

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET
KØBENHAVN

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT



(11) 154766 B

(21) Patentansøgning nr.: 0380/77

(51) Int.Cl.⁴ C 07 D 311/24

(22) Indleveringsdag: 28 jan 1977

(41) Alm. tilgængelig: 31 jul 1977

(44) Fremlagt: 19 dec 1988

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 30 jan 1976 GB 3672/76 08 dec 1976 GB 51136/76

(71) Ansøger: *FISONS LIMITED; Fison House; 9 Grosvenor Street; London, GB

(72) Opfinder: Kenneth *Brown; GB, Neil Arthur *Stevenson; GB, William Francis *Kirk; GB, Clive *Booles; GB

(74) Fuldmægtig: Internationalt Patent-Bureau

(54) Fremgangsmåde til fremstilling af dinatriumsaltet af 1,3-bis(2-carboxychromon-5-yloxy)propan-2-ol i specifik form

(56) Fremdragne publikationer

DK 154766 B

Den foreliggende opfindelse angår en fremgangsmåde til fremstilling af dinatriumsaltet af 1,3-bis(2-carboxychromon-5-yloxy)propan-2-ol (dinatriumcromoglycat) i specifik form.

5 Dinatriumcromoglycat (DSCG) har i en række år været anvendt i blanding med lactose som et pulver til astmabehandling ved inhalering. Til sådan anvendelse indeholder DSCG normalt mellem ca. 8 og 10 vægtprocent vand. DSCG indeholdende denne mængde vand er stabilt i
10 kontakt med atmosfærisk luft med normale fugtighedsgrader.

Kendte kompositioner af nævnte type har imidlertid ikke være egnede til brug i sædvanlige aerolsoltrykbeholdere, men har været forhandlet for eksempel
15 som en pulverblanding indført i hårdgelatinekapsler og beregnet til inhalering ved hjælp af specielt inhalationsudstyr.

Dinatriumcromoglycat indeholdende mindre end ca. 5 vægt% vand er meget hygroskopisk og kræver overholdelse af strenge forholdsregler under både fremstilling, lagring og anvendelse, såfremt vandoptagning fra omgivelserne skal undgås. Der har derfor ikke været noget incitament til at anvende mere vandfattigt dinatriumcromoglycat i farmaceutiske præparater.

25 Det har imidlertid nu overraskende vist sig, at dinatriumcromoglycat i en specifik mere vandfattig form har visse fordelagtige egenskaber, der gør det velegnet til anvendelse i farmaceutiske kompositioner til brug i aerosoltrykbeholdere, som demonstreret i nedenstående
30 eksempler.

Opfindelsen angår således en fremgangsmåde til fremstilling af dinatriumsaltet af 1,3-bis(2-carboxychromon-5-yloxy)propan-2-ol i specifik form, hvilken fremgangsmåde er ejendommelig ved, at dinatriumsalt af
35 1,3-bis(2-carboxychromon-5-yloxy)propan-2-ol med en gennemsnitlig partikeldiameter på mindre end 20 mikron og indeholdende en større mængde vand tørres, indtil

det indeholder mindre end 3 vægt% vand. Tørringen gennemføres fortrinsvis, indtil dinatriumcromoglycatet indeholder mindre en 2 vægt% vand og navnlig mindre end 1 vægt% vand.

5 Dinatriumcromoglycatet er således findelt og har en gennemsnitlig partikeldiameter mindre end 20 mikron, fortrinsvis inden for området 0,01 til 10 mikron. Dinatriumcromoglycatet indeholder fortrinsvis 50 vægtprocent partikler med en diameter på 2 til 5 mikron.

10 Det ved den omhandlede fremgangsmåde fremstillede dinatriumcromoglycat er på grund af dets lave vandindhold som allerede nævnt stærkt hygroskopisk, og der må derfor under dets fremstilling, lagring og anvendelse træffes visse foranstaltninger for i videst muligt
15 omfang at sikre, at det ikke optager vand fra omgivelserne.

