



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2482799 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 31/167 (2006.01)
A61K 31/573 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2014.11.03
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2014.06.18
(86)	Europeisk søknadsnr	10763317.4
(86)	Europeisk innleveringsdag	2010.09.27
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2012.08.08
(30)	Prioritet	2009.10.02, EP, 09172083
(84)	Utpekte stater	AL AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO SE SI SK SM TR
	Utpekte samarbeidende stater	BA ME RS
(73)	Innehaver	Chiesi Farmaceutici S.p.A., Via Palermo, 26/A, 43100 Parma, Italia
(72)	Oppfinner	BRAMBILLA, Gaetano, c/o Chiesi Farmaceutici S.p.A.Via Palermo, 26/A, I-43100 Parma, Italia
(74)	Fullmektig	Oslo Patentkontor AS, Postboks 7007 Majorstua , 0306 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	Farmasøytiske aerosolformuleringer av formoterol og beklometasondipropionate
(56)	Anførte publikasjoner	EP-A1- 1 400 239 US-A1- 2006 083 693 HUCHON G ET AL: "Lung function and asthma control with beclomethasone and formoterol in a single inhaler", RESPIRATORY MEDICINE, BAILLIERE TINDALL, LONDON, GB LNKD-DOI:10.1016/J.RMED.2008.09.002, vol. 103, no. 1, 1 January 2009 (2009-01-01), pages 41-49, XP025837399, ISSN: 0954-6111 [retrieved on 2008-11-01] SINGH D ET AL: "Tolerability of high cumulative doses of the HFA modulite beclomethasone dipropionate/formoterol combination inhaler in asthmatic patients", PULMONARY PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS, ACADEMIC PRESS, GB, vol. 21, no. 3, 1 June 2008 (2008-06-01), pages 551-557, XP022649868, ISSN: 1094-5539 [retrieved on 2008-01-19]

Beskrivelse

OPPFINNELSENS OMRÅDE

- 5 Den foreliggende oppfinnelsen angår farmasøytiske formuleringer for anvendelse i administreringen av medikamenter ved inhalering. Særlig angår denne oppfinnelsen en farmasøytisk formulering omfattende beklometasondiproponat og et formoterolsalt for anvendelse i trykksatte doseringsinhalatorer (MDI'er).
- 10 Oppfinnelsen angår fremgangsmåter for fremstilling av de farmasøytiske formuleringene og anvendelsen derav i terapi.

BAKGRUNN FOR OPPFINNELSEN

- 15 Trykksatte doseringsinhalatorer (pMDI'er) er velkjente anordninger for administrering av farmasøytiske aktive ingredienser til luftveiene ved inhalering. De består av kanistere inneholdende flere doser, f.eks. titalls eller endog hundretalls doser, og hver av disse dosene utleveres av en egnet doseringsventil.
- 20 Formuleringer for pMDI'er består typisk av suspensjoner eller oppløsninger av en eller flere aktive substanser i et flytendegjort drivmiddel som benyttes til å utdrive respektivt faste partikler eller dråper inneholdende den aktive ingrediensen til luftveiene som en aerosol.
- 25 De mest vanlig anvendte aerosoldrivmidlene er hydrofluoralkaner (HFA'er; også kjent som hydrofluorkarboner eller HFC'er), særlig 1,1,1,2-tetrafluoretan (HFA 134a) og 1,1,1,2,3,3,3-heptafluorpropan (HFA 227).

- 30 Virkningsgraden til en aerosolanordning, slik som en pMDI, er en funksjon av dosen avsatt på det passende stedet i lungene. Avsetning påvirkes av flere faktorer, hvor en av de viktigste er den aerodynamiske partikkelstørrelsen. Faste partikler og/eller dråper i en aerosolformulering kan karakteriseres ved deres massemedian-aerodynamiske diameter (MMAD).
- 35 Respirerende partikler er generelt ansett å være dem med en MMAD mindre enn 5 μm .

Aktive substanser som vanligvis er utlevert ved inhalering omfatter bronkodilatorer slik som beta-2 adrenoreseptoragonister og anticholinergiske midler, kortikosteroider, anti-allergiske midler og andre aktive ingredienser som effektivt kan administreres ved inhalering, som dermed øker den terapeutiske indeksen og reduserer bivirkninger av det aktive materialet.

Formoterol, dvs. 2'-hydroksy-5'-[(RS)-1-hydroksy-2{[(RS)-p-metoksy- α -metylfenetyl]amino}etyl]formanilid, særlig dets fumaratsalt, er en velkjent beta-2 adrenoreseptoragonist som for tiden er anvendt klinisk i behandlingen av bronkieastma og relaterte sykdommer.

