,1,1,2-Tetrafluorethan umfaßt.

**[0009]** Die Teilchengröße des teilchenförmigen (z.B. mikronisierten) Medikaments sollte so sein, um die Inhalation des im wesentlichen gesamten Medikaments in die Lungen bei Verabreichung der Aerosolformulierung zu erlauben, und sie wird daher weniger als 100 µm betragen, wünschenswert weniger als 20 µm und bevorzugt im Bereich von 1–10 µm, z.B. 1–5 µm.

**[0010]** Das Treibmittel zur Verwendung in der Erfindung ist 1,1,1,2-Tetrafluorethan, das einen ausreichenden Dampfdruck hat, um es wirksam als Treibmittel zu machen.

**[0011]** Es ist wünschenswert, daß die gemäß einem Verfahren der Erfindung hergestellten Formulierungen keine Komponenten enthalten, die den Abbau von Ozon in der Stratosphäre hervorrufen können. Insbesondere ist es wünschenswert, daß die Formulierungen im wesentlichen frei von Chlorfluorkohlenstoffen sind, wie  $\text{CCl}_3\text{F}$ ,  $\text{CCl}_2\text{F}_2$  und  $\text{CF}_3\text{CCl}_3$ .

**[0012]** Ferner sind Formulierungen bevorzugt, die im wesentlichen frei von flüchtigen Hilfsstoffen sind, wie ein gesättigter Kohlenwasserstoff, z.B. Propan, n-Butan, Isobutan, Pentan und Isopentan, oder ein Dialkylether, z.B. Dimethylether.

**[0013]** Die gemäß einem Verfahren der Erfindung hergestellten Formulierungen können durch Dispergieren des Medikaments im Treibmittel in einem geeigneten Behälter, zum Beispiel mit Hilfe von Ultraschallbehandlung, hergestellt werden. Das Verfahren wird wünschenswert unter wasserfreien Bedingungen durchgeführt, um etwaige nachteilige Wirkungen von Feuchtigkeit auf die Suspensionsstabilität zu verhindern.

**[0014]** Die gemäß einem Verfahren der Erfindung hergestellten Formulierungen bilden schwach flokkulierte Suspensionen beim Stehen, aber überraschend wurde festgestellt, daß diese Suspensionen durch mildes Bewegen leicht redispergiert werden, um Suspensionen mit ausgezeichneten Abgabeeigenschaften bereitzustellen, die geeignet zur Verwendung in Druckinhalatoren selbst nach längerer Lagerung sind. Die Vermeidung der Verwendung von Formulierungsexzipienten, zum Beispiel Tensiden, Hilfslösungsmitteln, etc. in den erfindungsgemäß hergestellten Aerosolformulierungen ist ebenfalls vorteilhaft, da die Formulierungen im wesentlichen geschmacks- und geruchsfrei, weniger reizend und weniger toxisch als herkömmliche Formulierungen sein können.

**[0015]** Die chemische und physikalische Stabilität und die pharmazeutische Akzeptanz der gemäß einem Verfahren der Erfindung hergestellten Aerosolformulierungen können durch Techniken bestimmt werden, die den Fachleuten allgemein bekannt sind. So kann zum Beispiel die chemische Stabilität der Komponenten durch HPLC-Test bestimmt werden, zum Beispiel nach längerer Lagerung des Produkts. Physikalische Stabilitätsdaten können aus anderen herkömmlichen Analysentechniken gewonnen werden, wie z.B. durch Dichtheitsprüfung, durch Ventilabgabetest (durchschnittliche Sprühstoßmassen pro Auslösung), durch Dosisreproduzierbarkeitstest (aktiver Bestandteil pro Auslösung) und Sprühverteilungsanalyse.

**[0016]** Die Teilchengrößenverteilung der gemäß einem Verfahren der Erfindung hergestellten Aerosolformulierungen ist besonders beeindruckend und kann durch herkömmliche Techniken gemessen werden, zum Beispiel durch "Cascade Impaction" ("Kaskadeneinschlag") oder durch das analytische "Twin Impinger"-Verfahren. Wie hier verwendet, bezeichnet ein Verweis auf den "Twin Impinger"-Test die "Determination of the deposition of the emitted dose in pressurised inhalations using apparatus A" (Bestimmung der Abscheidung der abgegebenen Dosis in Druckinhalationen unter Verwendung von Vorrichtung A) wie im Britischen Arzneibuch 1988 definiert, Seiten A204–207, Anhang XVII C. Solche Techniken ermöglichen die Berechnung der "atembaren Fraktion" der Aerosolformulierungen. Wie hier verwendet, bezeichnet ein Verweis auf die "atembare Fraktion" die Menge von aktivem Bestandteil, der in der unteren Prallkammer pro Auslösung aufgefangen wird, ausgedrückt als Prozentanteil der Gesamtmenge von aktivem Bestandteil, abgegeben pro Auslösung unter Verwendung des oben beschriebenen "Twin Impinger"-Verfahrens. Es wurde festgestellt, daß die gemäß einem Verfahren der Erfindung hergestellten Formulierungen eine atembare Fraktion von 20 oder mehr Gew.-% des Medikaments aufweisen, bevorzugt 25 bis 70%, zum Beispiel 30 bis 60%.