 Ved den omhandlede fremgangsmåde fremstilles DSCG med lavt vandindhold ud fra DSCG med højere vandindhold, idet udgangsmaterialet underkastes en varme-
20 behandling, f.eks. ved temperaturer fra ca. 110 til 150 °C, en vakuumbehandling, en behandling med tørremiddel eller en kombination af sådanne behandlinger. Det foretrækkes navnlig at tørre det anvendte DSCG ved at underkaste det en kombination af varme og vakuum. Det er
25 normalt vanskeligt, uden anvendelse af speciel og kostbar teknik, at vinde DSCG indeholdende mindre en ca. 0,05 vægtprocent vand, og det foretrækkes derfor, at det ifølge opfindelsen fremstillede DSCG indeholder mere end 0,05 vægtprocent vand.

30 DSCG med lavt vandindhold og fin partikelstørrelse kan fremstilles ved at mikronisere, formale eller rive grovere DSCG med passende vandindhold. På grund af den hygroskopiske natur af DSCG og på grund af de elektrostatiske effekter, der optræder ved mekanisk forarbejdning af tørt DSCG, foretrækkes det imidlertid at
35 fjerne vandet, efter at det anvendte DSCG er formalet

til den ønskede partikelstørrelse.

Det ifølge opfindelsen fremstillede dinatrium-
cromoglycat kan anvendes i farmaceutiske kompositioner,
navnlig i trykbeholdere, med hvilke pulverformigt DSCG
5 kan inhaleres. En sådan komposition kan indeholde mindre
end 1,0 vægt% vand, fortrinsvis mindre end 0,5 vægt%
vand, endnu bedre mindre end 0,2 vægt% vand og aller-
helst mindre end 0,1 vægt% vand. Den farmaceutiske kom-
position kan indeholde et kondenseret drivmiddel, 1-20
10 vægt% findelt dinatriumcromoglycat og mindre end 5
vægt% vand. Kompositionen indeholder fortrinsvis fra 2
til 12 vægt% DSCG og navnlig fra 4 til 7 vægt% DSCG.

Kompositionen er fortrinsvis i det væsentlige
fuldstændigt vandfri. Det har vist sig, at anvendelse
15 af det ved den foreliggende fremgangsmåde fremstillede
DSCG i kompositioner fyldt på trykbeholdere har følgen-
de fordele. Beholderventilen fungerer bedre, der opnås
bedre spredning fra ventilen, og tab af drivmiddel er
mindre. Procentmængden af vand i kompositionen, udtrykt
20 som vægtprocent af DSCG, ligger fortrinsvis under 2.

Det kondenserede drivmiddel er fortrinsvis et
sådant, at DSCG ikke opløses deri i nogen væsentlig
grad.

Det kondenserede drivmiddel er fortrinsvis en
25 luftart ved stuetemperatur (ca. 20 °C) og atmosfæretryk
(760 mm Hg), dvs. det skal have et kogepunkt under 20
°C ved atmosfæretryk. Det kondenserede drivmiddel skal
også være ikke-toxisk. Blandt de egnede kondenserede
drivmidler, der kan anvendes, er alkaner med op til fem
30 carbonatomer, f.eks. butan eller pentan, eller et lave-
re alkylchlorid, f.eks. methyl-, ethyl- eller
propylchlorider. De bedst egnede kondenserede drivmid-
ler er de fluorerede og fluorchlorerede lavere alkaner,
såsom de der sælges under det registrerede varemærke
35 "Freon". Blandinger af de ovennævnte drivmidler kan
passende anvendes. De foretrukne fluorerede lavere al-

kaner indeholder højst to carbonatomer og mindst ét fluoratom. De foretrukne halogenerede lavere alkaner kan repræsenteres generelt ved formlen $C_mH_nCl_yF_z$, hvor m er et helt tal mindre end 3, n er et helt tal eller nul, y er et helt tal eller nul, og z er et helt tal, således at $n + y + z = 2m + 2$. Eksempler på disse drivmidler er dichlordifluormethan ("Freon 12"), dichlortetrafluorethan ("Freon 114") $CClF_2.CClF_2$, trichlormonofluormethan ("Freon 11"), dichlormonofluormethan ("Freon 21"), monochlordifluormethan ("Freon 22"), trichlortrifluorethan ("Freon 113") og monochlortrifluormethan ("Freon 13"). Drivmidler med forbedrede damptryksskarakteristika kan vindes ved at anvende visse blandinger af disse forbindelser, f.eks. "Freon 11" med "Freon 12", eller "Freon 12" med "Freon 114". For eksempel kan dichlordifluormethan, der har et damptryk på ca. 590 kPa ved 21 °C, og 1,2-dichlor-1,1,2,2-tetrafluorethan ("Freon 114"), der har et damptryk på ca. 185 kPa ved 21 °C, blandes i forskellige forhold til dannelsen af et drivmiddel med et ønsket mellemliggende damptryk. Der foretrækkes kompositioner, der ikke indeholder trichlormonofluormethan.

Det er ønskeligt, at damptrykket af det anvendte drivmiddel ligger mellem 345 og 590 kPa ved 21 °C, fortrinsvis mellem 450 og 555 kPa ved 21 °C. Et énkomponent-drivmiddel kan give en komposition med damptryk mellem 485 og 555 kPa ved 21 °C, hvilke tryk er sikre at anvende i metalbeholdere. Tokomponent-drivmidler, f.eks. visse blandinger af "Freon 12" og "Freon 11", har vist sig at give damptryk mellem 240 og 380 kPa ved 21 °C. Sådanne tryk er sikre at anvende i specielt forstærkede glasbeholdere.

Kompositionen kan også indeholde et overfladeaktivt middel. Det overfladeaktive middel kan være et flydende eller fast ikke-ionisk overfladeaktivt middel, eller det kan være et fast anionisk overfladeaktivt

middel valgt blandt alkalimetal-, ammonium- og aminsalte af dialkylsufosuccinat, hvor alkylgrupperne har 4-12 carbonatomer, og af alkylbenzensulfonsyre, hvor alkylgruppen har 8-14 carbonatomer. Det foretrækkes at anvende det faste anioniske overfladeaktive middel i form af natriumsaltet, og dette omfatter fortrinsvis forbindelser med formlen $\text{ROOCCH}_2\text{CH}(\text{SO}_3\text{Na})\text{COOR}$, hvor R er butyl, iso-butyl, octyl eller nonyl, og natriumsaltet af dodecylbenzensulfonsyre eller af decylbenzensulfonsyre.

Det foretrukne faste anioniske overfladeaktive middel er natriumdioctyl-sulfosuccinat.

Den mængde af det overfladeaktive middel, der kræves, afhænger af suspensionens indhold af faste stoffer og af de faste stoffers partikelstørrelse. I almindelighed er det kun nødvendigt at anvende 5-15 vægtprocent og fortrinsvis 5-8 vægtprocent af det faste anioniske overfladeaktive middel beregnet på suspensionens indhold af faste stoffer. Det har vist sig, at under visse betingelser giver anvendelse af et fast anionisk overfladeaktivt middel en bedre dispergering af medikamentet, når kompositionen frigives fra en trykbeholder, end tilfældet er ved anvendelse af et flydende ikke-ionisk overfladeaktivt middel.

Når der anvendes et flydende ikke-ionisk overfladeaktivt middel, skal det have et hydrofil-lipofil-balance(HLB)-forhold på mindre end 10. HLB-forholdet er et empirisk tal, der er vejledende med hensyn til de overfladeaktive egenskaber hos et overfladeaktivt middel. Jo lavere HLB-forholdet er, desto mere lipofilt er midlet, og omvendt, jo højere HLB-forholdet er, desto mere hydrofilt er midlet. HLB-forholdet er et velkendt tal indenfor kolloid-kemien, og metoden til dets bestemmelse er beskrevet af W.C. Griffin i Journal of the Society of Cosmetic Chemists, Vol. 1, nr. 5, side 311-326 (1949). Det anvendte overfladeaktive middel

skal fortrinvis have et HLB-forhold på 1 til 5. Det er muligt at anvende blandinger af overfladeaktive midler, hvor blandingen har et HLB-forhold inden for det foreskrevne område.

- 5 Sådanne overfladeaktive midler, der er opløselige eller dispergerbare i drivmidlet, er effektive, og de mest drivmiddel-opløselige overfladeaktive midler er de mest effektive.

10 Det overfladeaktive middel skal naturligvis være ikke-irriterende og ikke-toxisk.

 Det foretrækkes, at det flydende ikke-ioniske overfladeaktive middel udgør fra 1 til 7 og navnlig fra 4 til 6 vægtprocent af den totale komposition. Sådanne kompositioner har en tendens til at være mere fysisk
15 stabile ved lagring.

 Blandt de flydende ikke-ioniske overfladeaktive midler, der kan anvendes, er estre og partielle estere af fede syrer med fra 6 til 22 carbonatomer, såsom capron-, octan-, laurin-, palmitin-, stearin-, linol-,
20 linolen-, oleostearin- og olie-syrer med en aliphatisk polyvalent alkohol eller et cyclisk anhydrid deraf, såsom ethylenglycol, glycerol, erythritol, arabitol, manitol, sorbitol eller hexitolanhydriderne afledt af sorbitol (sorbitanestre forhandles under det registrerede varemærke "Span"), samt polyoxyethylen- og polyoxypropylenderivaterne af disse estre. Blandede estre, såsom blandede eller naturlige glycerider, f.eks. olivenolie, kan anvendes. De foretrukne flydende ikke-ioniske overfladeaktive midler er oleaterne af sorbitan, f.eks. de der er i handlen under de registrerede varemærker "Arlacel C" (sorbitansesquioleat), "Span 80" (sorbitanmonooleat) og "Span 85" (sorbitantrioleat). Specifikke eksempler på andre flydende ikke-ioniske overfladeaktive midler, der kan anvendes, er
30 sorbitanmonolaurat, polyoxyethylensorbitoltetraoleat, polyoxyethylensorbitolpentaoleat og polyoxypropylenman-

nitoldioleat. Et fast ikke-ionisk overfladeaktivt middel, der kan nævnes, er lecithin, f.eks. sojalecithin, der er et vegetabilsk lecithin ekstraheret fra sojabønner, men lecithin er ikke foretrukket.

5 Uønsket opdeling af suspensionen kan undgås ved indførelse af en tilstrækkelig mængde af et yderligere findelt fast hjælpestof af en vægtfylde større end vægtfylden af den flydende fase. Det faste hjælpestof skal være foreneligt med de andre bestanddele og uopløseligt i drivmidlet. For eksempel kan der anvendes en
10 uorganisk forbindelse, såsom natriumsulfat, calciumchlorid eller natriumchlorid. Der kan også anvendes et organisk materiale, såsom pulverformigt lactose eller sucrose. Det faste hjælpestof skal naturligvis være
15 ikke-toxisk og ikke-irriterende. Partikelstørrelsen af det faste hjælpestof skal være af samme størrelsesorden som partikelstørrelsen af det anvendte DSCG. Hjælpulveret kan også fungere som et tørremiddel, såsom i tilfælde af vandfrit natriumsulfat eller calciumchlorid. Den ønskede mængde af det faste hjælpestof kan
20 beregnes ved velkendte metoder.

 Det har også vist sig, at inkludering af en mindre mængde af et højere kvaternært alkylhalogenidsalt af pyridin, eller et dermed ækvivalent produkt,
25 kan hjælpe til at undgå uønsket kagedannelse eller aflejring. Højere kvaternære alkylhalogenidsalte af substituerede pyridiner med én eller flere substituentter, for eksempel lavere alkyl, på pyridinringen er for det foreliggende formål fuldt ud ækvivalente med højere kvaternære alkylhalogenidsalte af pyridin. Blandt særligt anvendelige højere kvaternære alkylhalogenidsalte af pyridin og deres ækvivalente produkter er myristylgamma-picoliniumchlorid, cetylpyridiniumbromid og cetylpyridiniumchlorid. Sådanne højere kvaternære alkylhalogenidsalte af pyridin kan, om ønsket, anvendes i
35 form af deres monohydrater. Kompositionerne indeholder

fortrinsvis mellem 0,01 og 1 vægtprocent af det højere kvaternære alkylhalogenidsalt af pyridin eller dermed ækvivalent produkt.

5 Kompositionen kan også indeholde et egnet tørremiddel uafhængigt af det faste hjælpestof, f.eks. op til ca. 100 mg vandfrit calciumsulfat eller silicagel pr. 10 ml komposition.

10 Kompositionen kan indeholde andre medikamenter foruden DSCG. For eksempel kan kompositionen indeholde et bronchodilatorisk middel, såsom ephedrin, isoprenalin eller et egnet salt deraf. Kompositionen indeholder fortrinsvis mellem ca. 0,1 og 1,0 vægtprocent af det bronchodilatoriske middel.

15 Kompositionen kan også indeholde en anti-oxidant, f.eks. ascorbinsyre, fortrinsvis i en mængde på fra 0,5 til 2,0 vægtprocent. Yderligere kan kompositionen indeholde en tilstrækkelig mængde af et egnet duft/smagsstof. Der foretrækkes kompositioner, der ikke indeholder ethanol.

20 Der foretrækkes pakninger indeholdende fra ca. 8 til 30 ml komposition, f.eks. en sædvanlig aerosoltrykbeholder på 10 ml. Beholderen har fortrinsvis en ventil, der er indrettet til at afgive enhedsdoser af kompositionen på mellem 0,025 og 0,25 ml komposition. Be-
25 holderen kan også indeholde et kugleleje, der skal medvirke til at hindre kagedannelse inden i beholderen.

Kompositionerne kan fremstilles ved at blande de forskellige komponenter ved en temperatur og et tryk, ved hvilke drivmidlet foreligger i flydende fase, og
30 DSCG foreligger i fast fase.

Et drivmiddel indeholdende findelt DSCG i suspension kan fyldes i en beholder, der er udstyret med en ventil. I beholderen kan først indføres en afvejet mængde af tørt DSCG, der er formalet til forudbestemt
35 partikelstørrelse, eller en opslæmning af DSCG-pulver i koldt flydende drivmiddel. Alternativt og fortrinsvis

bliver DSCG og det overfladeaktive middel først revet eller homogeniseret til en ensartet pasta, for eksempel ved anvendelse af en kuglemølle. Homogeniseringen kan gennemføres i nærværelse af en egnet væske, f.eks. ethanol, for at hindre agglomerering af partiklerne. Denne pasta dispergeres derefter i det afkølede kondenserede drivmiddel. Denne metode medfører ensartet befugtning af pulverpartiklerne. En beholder kan også fyldes ved indføring af pulver og drivmiddel ved den normale kolde indfyldningsmetode, eller en opslæmning af pulveret i den komponent af drivmidler, der koger over stuetemperatur, kan anbringes i beholderen, hvorefter ventilen sættes på plads, og resten af drivmidlet indføres ved trykindfyldning gennem ventildysen. Ved at påvirke ventilen vil pulveret blive afgivet i en strøm af drivmiddel, der vil fordampe under tilvejebringelse af en aerosol af tørt pulver. Under hele fremstillingen af produktet er det ønskeligt at drage omsorg for, at absorption af fugtighed begrænses til et minimum. Dette kan ske ved at arbejde i en for fugtighed befriet atmosfære under anvendelse af kun tørre materialer og apparater. Under normale operationsbetingelser forventes, at fra ca. 50 til 100 ppm af fugtighed bliver inkorporeret i kompositionen under indfyldning.

Når det er nødvendigt at anvende et fast pulverformigt hjælpestof for at hindre overfladeaflejring eller kagedannelse, er det ønskeligt at indføre dette stof i kompositionen samtidigt med det pulverformige aktive faste stof. Alternativt kan det faste hjælpestof sættes til kompositionen efter forbefugtning af stoffet med det overfladeaktive middel eller drivmidlet.

De fremstillede kompositioner kan anvendes ved behandling af en række allergiske tilstande hos pattedyr, f.eks. inhalationsbehandling af allergiske tilstande i luftvejene, såsom astma eller allergisk rhinitis (høfeber). Behandlingen foregår fortrinsvis ved

oral eller nasal inhalering, og der er fortrinsvis tale om behandling af mennesker.

Dinatriumcromoglycat betegnes undertiden natriumcromoglycat eller cromolynnatrium og er som nævnt
5 dinatriumsaltet af 1,3-bis(2-carboxychromon-5-yloxy)-propan-2-ol.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen beskrives nærmere gennem følgende eksempler, hvori dele og procenter er efter vægt.

10

Eksempel 1

Fremstillingsmetoder

15 (a) Det eller de overfladeaktive midler opløses i drivmidlet 11, og der tilsættes mikroniseret dinatriumcromoglycat. Der dispergeres ved anvendelse af en blander med kraftige forskydningskræfter eller med en homogenisator. Der afkøles
20 til -50°C , og der tilsættes drivmidlerne 114 og 12, der ligeledes er afkølet til -50°C . Der blandes atter og indfyldes koldt i egnede beholdere, ventiler anbringes og lukkes.

(b) Drivmidlet 114 afkøles til -15°C , og det eller
25 de overfladeaktive midler opløses deri. Der tilsættes mikroniseret dinatriumcromoglycat og blandes med en blander med kraftige forskydningskræfter. Der afkøles til -50°C , tilsættes drivmidlet 12 afkølet til -50°C , og
30 der blandes atter. Der indfyldes koldt i egnede beholdere, ventiler anbringes og lukkes.

Egnede kompostioner er anført i tabel I, hvori tallene repræsenterer vægtprocenterne af de forskellige bestanddele.

35 Kompositionerne har vist sig at være stabile ved lagring i 3 måneder, at have en høj LD_{50} på rotter og

at tilvejebringe tilfredsstillende dispersioner af dinatriumcromoglycat.

Kompositioner 26 og 31 foretrækkes.

5 let ved anvendelse af både tørret og ikke-tørret dinatriumcromoglycat. Når der anvendtes tørret dinatriumcromoglycat, var procenten af vand i kompositionen, udtrykt som vægtprocent af dinatriumcromoglycat, mindre end 2. Når der anvendtes ikke-tørret dinatriumcromoglycat, var procenten af vand, udtrykt på samme basis, fra 4 til 7.

Eksempel 2

15 (a) Tørring af mikroniseret dinatriumcromoglycat.

1. Anvendelse af alene varme.

1 kg Mikroniseret dinatriumcromoglycat med et fugtighedsindhold på 5,8 vægtprocent blev spredt i lag med en tykkelse på ca. 2 cm og opvarmet i 42 timer ved 120 °C. Efter fjernelse fra ovnen, afkøling under betingelser, der hindrede let adgang til atmosfærisk fugtighed, og blanding var fugtighedsindholdet 0,35 vægtprocent.

25 2. Anvendelse af alene tørremiddel.

10 g Mikroniseret dinatriumcromoglycat med et fugtighedsindhold på 6,3 vægtprocent blev spredt i et tyndt lag og anbragt i en lukket beholder, hvori der også var anbragt nyfremstillet phosphorpentoxid, ligeledes i et tyndt lag. Efter 7 døgn var fugtighedsindholdet i det mikroniserede dinatriumcromoglycat faldet til 0,13 vægtprocent.

35 b) Bestemmelse af fugtighedsindhold i mikroniseret dinatriumcromoglycat.

Vandindholdet i dinatriumcromoglycat kan bestemmes ved måling af vægttab ved tørring eller ved titrering ifølge Karl-Fischer.

5 c) Mikronisering af dinatriumcromoglycat.

Ved udtrykket "mikroniseret dinatriumcromoglycat" skal forstås dinatriumcromoglycat, der har været underkastet en rivningsproces i en trykmediedreven kværn, for
10 eksempel den fabrikeret af Chrispro Limited, 3 St. Margaret's Street, Canterbury, Kent, England.

15

20

25

30

35

Tabel I

Nr.	Mikro- niseret DSCG	"Span" 85	Cetyl- pyrid- inium- chlorid	Soja- lecithin	Natrium- dioctyl- sulfo- succinat	Driv- middel 11	Driv middel 114	Driv- middel 12	Frem- stil- lings- metode
1	1,47	1,00	0,05	-	-	10,00	13,12	74,36	A
2	1,43	2,00	-	-	-	24,14	24,14	48,29	A
3	2,86	1,50	0,08	-	-	23,89	23,89	47,78	A
4	2,93	4,00	-	-	-	10,00	12,46	70,61	A
5	5,87	2,50	-	-	-	10,00	12,25	69,38	A
6	5,71	5,00	0,25	-	-	22,26	22,26	44,52	A
7	11,43	3,50	-	-	-	21,27	21,27	42,53	A
8	11,73	5,00	0,25	-	-	10,00	10,95	62,07	A
9	1,43	-	-	0,50	-	24,52	24,52	49,03	A
10	2,86	-	-	1,00	-	24,04	24,04	48,06	A
11	5,71	-	-	2,00	-	23,07	23,07	46,15	A
12	11,43	-	-	2,00	-	21,64	21,64	43,29	A
13	1,43	-	-	-	0,20	24,59	24,59	49,19	A
14	1,43	-	-	-	0,10	24,62	24,62	49,23	A
15	2,86	-	-	-	0,40	24,19	24,19	48,36	A
16	2,86	-	-	-	0,20	24,24	24,24	48,46	A

Tabel I (fortsat)

Nr.	Mikro- niseret DSCG	"Span" 85	Cetyl- pyrid- inium- chlorid	Soja- lecithin	Natrium- dioctyl- sulfo- succinat	Driv- middel 11	Driv- middel 114	Driv- middel 12	Frem- stil- lings- metode
17	5,71	-	-	-	0,80	23,37	23,37	46,75	A
18	5,71	-	-	-	0,40	23,47	23,47	46,95	A
19	11,43	-	-	-	1,20	21,84	21,84	43,69	A
20	11,43	-	-	-	0,60	21,99	21,99	43,99	A
21	1,44	-	-	-	0,20	-	39,34	59,02	B
22	1,44	-	-	-	0,10	-	39,38	59,08	B
23	2,88	-	-	-	0,40	-	38,69	58,08	B
24	2,88	-	-	-	0,20	-	38,77	58,15	B
25	5,77	-	-	-	0,80	-	37,37	56,06	B
26	5,77	-	-	-	0,40	-	37,53	56,30	B
27	11,54	-	-	-	1,20	-	34,91	52,35	B
28	11,54	-	-	-	0,60	-	35,15	52,71	B
29	2,86	4,00	0,20	-	-	23,24	23,24	46,46	A
30	11,43	5,00	0,25	-	-	20,83	20,83	41,66	A
31	5,71	5,00	-	-	-	22,32	22,32	44,64	A

Eksempel 3

Der blev fremstillet to ensartede aerosol-
 5 kompositioner. Den eneste forskel mellem kompositioner-
 ne var, at den ene indeholdt dinatriumcromoglycat med
 et vandindhold på 0,5 vægt%, og den anden indeholdt
 konventionelt dinatriumcromoglycat med et vandindhold
 på 9 vægt%. Kompositionerne havde følgende sammensæt-
 10 ning:

	Dinatriumcromoglycat	2,86 vægt%
	Diocetylatriumsulfosuccinat	0,20 -
	Drivmiddel 11	24,24 -
15	Drivmiddel 114	24,24 -
	Drivmiddel 12	<u>48,46 -</u>
		100,00 vægt%

Det overfladeaktive stof (dioctylsulfosuccina-
 20 tet) blev opløst i drivmiddel 11, hvorefter der blev
 tilsat mikroniseret dinatriumcromoglycat. Blandingen
 blev dispergeret med en homogenisator. Efter afkøling
 til -50 °C blev der tilsat drivmiddel 114 og 12, lige-
 ledes afkølet til -50 °C. Efter blanding fyldtes den
 25 vundne blanding i kold tilstand på passende beholdere,
 der derefter blev forsynet med ventiler. Hver beholder
 indeholdt 14 g (11 ml) komposition.

15 Beholdere af hver type blev lagret ved 20 °C,
 og efter 90 døgn bestemtes det gennemsnitlige vægttab,
 30 udtrykt i gram tab pr. år pr. beholder. Der blev opnået
 følgende resultater:

16

Gennemsnitligt
vægttab

Komposition indeholdende
 5 dinatriumcromoglycat med et
 vandindhold på 9 vægt% 0,7664 g/år

Komposition indeholdende
 10 dinatriumcromoglycat med et
 vandindhold på 0,5 vægt% 0,1908 g/år

De to kompositioner fyldtes også på beholdere
 forsynet enten med ventiler med formstofspindel eller
 med ventiler med metalspindel. Derefter undersøgtes
 15 ventilernes funktion, hvorved der blev opnået følgende
 resultater:

	<u>Formstofspindel</u>	<u>Metalspindel</u>
20 Komposition inde- holdende dinatri- umcromoglycat med et vandindhold på 0,5 vægt%	tilfredsstillende	langsom re- turnering
25 Komposition inde- holdende dinatri- umcromoglycat med et vandindhold på 9 vægt%	ujævn og stødag- tig funktion	ventil op- hører at fungere efter få trykpå- virkninger

35

Eksempel 4

Der blev fremstillet aerosolkompositioner med følgende sammensætning:

5

Dinatriumcromoglycat, mikroniseret	1,44 vægt%
Sorbitantriøleat	1,00 -
Dichlortetraflourethan	39,02 -
Dichlordifluormethan	58,54 -

10

Der anvendtes dels dinatriumcromoglycat med et fugtighedsindhold på 5,0 vægt% og dels dinatriumcromoglycat, som var tørret gennem 16 timer ved 120 °C til et fugtighedsindhold lavere end 1 vægt%. De to kompositionstyper fyldtes på identiske beholdere forsynet med identiske ventiler. Efter lagring i en måned ved 25 °C og ved omgivelsernes fugtighedsindhold for at sikre, at indholdet i beholderne blev ækvilibreret, gennemføres målinger med et éttrins-støvmålingsapparat af anslagstype. Dette apparat opsamler hele den sky, der leveres af beholderens applikator, og separerer den i to fraktioner ved inertianslag. Fraktionen med den mindre partikelstørrelse har overvejende en partikelstørrelse mindre end 8 µm og udgør materiale, som kan trænge ind i menneskers luftveje og afsættes i de nedre dele deraf.

25

De opnåede resultater er samlet i nedenstående tabel. Resultaterne fra hver bestemmelse angives som procent af den totale mængde dinatriumcromoglycat fra 20 trykpåvirkninger på beholderventilen.

30

Natriumcromoglycatets <u>fugtighedsindhold</u>		<u>5,0 vægt%</u>		<u><1 vægt%</u>	
5	Udvundet fra applikatoren, vægt%	8,1	10,1	10,2	13,5
	Udvundet fra fraktionen med partikelstørrelsen >8 µm, vægt%	72,2	71,0	57,3	55,5
10	Udvundet fra fraktionen med partikelstørrelsen <8 µm, vægt%	19,7	18,9	32,9	31,0

15

P A T E N T K R A V

Fremgangsmåde til fremstilling af dinatriumsal-
 20 tet af 1,3-bis(2-carboxychromon-5-yloxy)propan-2-ol i
 specifik form, k e n d e t e g n e t ved, at dinatri-
 umsalt af 1,3-bis-(2-carboxychromon-5-yloxy)propan-2-ol
 med en gennemsnitlig partikeldiameter på mindre en 20
 mikron og indeholdende en større mængde vand tørres,
 25 indtil det indeholder mindre end 3 vægt% vand.

30

35