Beklometasondipropionat er et sterkt virkende anti-inflammatorisk steroid, med navnet (8S,9R,10S,11S,13S,14S,16S,17R)-9-klor-11-hydroksy-10,13,16-trimetyl-3-okso-17[2-(propionyloksi)acetyl]-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodekahydro-3H-syklopenta[a]fenantren-17-yl-propionat, tilgjengelig under et stort antall varemerker for profylaksen og/eller behandlingen av inflammatoriske luftveissykdommer.

Ko-administrering av formoterolfumarat og beklometasondipropionat ved trykksatte doseringsinhalatorer (pMDI'er) gir betydelige fordeler i behandlingen og kontrollen av astma.

Den for tiden markedsførte formuleringen inneholder både aktive ingredienser oppløst i en blanding av HFA134a og etanol som ko-løsningsmiddel.

Når formuleringen er i form av oppløsning, er det volumetriske bidraget av suspenderte legemiddelpartikler fraværende, og mye finere, flytende dråpeskyer, stort sett definert av legemiddelkonsentrasjonen i oppløsningen, genereres.

Den største fordelen med oppløsningsformuleringen er relatert til nærværet av kortikosteroidet i oppløsning siden de fine dråpene utviser en forbedret lungeavsetning og forbedret penetrering inn i den bronchiolo-alveolære distale delen av luftveiene hvor inflammasjon er kjent å spille en rolle i spontane ekserbasjoner av astmasymptomer.

Skjønt den imidlertid har en tilsynelatende pH justert ifølge læren i WO 01/89480 for forbedring av dens kjemiske stabilitet, kan formuleringen på grunn av den begrensede

stabiliteten av formoterol i oppløsning lagres i ikke mer enn 15 måneder ved en kjøletemperatur (fra +2 til +8°C) og i ikke mer enn 5 måneder ved romtemperatur. Disse stabilitetstrekkene er ikke optimale, særlig i subtropiske og tropiske land.

- 5 HFA-formuleringer hvor formoterol er til stede som suspenderte partikler ville åpenbart støte på mindre problemer av kjemisk stabilitet.

På den annen side kan mengden av etanol nyttig for oppløseliggjøring av kortikosteroidet ikke være tilstrekkelig eller optimal for å sikre den fysikalske stabiliteten av et suspendert legemiddel. Det er faktisk velkjent at hvis det suspenderte legemidlet har en svak oppløselighet i mediet, kan en prosess kjent som Ostwald-modning føre til partikkelstørrelsesvekst. Effekten av Ostwald-modning kan være spesielt voldsom for et legemiddel slik som formoterol som må formuleres i lave doser.

15 I lys av de ovennevnte problemene ville det være svært fordelaktig å tilveiebringe en farmasøytisk aerosolformulering for pMDI'er omfattende formoterol og beklometason-dipropionat, idet begge er kjemisk og fysikalsk stabile og tillater en lengre lagringstid ved romtemperatur enn formuleringen ifølge teknikkens stilling.

20

OPPSUMMERING AV OPPFINNELSEN

Det er et formål med oppfinnelsen å tilveiebringe en farmasøytisk aerosolformulering for pMDI'er omfattende et farmasøytisk akseptabelt formoterolsalt og beklometason-dipropionat som begge er kjemisk og fysikalsk stabile som muliggjør en lengre lagringstid ved romtemperatur enn formuleringen ifølge teknikkens stilling.

25

Følgelig tilveiebringer oppfinnelsen en farmasøytisk aerosolformulering for anvendelse i pMDI'er omfattende:

30

- (a) 0,001 til 0,05% v/v av et formoterolfumaratdihydrat;
- (b) 0,05 til 0,16% v/v av beklometasondipropionat (BDP);
- (c) 2,0 til 4,8% v/v etanol;
- (d) HFA 134a;

35

karakterisert ved at HFA 134a er det eneste drivmidlet og formoterolfumaratdihydrat er suspendert i en mikronisert form mens beclametasondipropionat er fullstendig oppløst.

- 5 Ifølge et annet aspekt tilveiebringer oppfinnelsen en trykksatt doseringsinhalator (pMDI) omfattende en kanister fylt med den farmasøytiske formuleringen ifølge oppfinnelsen, og en doseringsventil for utlevering av en terapeutisk effektiv dose av de aktive ingrediensene.
- 10 I et ytterligere aspekt omfatter oppfinnelsen en fremgangsmåte for forebygging og/eller behandling av en inflammatorisk eller obstruktiv luftveissykdom slik som astma eller kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) i et pattedyr, som omfatter administrering ved inhalering av en effektiv mengde av formuleringen beskrevet tidligere.
- 15 Til slutt er oppfinnelsen rettet på anvendelsen av et kortikosteroid for aerosol-formulering for inhalering omfattende et formoterolfumaratdihydrat som en aktiv ingrediens og en blanding av HFA134 og etanol som vehikkel, for redusering av oppløseligheten av formoterolfumaratdihydratet i vehikkelen hvor vehikkelen har en polaritet uttrykt som dielektrisk konstant ϵ_m som er mellom ca. 9,5 og ca. 11,0, fortrinnsvis mellom ca. 9,5 og ca. 10,5.
- 20

DEFINISJONER

- 25 Uttrykkene "aktivt legemiddel", "aktiv ingrediens", "aktiv", "aktiv forbindelse", "aktiv substans" og "terapeutisk middel" er anvendt som synonymer.

- 30 Formoterol omfatter to asymmetriske sentre og kan dermed eksistere i form av fire forskjellige stereoisomerer; videre kan dets fumaratsalt eksistere i to forskjellige støkiometrier, f.eks. 1:1 og 2:1.

- 35 Uttrykket "formoterolfumarat" refererer til saltet hvori formoterol kan være hver av de mulige isomerene enten i stort sett ren form eller blandet i ethvert blandingsforhold, fortrinnsvis som en racemisk blanding av (R,R) og (S,S) stereoisomerene.

Uttrykkene "% v/v" og "% v/vol" betyr hhv. vektprosenten av komponenten med hensyn til totalvekten eller totalvolumet av sammensetningen. "% v/v" tilsvarende "% v/vol" kan beregnes ved å bestemme vehikkelens tetthet.

- 5 "Daglig terapeutisk effektiv dose" betyr kvantiteten av aktiv ingrediens administrert én gang ved inhalering ved utløsning av inhalatoren.

"Utløsning" betyr frigjøringen av den aktive ingrediensen fra anordningen ved en enkel aktivering (f.eks. mekanisk eller pust).

10

"Massemidian-aerodynamisk diameter" betyr diameteren på 50 vektprosent av de aerosoliserte partiklene ved utløsning av inhalatoren.

15

"Ko-løsningsmiddel" betyr en substans som har en høyere polaritet enn den til drivmidlet.

20

"Kjemisk stabil formulering" betyr en formulering hvor stabiliteten og lagringstiden av den aktive ingrediensen oppfyller kravene til "the ICH Guideline Q1A" som refererer til "Stability Testing of new Active Substances (and Medicinal Products)".

25

"Fysikalsk stabil" refererer til formuleringer hvori den suspenderte aktive ingrediensen hovedsakelig ikke utviser noe vekst i partikkelstørrelse over et forlenget tidsrom, lett kan dispergeres og, ved redispersjon, ikke flokkulerer raskt nok til å forhindre dens konstante dosering.

30

"Respirerende fraksjon" refererer til en indeks av prosentandelen av aktive partikler som ville nå dypt inn i lungene til en pasient.

Den respirerende fraksjonen, også angitt som finpartikkelfraksjon, er evaluert ved anvendelse av et passende in-vitro apparat slik som Multistage Cascade Impactor eller Multi Stage Liquid Impinger (MLSI) ifølge prosedyrene rapportert i vanlige farmakopier. Den er beregnet ved forholdet mellom den respirende dosen og den utleverte dosen.

35

Den utleverte dosen er beregnet fra den kumulative avsetningen i apparatet, mens den respirerende dosen (finpartikkeldosen) er beregnet fra avsetningen på Trinn 3 (S3) til filter (AF) tilsvarende partikler $\leq 4,7 \mu\text{m}$.

Ifølge "the Global Initiative for Asthma (GINA) guidelines 2002" er "mild vedvarende astma" definert som en form karakterisert ved daglige symptomer mindre enn to ganger i uka, nattlige astmasymptomer mindre enn to ganger i måneden, og et tvungent ekspirasjonsvolum i ett sekund (FEV_1) høyere enn 80% med en variabilitet som er mellom 20 og 30%.

Den dielektriske konstanten ϵ_m av løsningsmiddelblandingen, ved å vite ϵ -verdien av hvert rene løsningsmiddel, er estimert ved den følgende ligningen:

$$\epsilon_m = (\% \text{løsn.mid}_1 / 100) \epsilon_1 + (\% \text{løsn.mid}_2 / 100) \epsilon_2 + \dots (\% \text{løsn.mid}_n / 100) \epsilon_n$$

De dielektriske konstantene av ren HFA 134a og etanol er henholdsvis 9,51 og 25,7 (Solvay Solkane® HFA13a monograf; "Duncan Q et al Dielectric Analysis of Pharmaceutical Systems, 1995, Taylor and Francis, London").

Konsentrasjonene uttrykt som v/v er omtrentlige ved at de ikke kompenserer for tetthet som ikke passer sammen mellom HFA13a og etanol. Imidlertid kan de nøyaktige verdiene lett bestemmes av en fagmann på området.

FIGUR

Figur – BDP-oppløselighet (% v/v) i HFA134a inneholdende økende mengde (% v/v) av etanol.

DETALJERT BESKRIVELSE AV OPPFINNELSEN

Den foreliggende oppfinnelsen tilveiebringer en farmasøytisk aerosolformulering for anvendelse pMDI'er omfattende:

- (a) 0,001 til 0,05% v/v av et formoterolfumaratdihydrat;
- (b) 0,05 til 0,16% v/v av beklometasondipropionat (BDP);
- (c) 2,0 til 4,8% v/v etanol;
- (d) HFA 134a;

karakterisert ved at HFA134a er det eneste drivmidlet og formoterolsaltet er suspendert i en mikronisert form i formuleringen mens beklometasondipropionat er fullstendig oppløst.

Fortrinnsvis omfatter formuleringen som aktive ingredienser bare kombinasjonen av formoterolsalt og beklometasondipropionat.

5 Formoterolfumaratdihydratet er fortrinnsvis til stede som en racemisk blanding av (R,R) og (S,S) stereoisomerene. Det er også fortrinnsvis til stede i en krystallinsk form, mer foretrukket med en krystallinitetsgrad høyere enn 95%, enda mer foretrukket høyere enn 98%, som bestemt ifølge kjente fremgangsmåter.

10 Konsentrasjonen av formoterolfumaratdihydrat går fra 0,001 til 0,05% v/v, fortrinnsvis fra 0,002 til 0,03% v/v, og mer foretrukket fra 0,0025 til 0,01% v/v.

Fordelaktig kan beklometasondipropionat (BDP) anvendes i den vannfrie formen eller som solvat slik som monohydratform.

15 Konsentrasjonen av BDP er mellom 0,05 og 0,16% v/v, fortrinnsvis mellom 0,06 og 0,12% v/v, og mer foretrukket mellom 0,07 og 0,10% v/v.

20 Det har overraskende blitt funnet at, i en blanding av etanol og HFA134a drivmiddel tilstrekkelig for oppløsning av en terapeutisk mengde av beklometasondipropionat, reduserer nærværet av kortikosteroidet i betydelig grad oppløseligheten av formoterolfumaratdihydrat, som hindrer forekomsten av Ostwald-modningsprosessen og dermed veksten av partikkelstørrelsen.

25 Dette funnet bidrar til å øke den fysikalske stabiliteten av de suspenderte partiklene av formoterolsaltet over et forlenget tidsrom.

30 Nærværet av formoterolsaltet i suspensjon gjør den kjemiske stabiliteten av formuleringen i betydelig grad avhengig av den kjemiske stabiliteten av oppløst BPD, og det har blitt funnet at BDP i etanol/HFA134a-blanding kan lagres ved romtemperatur uten betydelig nedbrytning i minst 35 måneder.

35 Imidlertid kontrolleres partikkelstørrelsen av et suspendert legemiddel av størrelsen som det faste medikamentet reduseres til ved mikronisering, mens den til det oppløste legemidlet kontrolleres av størrelsen på dråpene generert ved utløsning av inhalatoren.

Derfor er formuleringen ifølge oppfinnelsen, ved utløsning av inhalatoren, svært virkningsfull, særlig for behandlingen av mild vedvarende astma, som gir partikler av formoterol med en MMAD i området 2-5 μm som er kjent å være kraftigere bronkodilatorer, og partikler av BDP med en mindre MMAD ($< 1,5 \mu\text{m}$) som lett kan nå den bronchiolo-alveolære distale delen av luftveiene hvor inflammasjon er kjent å spille en rolle i spontane eksaserbasjoner av astmasymptomer.

I motsetning til den foretrukne læren ifølge teknikkens stilling som foreslår anvendelsen av mindre polart HFA227-drivmiddel eller blandinger derav med HFA134a for fremstillingen av suspendert formulering, i lys av den uventede effekten av BDP på oppløseligheten av formoterolsaltet, kan aerosolformuleringen ifølge oppfinnelsen benytte HFA134a som det eneste drivmidlet som utviser et høyrere damptrykk. Et høyere trykk kan så føre til mer effektiv atomisering og finere sprayer.

Oppsummert så omfatter fordelene med oppfinnelsen i noen eller alle dens utførelsesformer det faktum at aerosolformuleringen ifølge oppfinnelsen er miljøvennlig, kjemisk mer stabil enn formuleringen ifølge teknikkens stilling, mindre mottakelig for Ostwald-modning, og dermed fysikalsk stabil, kan levere en høy respirerende fraksjon, på grunn av det lave inneholdet av etanol, og kan fremstilles lett og/eller økonomisk.

Formuleringens vehikkel omfatter en blanding av HFA134a og etanol.

Fortrinnsvis er vehikkelens polaritet mellom ca. 9,5 og ca. 11,0, mer foretrukket mellom ca. 9,5 og ca. 10,5 uttrykt som dielektrisk konstant.

Mengden av etanol bør være mellom 2,0 og 4,8% v/v. Fortrinnsvis er mengden mellom 2,2 og 4,5% v/v, mer foretrukket mellom 2,5% og 4,0% v/v, enda mer foretrukket mellom 2,6% og 3,5% v/v.

I en bestemt utførelsesform kan mengden være mellom 3,0 og 3,5% v/v.

Fordelaktig kan formuleringen ifølge oppfinnelsen være egnet til utlevering av en terapeutisk mengde av formoterolfumaratdihydrat og beklometasondipropionat i en eller to utløsninger (innsprøytinger) av inhalatoren.

For eksempel vil formuleringene være egnet til utlevering av 6-12 µg formoterol (som fumaratdihydrat) per utløsning, spesielt 6 µg eller 12 µg per utløsning, og 50-200 µg beklometasondipropionat per utløsning, spesielt 50 eller 100 µg per utløsning.

- 5 Formuleringen ifølge oppfinnelsen vil anvendes sammen med en egnet doseringsventil. Fordelaktig kan formuleringen utløses av en doseringsventil som er i stand til å utlevere et volum på mellom 50 µl og 100 µl, f.eks. 50 µl, eller 63 µl eller 100 µl.

- 10 En fagmann på området kan justere konsentrasjonen av de aktive ingrediensene innenfor det påkrevde området avhengig av volumet av doseringsventilen.

- 15 For eksempel for en 6 µg formoteroldose (som fumaratdihydrat) og en 50 µg beklometasondipropionatdose, når en 63 µl doseringsventil anvendes, ville sluttkonsentrasjonen av formoterolfumaratdihydrat utlevert per utløsning være 0,0095% (v/vol), mens den til BDP per utløsning ville være 0,079% (v/vol).

- 20 For en 6 µg formoteroldose (som fumaratdihydrat) og en 100 µg beklometasondipropionatdose, når en 100 µl doseringsventil anvendes, ville sluttkonsentrasjonen av formoterol utlevert per utløsning være 0,006% (v/vol), mens den til BDP per utløsning ville være 0,1% (v/vol).

- 25 For en 12 µg formoteroldose (som fumaratdihydrat) og en 100 µg beklometasondipropionatdose, når en 100 µl doseringsventil anvendes, ville sluttkonsentrasjonen av formoterol utlevert per utløsning være 0,012% (v/vol), mens den til BDP per utløsning ville være 0,1% (v/vol).

- 30 For en 6 µg formoteroldose (som fumaratdihydrat) og en 50 µg beklometasondipropionatdose, når en 50 µl doseringsventil anvendes, ville sluttkonsentrasjonen av formoterol utlevert per utløsning være 0,012% (v/vol), mens den til BDP per utløsning ville være 0,1% (v/vol).

- 35 I formuleringen ifølge oppfinnelsen virker den lave mengden av etanol som et oppløsningsmiddel for oppløsning av BDP men som også støtter den fysikalske stabiliteten av formuleringen.

Imidlertid kan formuleringen ifølge oppfinnelsen omfatte lave mengder av et overflateaktivt stoff med det formål å stabilisere ytterligere den suspenderte aktive ingrediensen og ventilsøringen.

- 5 Egnede kjente overflateaktive stoffer omfatter polysorbat 20, polysorbat 80, isopropylmyristat, oleinsyre, sorbitantrioleat og lecitin.

For eksempel kan mengder av lecitin eller oleinsyre som er mellom 0,002 og 0,05% v/v tilsettes til formuleringen.

10

I en utførelsesform kan formuleringen ifølge oppfinnelsen også omfatte ytterligere aktive ingredienser egnet til inhalering slik som muskarine reseptorantagonister og PDE4-inhibitorer.

- 15 Den farmasøytiske formuleringen ifølge oppfinnelsen kan fylles i kanistere egnet til utlevering av farmasøytiske aerosolformuleringer. Kanistere omfatter generelt en container slik som plast eller plastbelagt glassflaske eller fortrinnsvis en metallboks, for eksempel en aluminiumsboks som eventuelt kan være anodisert, lakkbelagt og/eller plastbelagt, hvor containeren er lukket med en doseringsventil.

20

Fortrinnsvis benyttes aluminiumsbokser slik som dem som for eksempel er kommersielt tilgjengelige fra Presspart.

- 25 Doseringsventilene innlemmer en pakning for å forhindre lekkasje av drivmiddel gjennom ventilen.

- 30 Pakningen kan omfatte ethvert egnet elastomermateriale slik som for eksempel lavtetthet-polyetylen, klorbutyl, svarte og hvite butadien-akrylonitril-gummier, butylgummi, neopren, EPDM (f.eks. som beskrevet i W0 95/02651) og TPE (termoplastisk elastomer; f.eks. beskrevet i W0 92/11190). EPDM-gummier er foretrukket.

- 35 Egnede ventiler er kommersielt tilgjengelige fra kjente produsenter, for eksempel fra Valois, Frankrike, Bespak plc UK, 3M, Neotechnic Ltd UK. Fortrinnsvis benyttes ventilene fra Bespack solgt under koden 000100200376.

Konvensjonelle bulkproduksjonsmetoder og kjent maskineri kan anvendes for fremstillingen av storskala-batcher for den kommersielle produksjonen av fylte kanistere.

- 5 Hver fylte kanister er hensiktsmessig tilpasset i en egnet kanalførende anordning før anvendelse for å danne en doseringsinhalator for administrering av medikamentet inn i lungene til en pasient. Egnede kanalførende anordninger omfatter for eksempel en ventilutløser og en sylindrisk eller kjeglelignende passasje som medikamentet kan leveres gjennom fra den fylte kanisteren via doseringsventilen til en pasients munn, 10 f.eks. en munnstykke-utløser.

- I et typisk arrangement er ventilskaftet plassert i en dyseblokk som har en åpning som fører til et ekspansjonskammer. Ekspansjonskammeret har en utgangsåpning som strekker seg inn i munnstykket. Utløsnings (utgangs) åpninger med en diameter i 15 området 0,15-0,45 mm og en lengde fra 0,30 to 1,7 mm er generelt egnet.

Fortrinnsvis kan en åpning med en diameter fra 0,2 til 0,44 mm anvendes, f.eks. 0,22, 0,25, 0,30, 0,33 eller 0,42 mm.

- 20 I tilfelle inntrengning av vann i formuleringen skal unngås, kan det være ønskelig å vikle MDI-produktet rundt i en elastisk innpakning som er i stand til å motstå vann-inntrengning.

- Det kan også være ønskelig å innarbeide et materiale innenfor innpakningen som er i 25 stand til å adsorbere et hvilket som helst drivmiddel og ko-løsningsmiddel som kan lekke fra kanisteren (f.eks. en molekylsikt).

- Eventuelt kan pMDI-anordningen fylt med formuleringen ifølge oppfinnelsen benyttes sammen med egnede tilleggsanordninger som favoriserer den korrekte anvendelsen 30 av inhalatoren.

Tilleggsanordningene er kommersielt tilgjengelige og, avhengig av deres form og størrelse, er kjent som "avstandsholdere", "reservoarer" eller "ekspansjonskammere".

- 35 Volumatic™ er for eksempel én av de mest kjente og anvendte reservoarene, mens Aerochamber™ er én av de mest anvendte og kjente avstandsholderne.

Et egnet ekspansjonskammer er rapportert for eksempel i WO 01/49350.

pMDI-anordningen kan også være utstyrt med en doseteller eller en doseindikator, som teller antall administrerte doser og viser enten numerisk eller ved hjelp av en annen anordning antall gjenværende doser, slik at pasienten vil være klar over når legemiddelkanisteren har utlevert sitt foreskrevne innhold.

Formuleringen ifølge oppfinnelsen kan også anvendes med vanlige trykksatte, pustaktiverte inhalatorer slik som de kjent med de registrerte navnene av Easi-BreatheTM og AutohalerTM.

Administrering av aerosolformuleringen ifølge oppfinnelsen kan indikeres for forebyggingen og/eller behandlingen av milde, moderate eller alvorlige akutte eller kroniske symptomer eller for profylaktisk behandling av luftveissykdommer slik som astma og kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS). Andre luftveissykdommer karakterisert ved obstruksjon av de periferiske luftveiene som et resultat av inflammasjon og nærvær av slim slik som kronisk obstruktiv bronkitt og kronisk bronkitt kan også dra nytte av denne type formulering.

Særlig, som nevnt ovenfor, kan aerosolformuleringen ifølge oppfinnelsen indikeres for å kontrollere symptomer i pasienter påvirket av mild vedvarende astma.

Oppfinnelsen er bedre illustrert av de følgende eksemplene.

Eksempel 1

Oppløseligheten av BDP i HFA134a/etanol-blandingene ble bestemt ifølge fremgangsmåten rapportert i Gupta A et al, J. Aerosol Medicine, 2003, 16(2), 167-174, noe modifisert som følger.

Ampuller som inneholdt overskudd av BDP ble fremstilt ved 2%, 3%, 4% og 5% etanol i HFA134a.

Etter likevekt ble prøvene filtrert gjennom et 0,2 µm PTFE-filter koplet in-line med Presspart standard C126 kanistere påmontert Bepak EPDM med et dypperør.

Resultatene er rapportert i plottet i Figur hvorfra BDP-oppløseligheten kan ekstrapoleres.

Eksempel 2

5

Oppløseligheten av formoterolfumaratdihydrat i HFA134a:etanol 97,3:2,7 (v/v) i nærværet og i fraværet av 0,1% v/v BDP, ble estimert ifølge fremgangsmåten i Eksempel 1.

10 Oppløseligheten av formoterolfumaratdihydrat ved 20°C uten BDP viste seg å være ca. 0,005 µg/µl som tilsvarer ca. 0,0005% v/v.

Etter tilsetning av 50 µl av 0,1 v/v BDP-oppløsning, synker den mer enn halvparten, dvs. til 0,002 µg/µl som tilsvarer ca. 0,0002% v/v.

15

Sammenligningseksempel 3

Oppløseligheten av formoterolfumaratdihydrat i HFA227:etanol 92,5:7,5 (v/v) i nærværet og i fraværet av BDP ble estimert ifølge fremgangsmåten i Eksempel 2.

20

Oppløseligheten av formoterolfumaratdihydrat ved 20°C uten BDP viste seg å være ca. 0,03 µg/µl som tilsvarer 0,003% v/v, og den endrer seg ikke i nærværet av BDP.

Sammenligningseksempel 4

25

Oppløseligheten av formoterolfumaratdihydrat i HFA227:etanol 97,3:2,7 (v/v) i nærværet og i fraværet av BDP ble estimert ifølge fremgangsmåten i Eksempel 2.

Oppløseligheten av formoterolfumaratdihydrat ved 20°C uten BDP viste seg å være ca. 0,006 µg/µl som tilsvarer 0,0006% v/v, og den endrer seg ikke i nærværet av BDP.

30

Eksempel 5

En aerosolformulering ble fremstilt ved å starte fra mikronisert formoterolfumaratdihydrat oppnådd ved maling med en MMD som var mellom 2 og µm og beklometasondipropionat som kommersielt tilgjengelig.

35

Formuleringen har den følgende sammensetningen:

	Formoterolfumaratdihydrat	0,0095% v/v
	Beklometasondipropionat	0,079% v/v
5	Etanol	2,7% v/v
	HFA134	til 100%

Denne formuleringen ble fylt i en aluminiumskanister under trykk og påmontert en doseringsventil som har et 63 µl doseringskammer.

10

Den er hensiktsmessig for utlevering av 6 µg formoterol og 50 µg beklometason-dipropionat per utløsning.

15

Aerosol-ytelsen ble fastslått ved anvendelse av en Andersen Cascade Impactor ifølge prosedyren beskrevet i den europeiske farmakopø (the European Pharmacopoeia), 6. utgave, 2009 (6.5), del 2.09.18. Kvantifisering av beklometasondipropionat (BDP) og formoterolfumaratdihydrat (FF) ble utført ved anvendelse av en HPLC-metode.

20

De følgende parametrene ble bestemt:

25

i) utlevert dose beregnes fra den kumulative avsetningen i ACI'en, delt med antall utløsninger per forsøk;

ii) respirerende dose (finpartikkeldose = FPD) oppnås fra avsetningen fra Trinn 3 (S3) til filter (AF) i ACI'en, som tilsvarer partikler med diameter $\leq 4,7 \mu\text{m}$, delt med antall utløsninger per forsøk;

iii) respirerende fraksjon (finpartikkelfraksjon = FPF) som er prosentforholdet mellom den respirerende dosen og den utleverte dosen;

iv) massemedian-aerodynamisk diameter (MMAD) som er diameteren hvor de masse-aerodynamiske diametrene av de utsendte partiklene er likt fordelt;

30

v) geometrisk standardavvik (GSD) som er et mål på spredningen av den aerodynamiske partikkelstørrelsesfordelingen.

Resultatene er oppsummert i Tabell.

Tabell: Oppsummering av aerosol-ytelser. Data representerer gjennomsnitt (n=2)

Legemiddel	BDP	FF
Utlevert dose (μg)	46,0	3,9
Finpartikkeldose (μg)	30,0	2,3
Finpartikkelfraksjon (%)	64,0	59,3
MMAD (μm)	1,1	2,0
GSD	2,2	1,5

- 10 Oppløsingene ifølge oppfinnelsen er i stand til å tilveiebringe, ved utløsning av pMDI-anordningen som de er inneholdt i, en FPF som er mye høyere enn 50% for begge de aktive ingrediensene.

Eksempel 6

15

En aerosolformulering fremstilles med den følgende sammensetningen:

	Formoterolfumaratdihydrat	0,006% v/v
	Beklometasondipropionat	0,1% v/v
20	Etanol	3,0% v/v
	HFA134	til 100%

Denne formuleringen fylles i en aluminiumskanister under trykk og påmonteres en doseringsventil som har et 100 μl doseringskammer.

25

Eksempel 7

En aerosolformulering kan fremstilles med den følgende sammensetningen:

30	Formoterolfumaratdihydrat	0,012% v/v
	Beklometasondipropionat	0,1% v/v
	Etanol	3,0% v/v
	HFA134	til 100%

Denne formuleringen fylles i en aluminiumskanister under trykk og påmonteres en doseringsventil som har et 50 µl doseringskammer.

Eksempel 8

- 5 En aerosolformulering fremstilles med den følgende sammensetningen:

	Formoterolfumaratdihydrat	0,019% v/v
	Beklometasondipropionat	0,16% v/v
	Etanol	4,7% v/v
10	HFA134	til 100%

Denne formuleringen fylles i en aluminiumskanister under trykk og påmonteres en doseringsventil som har et 63 µl doseringskammer.

- 15 Eksempel 9

En aerosolformulering fremstilles med den følgende sammensetningen:

	Formoterolfumaratdihydrat	0,0095% v/v
20	Beklometasondipropionat	0,079% v/v
	Etanol	2,0% v/v
	HFA134	til 100%

- 25 Denne formuleringen fylles i en aluminiumskanister under trykk og påmonteres en doseringsventil som har et 63 µl doseringskammer.

Patentkrav

1. Farmasøytisk aerosolformulering for anvendelse i trykksatte doseringsinhalatorer omfattende:

- 5 (a) 0,001 til 0,05% v/v av et formoterolfumaratdihydrat;
 (b) 0,05 til 0,16% v/v av beklometasondipropionat;
 (c) 2,0 til 4,8% v/v etanol;
 (d) HFA 134a;

10 karakterisert ved at 1,1,1,2-tetrafluoretan er det eneste drivmidlet og formoterolfumaratdihydrat er suspendert i en mikronisert form i formuleringen mens beklometasondipropionat er fullstendig oppløst.

15 2. Formulering ifølge krav 1, som, som aktive ingredienser, bare omfatter kombinasjonen av formoterolfumaratdihydrat og beklometasondipropionat.

3. Formulering ifølge krav 1 eller 2, hvor mengden av etanol er mellom 2,5 til 4,5% v/v.

20 4. Formulering ifølge krav 3, hvor mengden er mellom 2,5% og 4,0% v/v.

5. Trykksatt doseringsinhalator omfattende en kanister fylt med den farmasøytiske aerosolformuleringen ifølge et hvilket som helst av krav 1 til 4, og en doseringsventil for utlevering av terapeutisk effektive doser av de aktive ingrediensene.

25 6. Trykksatt doseringsinhalator ifølge krav 5, hvor dosen av formoterolfumaratdihydrat er 6 eller 12 µg.

30 7. Trykksatt doseringsinhalator ifølge krav 5 eller 6, hvor dosen av beklometasondipropionat er 50 eller 100 µg.

8. Farmasøytisk aerosolformulering ifølge et hvilket som helst av krav 1 til 4 for anvendelse for forebygging og/eller behandling av mild, moderat eller alvorlig, akutte eller kroniske symptomer eller for profylaktisk behandling av en luftveissykdom.

35

9. Formulering ifølge krav 8, hvor sykdommen er astma eller kronisk obstruktiv lungesykdom.

5 10. Anvendelse av et kortikosteroid for aerosolformulering for inhalering omfattende et formoterol-farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat som en aktiv ingrediens og en blanding av HFA134 og etanol som vehikkel, for redusering av oppløseligheten av formoterolsaltet i vehikkelen hvor vehikkelen har en polaritet uttrykt som dielektrisk konstant ϵ_m som er mellom ca. 9,5 og ca. 11,0.

10 11. Anvendelse ifølge krav 10, hvor kortikosteroidet er valgt fra gruppen bestående av beklometasondipropionat og solvater derav, budesonid og epimerer derav, flutikason og estere derav, mometasonfuroat, flunisolid og ciclesonid.

15 12. Anvendelse ifølge krav 11, hvor kortikosteroidet er beklometasondipropionat.

Figur