**[0017]** Die Formulierungen zur Verwendung in der Erfindung können in Kanister gefüllt werden, die geeignet zur Übertragung pharmazeutischer Aerosolformulierungen sind. Kanister umfassen allgemein einen Behälter, der dem Dampfdruck des Treibmittels widerstehen kann, wie eine Kunststoff- oder kunststoffbeschichtete Glasflasche oder bevorzugt eine Metalldose, zum Beispiel eine Aluminiumdose, die gegebenenfalls eloxiert, lackbeschichtet und/oder kunststoffbeschichtet sein kann, wobei der Behälter mit einem Dosierventil verschlossen ist. Die Dosierventile werden konstruiert, um eine abgemessene Menge der Formulierung pro Auslösung zu übertragen und beinhalten eine Dichtung zur Verhinderung von Leckage von Treibmittel durch das Ventil. Die Dichtung kann jedes geeignete elastomere Material umfassen, wie

z.B. niederdichtes Polyethylen, Chlorbutyl, schwarze und weiße Butadien-Acrylnitril-Kautschuke, Butylkautschuk und Neopren. Geeignete Ventile sind gewerblich erhältlich von in der Aerosolindustrie allgemein bekannten Herstellern, z.B. von Valois, Frankreich (z.B. DF10, DF30, DF60), Bepak plc, UK (z.B. BK300, BK356) und 3M-Neotechnic Ltd., UK (z.B. Spraymiser<sup>TM</sup>).

**[0018]** Herkömmliche Masseherstellungsverfahren und Ausrüstung, die den Fachleuten auf dem Gebiet der pharmazeutischen Aerosolherstellung allgemein bekannt sind, können zur Herstellung von Ansätzen im großen Maßstab für die gewerbliche Herstellung gefüllter Kanister eingesetzt werden. So wird zum Beispiel in einem Masseherstellungsverfahren ein Dosierventil auf eine Aluminiumdose aufgequetscht, um einen leeren Kanister zu bilden. Das teilchenförmige Medikament wird in ein Füllgefäß gegeben, und verflüssigtes Treibmittel wird durch das Füllgefäß in ein Herstellungsgefäß druckgefüllt. Die Wirkstoffsuspension wird vor dem Umlauf zu einer Füllmaschine vermischt, und eine Teilmenge der Wirkstoffsuspension wird dann durch das Dosierventil in den Kanister gefüllt. Typischerweise wird in zur pharmazeutischen Verwendung hergestellten Chargen jeder gefüllte Kanister auf Gewicht überprüft, mit einer Chargennummer codiert und in einem Tablett vor der Freisetzungsuntersuchung verpackt.

**[0019]** Jeder gefüllte Kanister wird zweckmäßig in eine geeignete Kanalisierungsvorrichtung vor der Verwendung zur Bildung eines Dosierinhalators zur Verabreichung des Medikaments in die Lungen oder die Nasenhöhle eines Patienten eingepaßt. Geeignete Kanalisierungsvorrichtungen umfassen zum Beispiel einen Ventilauslöser und einen zylindrischen oder konusartigen Durchtritt, durch den das Medikament aus dem gefüllten Kanister über das Dosierventil in die Nase oder den Mund eines Patienten übertragen werden kann, zum Beispiel einen Mundauslöser. Dosierinhalatoren werden konstruiert, um eine feste Einheitsdosierung von Medikament pro Auslösung oder "Sprühstoß" zu übertragen, zum Beispiel im Bereich von 10 bis 5000 µg Medikament pro Sprühstoß.

**[0020]** Die Verabreichung von Medikament kann zur Behandlung von milden, moderaten oder schweren, akuten oder chronischen Symptomen oder zur prophylaktischen Behandlung indiziert sein. Man wird einsehen, daß die genaue verabreichte Dosis vom Alter und Zustand des Patienten und der Häufigkeit der Verabreichung abhängen wird und letztlich in der Verantwortung des behandelnden Arztes liegen wird. Typischerweise kann die Verabreichung 1- bis 4-mal erfolgen, zum Beispiel 1- bis 8-mal pro Tag, wobei 1, 2, 3 oder 4 Sprühstöße jedes Mal abgegeben werden.

**[0021]** Geeignete tägliche Dosen können zum Beispiel im Bereich von 100 bis 1000 µg Salbutamol sein, abhängig von der Schwere der Krankheit.

**[0022]** So kann zum Beispiel jede Ventilauslösung 100 µg Salbutamol übertragen. Typischerweise enthält jeder gefüllte Kanister zur Verwendung in einem Dosierinhalator 100, 160 oder 240 Dosierungen oder Sprühstöße von Medikament.

**[0023]** Asthma kann durch Inhalationsverabreichung einer wirksamen Menge einer Formulierung wie hier beschrieben behandelt werden.

**[0024]** Die folgenden nicht-beschränkenden Beispiele dienen zur Veranschaulichung der Erfindung.

#### Beispiel 1

**[0025]** Mikronisiertes Salbutamolsulfat (31,7 mg) wurde in eine saubere, trockene, kunststoffbeschichtete Glasflasche eingewogen, und 1,1,1,2-Tetrafluorethan (18,2 g) wurde aus einem Vakuumkolben hinzugegeben. Die Flasche wurde schnell mit einer blinden Aluminiumklemmhülse versiegelt. Das resultierende Aerosol enthielt 0,174% G/G Salbutamolsulfat.

#### Beispiel 2

**[0026]** Mikronisiertes Salbutamolsulfat (31,7 mg) wurde direkt in jede von vier offenen Aluminiumdosen eingewogen. 1,1,1,2-Tetrafluorethan (18,2 g) wurde zu jeder Dose aus einem Vakuumkolben hinzugegeben, und ein Dosierventil wurde dann aufgequetscht. Jeder gefüllte Kanister wurde dann in einem Ultraschallbad für 5 Minuten geschüttelt. Die resultierenden Inhalatoren enthielten 31,7 mg Salbutamolsulfat und übertrugen 100 µg Salbutamol pro Auslösung.

### Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Aerosolformulierung zur Verwendung in der Behandlung von Asthma durch Inhalation, **dadurch gekennzeichnet**, daß sie im wesentlichen aus teilchenförmigem Salbutamolsulfat als Medikament und 1,1,1,2-Tetrafluorethan als Treibmittel besteht und daß die Formulierung frei von Tensid ist, worin das Medikament in einer Menge von 0,01 bis 1% G/G relativ zum Gesamtgewicht der Formulierung vorhanden ist, wobei das Verfahren das Dispergieren des Medikaments im Treibmittel umfaßt.

2. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Aerosolformulierung zur Verwendung in der Behandlung von Asthma durch Inhalation, **dadurch gekennzeichnet**, daß sie aus teilchenförmigem Salbutamolsulfat und 1,1,1,2-Tetrafluorethan besteht, worin das Salbutamolsulfat in einer Menge von 0,01 bis 1% G/G relativ zum Gesamtgewicht der Formulierung

nung vorhanden ist, wobei das Verfahren das Dispergieren des Salbutamolsulfats im 1,1,1,2-Tetrafluorethan umfaßt.

3. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Aerosolformulierung gemäß Anspruch 2, worin Salbutamolsulfat in der Formulierung in einer Konzentration von 0,174% G/G vorhanden ist.

4. Verfahren zur Herstellung einer mit einem Dosierventil verschlossenen Aluminiumdose, die eine pharmazeutische Aerosolformulierung zur Verwendung in der Behandlung von Asthma durch Inhalation enthält, dadurch gekennzeichnet, daß das Verfahren umfaßt: (a) Herstellen einer Formulierung, die aus teilchenförmigem Salbutamolsulfat und 1,1,1,2-Tetrafluorethan besteht, worin das Salbutamolsulfat in einer Menge von 0,01 bis 1% G/G relativ zum Gesamtgewicht der Formulierung vorhanden ist, und (b) Einfüllen der Formulierung in eine Aluminiumdose, die mit einem Dosierventil verschlossen wird.

5. Verfahren gemäß Anspruch 4, worin die Formulierung in Schritt (a) durch Dispergieren des Salbutamolsulfats im 1,1,1,2-Tetrafluorethan hergestellt wird.

6. Verfahren gemäß Anspruch 4 oder 5, das (a) Aufquetschen eines Dosierventils auf eine Aluminiumdose zur Bildung eines leeren Kanisters und (b) Einfüllen einer Teilmenge von Suspension von teilchenförmigem Salbutamolsulfat in 1,1,1,2-Tetrafluorethan durch das Dosierventil in den Kanister umfaßt.

7. Verfahren gemäß Anspruch 4, welches umfaßt:

- (a) Aufquetschen eines Dosierventils auf eine Aluminiumdose zur Bildung eines leeren Kanisters;
- (b) Zugeben von teilchenförmigem Salbutamolsulfat zu einem Füllgefäß und Druckfüllen von verflüssigtem 1,1,1,2-Tetrafluorethan durch das Füllgefäß in ein Herstellungsgefäß zur Bildung einer Wirkstoffsuspension;
- (c) Vermischen der Wirkstoffsuspension vor dem Umlauf zu einer Füllmaschine; und
- (d) Einfüllen einer Teilmenge der Wirkstoffsuspension durch das Dosierventil in den Kanister.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen