



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 10 2006 023 756 A1** 2007.11.29

(12)

Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: **10 2006 023 756.0**

(22) Anmeldetag: **20.05.2006**

(43) Offenlegungstag: **29.11.2007**

(51) Int Cl.⁸: **A61K 9/08** (2006.01)

A61K 9/72 (2006.01)

A61K 31/46 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

(71) Anmelder:

**Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG,
55218 Ingelheim, DE**

(72) Erfinder:

**Kreher, Christoph, 55218 Ingelheim, DE; Scaffidi,
Luigi, 55411 Bingen, DE; Spallek, Michael, 55218
Ingelheim, DE**

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

(54) Bezeichnung: **Ethanolhaltige Aerosolformulierung für die Inhalation**

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft treibgasfreie, ethanolhaltige Aerosolformulierungen für die Inhalation mit definierter Teilchengrößenverteilung.

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft treibgasfreie, ethanolhaltige Aerosolformulierungen für die Inhalation mit definierter Teilchengrößenverteilung.

Hintergrund der Erfindung

[0002] Die inhalative Applikation von Arzneimitteln gelangt nicht ausschließlich, aber insbesondere bei der Therapie von Atemwegserkrankungen wie beispielsweise Asthma oder COPD zur Anwendung. Geeignete Arzneimittelformulierungen sind neben Pulverformulierungen und treibgashaltigen Aerosolformulierungen vor allem auch treibgasfreie wässrige oder wässrig-alkoholische Lösungen von Wirkstoffen.

[0003] Solche treibgasfreien Lösungsformulierungen sind im Stand der Technik bekannt. Ethanolische Formulierungen werden beispielsweise durch die WO 97/01329 offenbart. Wässrige Systeme werden beispielsweise durch die WO 98/27959 beschrieben. Wässrige Formulierungen für die Inhalation können jedoch dann nicht zum Einsatz gelangen, wenn eine ausreichende Löslichkeit der Arzneimittelbestandteile in Wasser nicht gegeben ist.

[0004] Ausgehend von wässrigen Formulierungen kann die Löslichkeit von Formulierungsbestandteilen erhöht werden, indem dem wässrigen System Ethanol beigemischt wird. Allerdings wurde gefunden, dass die Ethanol-Konzentration in einer wässrigen Aerosolformulierung die Teilchengrößenverteilung des durch ein Inhalationsgerät erzeugten Aerosols entscheidend beeinflusst.

[0005] Es ist Aufgabe der vorliegenden Erfindungen, Aerosollösungsformulierungen bereit zustellen, die gegenüber wässrigen Formulierungen unter Erhalt der Teilchengrößenverteilung ein besseres Löslichkeitsverhalten aufweisen.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

[0006] Überraschenderweise wurde gefunden, dass die Teilchengrößenverteilung eines wässrigen Aerosols weitestgehend unverändert bleibt, wenn Ethanol in Mengen von bis zu 50 Vol.-% zugemischt wird. Bei höheren Ethanolanteilen wird die mittlere Teilchengröße des erzeugten Aerosols dagegen kleiner.

[0007] Dementsprechend betrifft die vorliegende Erfindung treibgasfreie, wässrige Formulierungen für die Inhalation, die neben einem oder mehreren Wirkstoffen und gegebenenfalls enthaltenen Hilfsstoffen Ethanol in einem Anteil von 10 bis 50% (v/v) enthalten.

[0008] Erfindungsgemäß besonders bevorzugt sind die vorstehend genannten Formulierungen, in denen der Ethanolanteil mehr als 10%, bevorzugt mehr als 20%, besonders bevorzugt mehr als 30% beträgt. Besonders bevorzugt sind Formulierungen, bei denen der Ethanolanteil zwischen 40 und 50% beträgt.

[0009] Üblicherweise enthalten die erfindungsgemäßen Formulierungen pharmakologisch verträgliche Säuren zur Einstellung des pH-Wertes. Der pH-Wert der erfindungsgemäßen Formulierung liegt erfindungsgemäß bevorzugt in einem Bereich von 2,0 und 6,5, bevorzugt zwischen 2,2 und 5,0, besonders bevorzugt zwischen etwa 2,5 und 4,5.

[0010] Als pharmakologisch verträgliche Säuren können anorganische oder organische Säuren zur Anwendung gelangen. Beispiele für bevorzugte anorganische Säuren sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure und Phosphorsäure. Beispiele für besonders geeignete organische Säuren sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Ascorbinsäure, Zitronensäure, Äpfelsäure, Weinsäure, Maleinsäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Essigsäure, Ameisensäure und Propionsäure. Bevorzugte anorganische Säuren sind Salzsäure und Schwefelsäure, wobei der Salzsäure erfindungsgemäß besondere Bedeutung zukommt. Unter den organischen Säuren sind Ascorbinsäure, Fumarsäure und Zitronensäure bevorzugt, wobei Zitronensäure erfindungsgemäß besonders bevorzugt ist. Gegebenenfalls können auch Gemische der genannten Säuren eingesetzt werden, insbesondere in Fällen von Säuren, die neben ihren Säureeigenschaften auch andere Eigenschaften, z.B. als Geschmackstoffe oder Antioxidantien besitzen, wie beispielsweise Zitronensäure oder Ascorbinsäure. Gegebenenfalls können auch pharmakologisch verträgliche Basen zum genauen Austitrieren des pH-Wertes eingesetzt werden. Als Basen eignen sich beispielsweise Alkalihydroxide und Alkalicarbonate. Bevorzugtes Alkaliion ist Natrium. Werden solche Basen verwendet, ist darauf zu achten, dass auch die daraus resultierenden Salze, die dann in der fertigen

Arzneimittelformulierung enthalten sind, mit der oben genannten Säure pharmakologisch akzeptabel sind.

[0011] Die erfindungsgemäßen Formulierungen können neben den Wirkstoffbestandteilen gegebenenfalls weitere Hilfsstoffe enthalten. Mögliche Hilfsstoffe sind bevorzugt ausgewählt aus Konservierungsstoffen und Komplexbildnern.

[0012] Die erfindungsgemäßen Formulierungen können als weitere Bestandteile insbesondere Komplexbildner oder Konservierungsstoffe enthalten. Unter Komplexbildner werden im Rahmen der vorliegenden Erfindung Moleküle verstanden, die in der Lage sind Komplexbindungen einzugehen. Bevorzugt sollen durch diese Verbindungen Kationen, besonders bevorzugt metallische Kationen komplexiert werden. Die erfindungsgemäßen Formulierungen enthalten als Komplexbildner bevorzugt Editinsäure (EDTA) oder ein bekanntes Salz davon, z.B. Natrium-EDTA, bzw. Dinatrium-EDTA. Bevorzugt wird Dinatriumedetat, gegebenenfalls in Form seiner Hydrate, besonders bevorzugt in Form seines Dihydrats eingesetzt. Werden im Rahmen der erfindungsgemäßen Formulierungen Komplexbildner verwendet, so liegt deren Gehalt bevorzugt in einem Bereich von 1 bis 50 mg pro 100 ml, besonders bevorzugt in einem Bereich von 2 bis 15 mg pro 100 ml der erfindungsgemäßen Formulierung. Vorzugsweise enthalten die erfindungsgemäßen Formulierungen einen Komplexbildner in einer Menge von etwa 4 bis 12 mg pro 100 ml, besonders bevorzugt von etwa 10 mg pro 100 ml der erfindungsgemäßen Formulierung. Analoges wie bereits für Dinatriumedetat ausgeführt, gilt auch für mögliche, mit EDTA oder seinen Salzen vergleichbare Zusatzstoffe, die komplexbildende Eigenschaften aufweisen und anstelle dessen verwendet werden können, wie beispielsweise Nitrilotriessigsäure und deren Salze.

[0013] Konservierungsstoffe können eingesetzt werden, um die Formulierung vor Kontamination mit pathogenen Keimen zu schützen. Als Konservierungsstoffe eignen sich die dem Stand der Technik bekannten, insbesondere Benzalkoniumchlorid oder Benzoesäure bzw. Benzoate wie Natriumbenzoat in den aus dem Stand der Technik bekannten Konzentrationen. Bevorzugt wird der erfindungsgemäßen Formulierung Benzalkoniumchlorid beigemischt. Die Menge des Benzalkoniumchlorids beträgt dabei zwischen 1 mg und 50 mg pro 100 ml Formulierung, bevorzugt etwa 2 bis 15 mg pro 100 ml, besonders bevorzugt etwa 3 bis 12 mg pro 100 ml, besonders bevorzugt etwa 4 bis 10 mg pro 100 ml der erfindungsgemäßen Formulierung. Benzalkoniumchlorid kann erfindungsgemäß auch im Gemisch mit anderen Konservierungsstoffen zum Einsatz gelangen.

[0014] Die Wirkstoffe, die im Rahmen der erfindungsgemäßen Formulierungen zum Einsatz gelangen können sind vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Anticholinergika, Betamimetika, Corticosteroide, PDE4-Inhibitoren, LTD4-Antagonisten, Dopamin-Agonisten und H1-Antihistaminika, wobei jeweils ein oder mehrere dieser Wirkstoffe enthalten sein können.

[0015] Anticholinergika, die in den erfindungsgemäßen Arzneimittelkombinationen als Wirkstoff eingesetzt werden können, sind bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Tiotropiumsalzen, Oxitropiumsalzen, Flutropiumsalzen, Ipratropiumsalzen, Glycopyrroniumsalzen und Trosopiumsalzen. In den vorstehend genannten Salzen bis stellen die Kationen Tiotropium, Oxitropium, Flutropium, Ipratropium, Glycopyrronium und Trosopium die pharmakologisch aktiven Bestandteile dar. Jede Bezugnahme auf die vorstehend genannten Salze schließt naturgemäß eine Bezugnahme auf die entsprechenden Kationen Tiotropium, Oxitropium, Flutropium, Ipratropium, Glycopyrronium, Trosopium mit ein. Unter den Salzen bis werden erfindungsgemäß diejenigen Verbindungen verstanden, die neben den Kationen Tiotropium, Oxitropium, Flutropium, Ipratropium, Glycopyrronium und Trosopium als Gegenion (Anion) Chlorid, Bromid, Iodid, Sulfat, Phosphat, Methansulfonat, Nitrat, Maleat, Acetat, Citrat, Fumarat, Tartrat, Oxalat, Succinat, Benzoat oder p-Toluolsulfonat enthalten, wobei Chlorid, Bromid, Iodid, Sulfat, Methansulfonat oder p-Toluolsulfonat als Gegenionen bevorzugt sind. Von allen Salzen sind die Chloride, Bromide, Iodide und Methansulfonate besonders bevorzugt. Von besonderer Bedeutung sind Arzneimittelkombinationen, die Tiotropiumsalze, Oxitropiumsalze oder Ipratropiumsalze enthalten, wobei die jeweiligen Bromide erfindungsgemäß besonders bedeutsam sind. Von besonderer Bedeutung ist das Tiotropiumbromid. Die vorstehend genannten Salze können in den erfindungsgemäßen Arzneimittelkombinationen gegebenenfalls in Form ihrer Solvate oder Hydrate, bevorzugt in Form ihrer Hydrate vorliegen. Im Falle des Tiotropiumbromids enthalten die erfindungsgemäßen Arzneimittelkombinationen dieses bevorzugt in Form des kristallinen Tiotropiumbromid Monohydrats, welches aus der WO 02/30928 bekannt ist.

[0016] Gegebenenfalls weisen die vorstehend genannten Anticholinergika chirale Kohlenstoffzentren auf. In diesem Fall können die erfindungsgemäßen Arzneimittelkombinationen die Anticholinergika in Form ihrer Enantiomere, Mischungen der Enantiomere oder Racemate enthalten, wobei vorzugsweise enantiomerenreine Anticholinergika zum Einsatz gelangen.

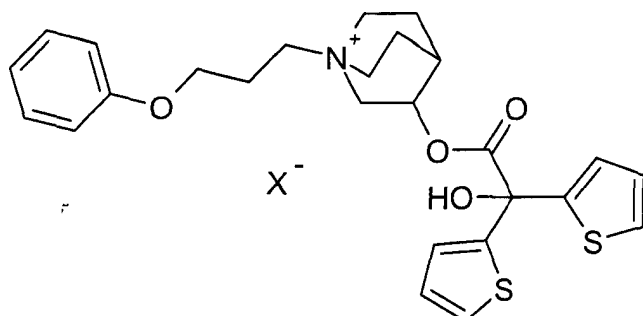
[0017] Werden Tiotropiumsalze eingesetzt, liegt die Konzentration an Tiotropiumkation in den erfindungsge-

mäßigen Arzneimittelformulierungen bevorzugt zwischen 0,01 g pro 100 g Formulierung und 0,06 g pro 100 g Formulierung. Bevorzugt ist eine Menge von 0,015 g/100 g bis 0,055 g/100 g, stärker bevorzugt ist eine Menge von 0,02 g/100 g bis 0,05 g/100 g. Am stärksten bevorzugt ist eine Menge von $0,023 \pm 0,001$ g pro 100 g Formulierung bis zu $0,045 \pm 0,001$ g pro 100 g Formulierung.

[0018] Werden Ipratropiums Salze eingesetzt, liegt die Konzentration an Ipratropiumkation in den erfindungsgemäßen Arzneimittelformulierungen bevorzugt zwischen 0,20 g pro 100 g Formulierung und 1,58 g pro 100 g Formulierung. Bevorzugt ist eine Menge von 0,30 g/100 g bis 1,45 g/100 g, stärker bevorzugt ist eine Menge von 0,40 g/100 g bis 1,32 g/100 g. Am stärksten bevorzugt ist eine Menge von $0,46 \pm 0,02$ g pro 100 g Formulierung bis zu $0,92 \pm 0,02$ g pro 100 g Formulierung.

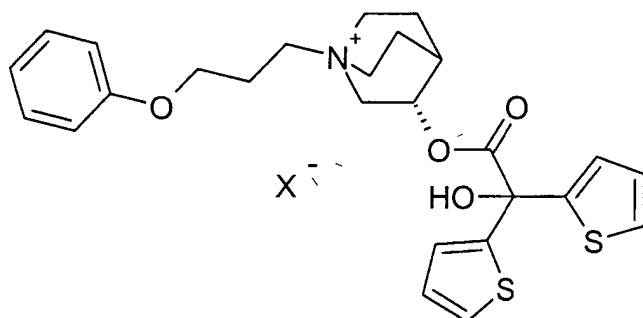
[0019] Werden Oxitropiums Salze eingesetzt, liegt die Konzentration an Oxitropiumkation in den erfindungsgemäßen Arzneimittelformulierungen bevorzugt zwischen 0,20 g pro 100 g Formulierung und 1,58 g pro 100 g Formulierung. Bevorzugt ist eine Menge von 0,30 g/100 g bis 1,45 g/100 g, stärker bevorzugt ist eine Menge von 0,40 g/100 g bis 1,32 g/100 g. Am stärksten bevorzugt ist eine Menge von $0,46 \pm 0,02$ g pro 100 g Formulierung bis zu $0,92 \pm 0,02$ g pro 100 g Formulierung.

[0020] In einer ebenfalls bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind die in den erfindungsgemäßen Zubereitungen enthaltenen Anticholinergika ausgewählt aus den Salzen der Formel



X^- ein einfach negativ geladenes Anion, bevorzugt ein Anion ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluorid, Chlorid, Bromid, Iodid, Sulfat, Phosphat, Methansulfonat, Nitrat, Maleat, Acetat, Citrat, Fumarat, Tartrat, Oxalat, Succinat, Benzoat und p-Toluolsulfonat, bevorzugt Bromid bedeutet gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere oder Hydrate.

[0021] Von besonderer Bedeutung sind solche Arzneimittelkombinationen, die die Enantiomere der Formel



enthalten, worin X^- die vorstehend genannten Bedeutungen aufweisen kann.

[0022] Die Konzentration mit der die vorstehend genannten Anticholinergika in den erfindungsgemäßen Arzneimitteln Zubereitungen enthalten sind liegt erfindungsgemäß bei etwa 4 bis 2000 mg pro 100 g, bevorzugt bei etwa 8 bis 1600 mg pro 100 g. Besonders bevorzugt enthalten 100 g der erfindungsgemäßen Formulierungen etwa 80 bis etwa 1360 mg der vorstehend genannten Anticholinergika (bezogen auf pharmakologisch aktives Kation). Werden die vorstehend genannten Bromide eingesetzt, liegt deren Konzentration in den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen üblicherweise bei etwa 5 bis 2500 mg pro 100 g, bevorzugt bei etwa 10 bis 2000 mg pro 100 g Arzneimitteln Zubereitung. Besonders bevorzugt enthalten 100 g der erfindungsgemäßen Formulierungen etwa 100 bis 1700 mg eines der vorstehend genannten Bromide.

[0023] In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind die in den erfindungs-

gemäßen Zubereitungen enthaltenen Anticholinergika ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus 2,2-Diphenylpropionsäuretropenolester-methobromid, 2,2-Diphenylpropionsäurescopinester-methobromid, 2-Fluor-2,2-Diphenylessigsäurescopinester-methobromid, 2-Fluor-2,2-Diphenylessigsäuretropenolester-methobromid, 3,3',4,4'-Tetrafluorbenzilsäuretropenolester-methobromid, 3,3',4,4'-Tetrafluorbenzilsäurescopinester-methobromid, 4,4'-Difluorbenzilsäuretropenolester-methobromid, 4,4'-Difluorbenzilsäurescopinester-methobromid, 3,3'-Difluorbenzilsäuretropenolester-methobromid, 3,3'-Difluorbenzilsäurescopinester-methobromid, 9-Hydroxy-fluoren-9-carbonsäuretropenolester-methobromid, 9-Fluor-fluoren-9-carbonsäuretropenolester-methobromid, 9-Hydroxy-fluoren-9-carbonsäurescopinester-methobromid, 9-Fluorfluoren-9-carbonsäurescopinester methobromid, 9-Methyl-fluoren-9-carbonsäuretropenolester methobromid, 9-Methyl-fluoren-9-carbonsäurescopinester methobromid, Benzilsäurecyclopropyltropinester-methobromid, 2,2-Diphenylpropionsäurecyclopropyltropinester-methobromid, 9-Hydroxy-xanthen-9-carbonsäurecyclopropyltropinester-methobromid, 9-Methyl-fluoren-9-carbonsäurecyclopropyltropinester-methobromid, 9-Methyl-xanthen-9-carbonsäurecyclopropyltropinester-methobromid, 9-Hydroxy-fluoren-9-carbonsäurecyclopropyltropinester-methobromid, 4,4'-Difluorbenzilsäuremethylestercyclopropyltropinester-methobromid, 9-Hydroxy-xanthen-9-carbonsäuretropenolester-methobromid, 9-Hydroxy-xanthen-9-carbonsäurescopinester methobromid, 9-Methyl-xanthen-9-carbonsäuretropenolester-methobromid, 9-Methylxanthen-9-carbonsäurescopinester-methobromid, 9-Ethyl-xanthen-9-carbonsäuretropenolester methobromid, 9-Difluormethyl-xanthen-9-carbonsäuretropenolester-methobromid und 9-Hydroxymethyl-xanthen-9-carbonsäurescopinester-methobromid.

[0024] Statt der vorstehend genannten Bromide können in den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen beispielsweise auch die entsprechenden Fluoride, Chloride, Iodide, Sulfate, Phosphate, Methansulfonate, Nitrate, Maleate, Acetate, Citrate, Fumarate, Tartrate, Oxalate, Succinate, Benzoate oder auch p-Toluolsulfonate enthalten sein, wobei den Bromiden allerdings besondere Bedeutung zukommt.

[0025] Die vorstehend genannten Verbindungen können gegebenenfalls in Form ihrer Enantiomere, Mischungen ihrer Enantiomere oder Racemate, sowie gegebenenfalls in Form ihrer Hydrate und/oder Solvate enthalten sein.

[0026] Die Konzentration mit der die vorstehend genannten Anticholinergika in den erfindungsgemäßen Arzneimitteln Zubereitungen enthalten sind liegt erfindungsgemäß bei etwa 4 bis 2000 mg pro 100 g, bevorzugt bei etwa 8 bis 1600 mg pro 100 g. Besonders bevorzugt enthalten 100 g der erfindungsgemäßen Formulierungen etwa 80 bis etwa 1360 mg der vorstehend genannten Anticholinergika (bezogen auf pharmakologisch aktives Kation). Werden die vorstehend genannten Bromide eingesetzt, liegt deren Konzentration in den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen üblicherweise bei etwa 5 bis 2500 mg pro 100 g, bevorzugt bei etwa 10 bis 2000 mg pro 100 g Arzneimitteln Zubereitung. Besonders bevorzugt enthalten 100 g der erfindungsgemäßen Formulierungen etwa 100 bis 1700 mg eines der vorstehend genannten Bromide.

[0027] Als Betamimetika gelangen hierbei vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Albuterol, Arformoterol, Bambuterol, Bitolterol, Broxaterol, Carbuterol, Clenbuterol, Fenoterol, Formoterol, Hexoprenaline, Ibuterol, Isoetharine, Isoprenaline, Levosalbutamol, Mabuterol, Meluadrine, Metaproterenol, Orciprenaline, Pirbuterol, Procaterol, Reoproterol, Rimiterol, Ritodrine, Salmefamol, Salmeterol, Soterenol, Sulphonterol, Terbutaline, Tiaramide, Tolbuterol, Zinterol, CHF-1035, HOKU-81, KUL-1248, 3-(4-{6-[2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethyl-phenyl)-ethylamino]-hexyloxy}-butyl)-benzyl-sulfonamid, 5-[2-(5,6-Diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxy-ethyl]-8-hydroxy-1H-quinolin-2-on, 4-Hydroxy-7-[2-{[3-(2-phenylethoxy)propyl]sulphonyl}ethyl]-amino]ethyl]-2(3H)-benzothiazolon, 1-(2-Fluoro-4-hydroxyphenyl)-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]ethanol, 1-[3-(4-Methoxybenzyl-amino)-4-hydroxyphenyl]-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]ethanol, 1-[2H-5-hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-N,N-dimethylaminophenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol, 1-[2H-5-hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-methoxyphenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol, 1-[2H-5-hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-n-butyloxyphenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol, 1-[2H-5-hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[4-[3-(4-methoxyphenyl)-1,2,4-triazol-3-yl]-2-methyl-2-butylamino]ethanol, 5-Hydroxy-8-(1-hydroxy-2-isopropylaminobutyl)-2H-1,4-benzoxazin-3-(4H)-on, 1-(4-Amino-3-chloro-5-trifluormethylphenyl)-2-tert.-butylamino]ethanol, 6-Hydroxy-8-{1-hydroxy-2-[2-(4-methoxy-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on, 6-Hydroxy-8-{1-hydroxy-2-[2-(4-phenoxy-essigsäurethylester)-1,1-dimethyl-ethylamino]-ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on, 6-Hydroxy-8-{1-hydroxy-2-[2-(4-phenoxy-essigsäure)-1,1-dimethyl-ethylamino]-ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on, 8-{2-[1,1-Dimethyl-2-(2,4,6-trimethylphenyl)-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on, 6-Hydroxy-8-{1-hydroxy-2-[2-(4-hydroxy-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on, 6-Hydroxy-8-{1-hydroxy-2-[2-(4-isopropyl-phenyl)-1,1-dimethylethylamino]-ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on, 8-{2-[2-(4-Ethylphenyl)-1,1-dimethylethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on, 8-{2-[2-(4-Ethoxyphe-

nyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl]-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on, 4-(4-{2-[2-Hydroxy-2-(6-hydroxy-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-yl)-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenoxy)-buttersäure, 8-{2-[2-(3,4-Difluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl]-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on und 1-(4-Ethoxy-carbonylamino-3-cyano-5-fluorophenyl)-2-(tert.-butylamino)ethanol, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere, Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Solvate oder Hydrate. Erfindungsgemäß bevorzugt sind die Säureadditionssalze der Betamimetika ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, Hydrosulfat, Hydrophosphat, Hydromethansulfonat, Hydronitrat, Hydromaleat, Hydroacetat, Hydrocitrat, Hydrofumarat, Hydrotartrat, Hydrooxalat, Hydrosuccinat, Hydrobenzoat und Hydro-p-toluolsulfonat.

[0028] Die Konzentration der vorstehend genannten Betamimetika in den erfindungsgemäßen Formulierungen liegt üblicherweise bei etwa 0,1 bis 1600 mg pro 100 g, bevorzugt bei etwa 0,5 bis 1000 mg pro 100 g, besonders bevorzugt 0,75 bis 200 mg pro 100 g.

[0029] Besonders bevorzugt enthalten 100 g der erfindungsgemäßen Formulierungen etwa 1 bis etwa 100 mg der vorstehend genannten Betamimetika (jeweils bezogen auf die freie Base der vorstehend genannten Verbindungen).

[0030] Als Corticosteroide gelangen hierbei vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Prednisolon, Prednison, Butixocortpropionat, Flunisolid, Beclomethason, Triamcinolon, Budesonid, Fluticason, Mometason, Ciclesonid, Rofleponid, Dexamethason, Betamethason, Deflazacort, RPR-106541, NS-126, ST-26, 6,9-Difluoro-17-[(2-furanylcarbonyl)oxy]-11-hydroxy-16-methyl-3-oxo-androsta-1,4-dien-17-carbothionsäure(S)-fluoromethylester, 6,9-Difluoro-11-hydroxy-16-methyl-3-oxo-17-propionyloxy-androsta-1,4-dien-17-carbothionsäure(S)-(2-oxo-terahydro-furan-3S-yl)ester und Etiprednol-dichloroacetat gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere oder Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer Salze und Derivate, ihrer Solvate und/oder Hydrate. Jede Bezugnahme auf Steroide schließt eine Bezugnahme auf deren gegebenenfalls existierende Salze oder Derivate, Hydrate oder Solvate mit ein. Beispiele möglicher Salze und Derivate der Steroide können sein: Alkalisalze, wie beispielsweise Natrium- oder Kaliumsalze, Sulfobenzoate, Phosphate, Isonicotinate, Acetate, Propionate, Dihydrogenphosphate, Palmitate, Pivalate oder auch Furoate.

[0031] Die Konzentration der vorstehend genannten Steroide in den erfindungsgemäßen Formulierungen liegt üblicherweise bei etwa 10 bis 1800 mg pro 100 g, bevorzugt bei etwa 100 bis 1500 mg pro 100 g, besonders bevorzugt 200 bis 1000 mg pro 100 g. Besonders bevorzugt enthalten 100 g der erfindungsgemäßen Formulierungen etwa 400 bis etwa 700 mg der vorstehend genannten Steroide.

[0032] Als PDE4-Inhibitoren gelangen hierbei vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Enprofyllin, Theophyllin, Roflumilast, Ariflo (Cilomilast), Tofimilast, Pumafentrin, Lirimilast, Arofyllin, Atizoram, D-4418, Bay-198004, BY343, CP-325,366, D-4396 (Sch-351591), AWD-12-281 (GW-842470), NCS-613, CDP-840, D-4418, PD-168787, T-440, T-2585, V-11294A, C1-1018, CDC-801, CDC-3052, D-22888, YM-58997, Z-15370, N-(3,5-Dichloro-1-oxo-pyridin-4-yl)-4-difluoromethoxy-3-cyclopropylmethoxybenzamid, (-)-p-[(4aR*,10bS*)-9-Ethoxy-1,2,3,4,4a,10b-hexahydro-8-methoxy-2-methylbenzo[s][1,6]naphthyridin-6-yl]-N,N-diisopropylbenzamid, (R)-(+)-1-(4-Bromobenzyl)-4-[(3-cyclopentyl-4-methoxyphenyl)-2-pyrrolidon, 3-(Cyclopentyl-4-methoxyphenyl)-1-(4-N'-[N-2-cyano-S-methyl-isothioureido]benzyl)-2-pyrrolidon, cis[4-Cyano-4-(3-cyclopentyl-4-methoxyphenyl)cyclohexan-1-carbonsäure], 2-carbomethoxy-4-cyano-4-(3-cyclopropylmethoxy-4-difluoromethoxyphenyl)cyclohexan-1-on, cis[4-Cyano-4-(3-cyclopropylmethoxy-4-difluoromethoxyphenyl)cyclohexan-1-ol], (R)-(+)-Ethyl[4-(3-cyclopentyl-4-methoxyphenyl)pyrrolidin-2-yliden]acetat, (S)-(-)-Ethyl[4-(3-cyclopentyl-4-methoxyphenyl)pyrrolidin-2-yliden]acetat, 9-Cyclopentyl-5,6-dihydro-7-ethyl-3-(2-thienyl)-9H-pyrazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin und 9-Cyclopentyl-5,6-dihydro-7-ethyl-3-(tert-butyl)-9H-pyrazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere, Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Solvate oder Hydrate. Erfindungsgemäß bevorzugt sind die Säureadditionssalze der PDE4-Inhibitoren ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, Hydrosulfat, Hydrophosphat, Hydromethansulfonat, Hydronitrat, Hydromaleat, Hydroacetat, Hydrocitrat, Hydrofumarat, Hydrotartrat, Hydrooxalat, Hydrosuccinat, Hydrobenzoat und Hydro-p-toluolsulfonat.

[0033] Die Konzentration der vorstehend genannten PDE4-Inhibitoren in den erfindungsgemäßen Formulierungen liegt üblicherweise bei etwa 1 bis 1500 mg pro 100 g, bevorzugt bei etwa 10 bis 1200 mg pro 100 g, besonders bevorzugt 100 bis 1000 mg pro 100 g. Besonders bevorzugt enthalten 100 g der erfindungsgemäßen Formulierungen etwa 150 bis etwa 800 mg der vorstehend genannten PDE4-Inhibitoren (jeweils bezogen

auf die freie Base der vorstehend genannten Verbindungen).

[0034] Als LTD4-Antagonisten gelangen hierbei vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Montelukast, Pranlukast, Zafirlukast, MCC-847 (ZD-3523), MN-001, MEN-91507 (LM-1507), VUF-5078, VUF-K-8707, L-733321, 1-(((R)-3-(2-(6,7-Difluoro-2-quinolinyl)ethenyl)phenyl)-3-(2-(2-hydroxy-2-propyl)phenyl)thio)methylcyclopropan-essigsäure, 1-(((1(R)-3(3-(2-(2,3-Dichlorothieno[3,2-b]pyridin-S-yl)-(E)-ethenyl)phenyl)-3-(2-(1-hydroxy-1-methylethyl)phenyl)-propyl)thio)methyl)cyclopropanessigsäure und [2-[[2-(4-tert-Butyl-2-thiazolyl)-5-benzofuranyl]oxy-methyl]phenyl]essigsäure gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere, Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Solvate oder Hydrate. Erfindungsgemäß bevorzugt sind die Säureadditionssalze der LTD4-Antagonisten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, Hydrosulfat, Hydrophosphat, Hydromethansulfonat, Hydronitrat, Hydromaleat, Hydroacetat, Hydrocitrat, Hydrofumarat, Hydrotartrat, Hydrooxalat, Hydrosuccinat, Hydrobenzoat und Hydro-p-toluolsulfonat. Unter Salzen oder Derivaten zu deren Bildung die LTD4-antagonisten gegebenfalls in der Lage sind, werden beispielsweise verstanden: Alkalisalze, wie beispielsweise Natrium- oder Kaliumsalze, Erdalkalisalze, Sulfbenzoate, Phosphate, Isonicotinate, Acetate, Propionate, Dihydrogenphosphate, Palmitate, Pivalate oder auch Furoate.

[0035] Die Konzentration der vorstehend genannten LTD4-antagonisten in den erfindungsgemäßen Formulierungen liegt üblicherweise bei etwa 0,1 bis 1600 mg pro 100 g, bevorzugt bei etwa 0,5 bis 1000 mg pro 100 g, besonders bevorzugt 0,75 bis 200 mg pro 100 g.

[0036] Als Dopamin-Agonisten gelangen hierbei vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Bromocriptin, Cabergolin, Alpha-Dihydroergocryptin, Lisurid, Pergolid, Pramipexol, Roxindol, Ropinirol, Talipexol, Tergurid und Viozan, gegebenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere, Diastereomere und gegebenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Solvate oder Hydrate. Erfindungsgemäß bevorzugt sind die Säureadditionssalze der Dopamin-Agonisten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, Hydrosulfat, Hydrophosphat, Hydromethansulfonat, Hydronitrat, Hydromaleat, Hydroacetat, Hydrocitrat, Hydrofumarat, Hydrotartrat, Hydrooxalat, Hydrosuccinat, Hydrobenzoat und Hydro-p-toluolsulfonat.

[0037] Die Konzentration der vorstehend genannten Dopamin-agonisten in den erfindungsgemäßen Formulierungen liegt üblicherweise bei etwa 0,1 bis 1500 mg pro 100 g, bevorzugt bei etwa 1 bis 1000 mg pro 100 g, besonders bevorzugt 5 bis 750 mg pro 100 g (jeweils bezogen auf die freie Base der vorstehend genannten Verbindungen).

[0038] Als H1-Antihistaminika gelangen hierbei vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Epinastin, Cetirizin, Azelastin, Fexofenadin, Levocabastin, Loratadin, Mizolastin, Ketotifen, Emedastin, Dimetinden, Clemastin, Bamipin, Cexchlorpheniramin, Pheniramin, Doxylamin, Chlorphenoxamin, Dimenhydrinat, Diphenhydramin, Promethazin, Ebastin, Desloratidin und Meclozin, gegebenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere, Diastereomere und gegebenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Solvate oder Hydrate. Erfindungsgemäß bevorzugt sind die Säureadditionssalze der H1-Antihistaminika ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, Hydrosulfat, Hydrophosphat, Hydromethansulfonat, Hydronitrat, Hydromaleat, Hydroacetat, Hydrocitrat, Hydrofumarat, Hydrotartrat, Hydrooxalat, Hydrosuccinat, Hydrobenzoat und Hydro-p-toluolsulfonat.

[0039] Die Konzentration der vorstehend genannten H1-Antihistaminika in den erfindungsgemäßen Formulierungen liegt üblicherweise bei etwa 1 bis 1500 mg pro 100 g, bevorzugt bei etwa 10 bis 1000 mg pro 100 g, besonders bevorzugt 20 bis 800 mg pro 100 g (jeweils bezogen auf die freie Base der vorstehend genannten Verbindungen).

[0040] Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft die Verwendung der erfindungsgemäßen Arzneimittelformulierungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Atemwegserkrankungen, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Obstruktive Lungenerkrankungen unterschiedlicher Genese, Lungenemphyseme unterschiedlicher Genese, Restriktive Lungenerkrankungen, Interstitielle Lungenerkrankungen, Zystische Fibrose, Bronchitiden unterschiedlicher Genese, Bronchiektasen, ARDS (adult respiratory distress syndrom) und alle Formen des Lungenödems.

[0041] Bevorzugt ist die vorstehend genannte Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behand-

lung von Obstruktive Lungenerkrankungen die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Asthma Bronchiale, pädiatrisches Asthma, schweres Asthma, akuter Asthma-Anfall, chronische Bronchitis und chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), wobei die Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Asthma Bronchiale oder COPD erfindungsgemäß besonders bevorzugt ist.

[0042] Bevorzugt ist ferner die Verwendung der erfindungsgemäßen Arzneimittelformulierungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Lungenemphysemen die ihren Ursprung haben in COPD (chronisch obstruktive pulmonale Erkrankung) oder α 1-Proteinase-Inhibitor-Mangel.

[0043] Bevorzugt ist ferner die Verwendung der erfindungsgemäßen Arzneimittelformulierungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Restriktiven Lungenerkrankungen, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Allergische Alveolitis, durch berufliche Noxen ausgelöste restriktive Lungenerkrankungen wie Asbestose oder Silikose und Restriktion aufgrund von Lungentumoren, wie beispielsweise Lymphangiosis carcinomatosa, brochoalveoläres Karzinom und Lymphome.

[0044] Bevorzugt ist ferner die Verwendung der erfindungsgemäßen Arzneimittelformulierungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Interstitiellen Lungenerkrankungen, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus infektiös bedingte Pneumonien, wie beispielsweise aufgrund einer Infektion mit Viren, Bakterien, Pilzen, Protozoen, Helminthen oder anderen Erregern, Pneumonitis aufgrund unterschiedlicher Genese, wie beispielsweise Aspiration und Linksherzinsuffizienz, Strahlen-induzierte Pneumonitis oder Fibrose, Kollagenosen, wie beispielsweise Lupus erythematodes, systemische Sklerodermie oder Sarkoidose, Granulomatosen, wie beispielsweise Morbus Boeck, idiopathische interstitielle Pneumonie oder idiopathische pulmonäre Fibrose (IPF).

[0045] Bevorzugt ist ferner die Verwendung der erfindungsgemäßen Arzneimittelformulierungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Zystischer Fibrose bzw. Mukoviszidose.

[0046] Bevorzugt ist ferner die Verwendung der erfindungsgemäßen Arzneimittelformulierungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Bronchitiden, wie beispielsweise Bronchitis aufgrund bakterieller oder viraler Infektion, Allergische Bronchitis und Toxische Bronchitis.

[0047] Bevorzugt ist ferner die Verwendung der erfindungsgemäßen Arzneimittelformulierungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Bronchiektasen.

[0048] Bevorzugt ist ferner die Verwendung der erfindungsgemäßen Arzneimittelformulierungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von ARDS (adult respiratory distress syndrom).

[0049] Bevorzugt ist ferner die Verwendung der erfindungsgemäßen Arzneimittelformulierungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Lungenödemen, beispielsweise toxischer Lungenödeme nach Aspiration oder Inhalation von toxischen Substanzen und Fremdstoffen.

[0050] Besonders bevorzugt betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung der erfindungsgemäßen Arzneimittelformulierungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Asthma oder COPD. Von besonderer Bedeutung ist ferner die vorstehend genannte Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels zur einmal täglichen Behandlung von entzündlichen und obstruktiven Atemwegserkrankungen, besonders bevorzugt zur einmal täglichen Behandlung von Asthma oder COPD.

[0051] Ferner betrifft die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Behandlung der vorstehend genannten Erkrankungen, dadurch gekennzeichnet, daß eine oder mehrere der vorstehend genannten erfindungsgemäßen Arzneimittelformulierungen in therapeutisch wirksamen Mengen appliziert werden.

[0052] Die vorliegende Erfindung beschäftigt sich mit inhalativ applizierbaren flüssigen Wirkstoffformulierungen dieser Verbindungen, wobei die erfindungsgemäßen flüssigen Formulierungen hohen Qualitätsstandards genügen müssen. Die erfindungsgemäßen Formulierungen können dabei peroral oder pernasal inhaliert werden. Um eine optimale Wirkstoffverteilung der Wirksubstanzen in der Lunge zu erhalten, bietet sich die Applikation einer flüssigen, auf Treibgase verzichtenden, Formulierung mittels dafür geeigneter Inhalatoren an. Die inhalative Applikation einer solchen Formulierung kann sowohl auf oralem als auch auf nasalem Weg erfolgen. Besonders geeignet sind solche Inhalatoren, die eine kleine Menge einer flüssigen Formulierung in der therapeutisch notwendigen Dosierung binnen weniger Sekunden in ein therapeutisch-inhalativ geeignetes Aerosol vernebeln können. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind solche Vernebler bevorzugt, bei denen bereits

eine Menge von weniger als 100 Mikrolitern, bevorzugt weniger als 50 Mikrolitern, ganz bevorzugt weniger als 25 Mikrolitern Wirkstofflösung mit bevorzugt einem Hub oder zwei Hüben zu einem Aerosol mit einer durchschnittlichen Teilchengröße (bzw. Teilchendurchmesser) von weniger als 20 Mikrometern, bevorzugt weniger als 10 Mikrometern, so vernebelt werden können, dass der inhalierbare Anteil des Aerosols bereits der therapeutisch wirksamen Menge entspricht.

[0053] Eine derartige Vorrichtung zur treibgasfreien Verabreichung einer dosierten Menge eines flüssigen Arzneimittels zur inhalativen Anwendung, wird beispielsweise in der internationalen Patentanmeldung WO 91/14468 "Atomizing Device and Methods" als auch in der WO 97/12687, dort **Fig.** 6a und 6b und der dazugehörigen Beschreibung, ausführlich beschrieben. In einem solchen Vernebler wird eine Arzneimittellösung mittels hohen Drucks von bis zu 500 bar in ein lungengängiges Aerosol überführt und versprüht. Auf die genannten Referenzen wird im Rahmen der vorliegenden Erfindungsbeschreibung ausdrücklich in Gänze Bezug genommen.

[0054] In solchen Inhalatoren werden die Lösungsformulierungen in einem Reservoir gelagert. Dabei ist es notwendig, dass die verwendeten Wirkstoffformulierungen eine ausreichende Lagerstabilität aufweisen und gleichzeitig so beschaffen sind, dass sie dem medizinischen Zweck entsprechend möglichst ohne weitere Manipulation, direkt appliziert werden können. Ferner dürfen sie keine Bestandteile aufweisen, die so mit dem Inhalator wechselwirken können, dass der Inhalator oder die pharmazeutische Qualität der Lösung, respektive des erzeugten Aerosols, Schaden nehmen könnte.

[0055] Zur Vernebelung der Lösung wird eine spezielle Düse verwendet, wie sie beispielsweise die WO 94/07607 oder die WO 99/16530 beschreibt. Auf beide wird hiermit ausdrücklich Bezug genommen.

[0056] Es ist Aufgabe der vorliegenden Erfindung, eine wässrige, ethanolische oder wässrigethanolische Formulierung der Verbindung der Formel 1 bereitzustellen, welche den hohen Standards genügt, die notwendig sind, um eine Lösung mittels der eingangs genannten Inhalatoren optimal vernebeln zu können. Die erfindungsgemäßen Wirkstoffformulierungen müssen dabei auch eine ausreichende pharmazeutische Qualität aufweisen, d.h. sie sollten über eine Lagerzeit von einigen Jahren, bevorzugt von mindestens einem Jahr, stärker bevorzugt von zwei Jahren pharmazeutisch stabil sein. Diese treibgasfreien Lösungsformulierungen müssen ferner mittels eines Inhalators unter Druck vernebelt werden können, wobei die im generierten Aerosol ausgebrachte Masse reproduzierbar innerhalb eines definierten Bereichs liegt.

[0057] Die erfindungsgemäßen Arzneimittelformulierungen werden bevorzugt in einem Inhalator der vorstehend beschriebenen Art verwendet, um daraus die erfindungsgemäßen treibgasfreien Aerosole herzustellen. An dieser Stelle sei deshalb noch einmal ausdrücklich auf die eingangs beschriebenen Patentdokumente verwiesen, auf die hiermit vollinhaltlich Bezug genommen wird.

[0058] Wie eingangs geschildert wird eine weiterentwickelte Ausführungsform des bevorzugten Inhalators in der WO 97/12687 (siehe dort insbesondere **Fig.** 6a und 6b und die diesbezüglichen Beschreibungsteile) offenbart. Dieser Vernebler (Respimat[®]) kann vorteilhaft zur Erzeugung der erfindungsgemäßen inhalierbaren Aerosole eingesetzt werden. Aufgrund seiner zylinderähnlichen Form und einer handlichen Größe von weniger als 9 bis 15 cm in der Länge und, 2 bis 4 cm in der Breite kann dieses Device jederzeit vom Patienten mitgeführt werden. Der Vernebler versprüht ein definiertes Volumen der Arzneimittelformulierung unter Anwendung hoher Drücke durch kleine Düsen, so dass inhalierbare Aerosole entstehen.

[0059] Im wesentlichen besteht der bevorzugte Zerstäuber aus einem Gehäuseoberteil, einem Pumpengehäuse, einer Düse, einem Sperrspannwerk, einem Federgehäuse, einer Feder und einem Vorratsbehälter, gekennzeichnet durch

- ein Pumpengehäuse, das im Gehäuseoberteil befestigt ist, und das an seinem einen Ende einen Düsenkörper mit der Düse bzw. Düsenanordnung trägt,
- einen Hohlkolben mit Ventilkörper,
- einen Abtriebsflansch, in dem der Hohlkolben befestigt ist, und der sich im Gehäuseoberteil befindet,
- ein Sperrspannwerk, das sich im Gehäuseoberteil befindet,
- ein Federgehäuse mit der darin befindlichen Feder, das am Gehäuseoberteil mittels eines Drehlagers drehbar gelagert ist,
- ein Gehäuseunterteil, das auf das Federgehäuse in axialer Richtung aufgesteckt ist.

[0060] Der Hohlkolben mit Ventilkörper entspricht einer in der WO 97/12687 offenbarten Vorrichtungen. Er ragt teilweise in den Zylinder des Pumpengehäuses hinein und ist im Zylinder axial verschiebbar angeordnet.

Insbesondere wird auf die **Fig. 1-4** – insbesondere **Fig. 3** – und die dazugehörigen Beschreibungsteile der o.g. Internationalen Patentanmeldung Bezug genommen. Der Hohlkolben mit Ventilkörper übt auf seiner Hochdruckseite zum Zeitpunkt des Auslösens der Feder einen Druck von 5 bis 60 MPa (etwa 50 bis 600 bar), bevorzugt 10 bis 60 MPa (etwa 100 bis 600 bar) auf das Fluid, die abgemessene Wirkstofflösung aus. Dabei werden Volumina von 10 bis 50 Mikroliter bevorzugt, besonders bevorzugt sind Volumina von 10 bis 20 Mikroliter, ganz besonders bevorzugt ist ein Volumen von 10 bis 15 Mikroliter pro Hub.

[0061] Der Ventilkörper ist bevorzugt an dem Ende des Hohlkolbens angebracht, das dem Düsenkörper zugewandt ist.

[0062] Die Düse im Düsenkörper ist bevorzugt mikrostrukturiert, d.h. durch Mikrotechnik hergestellt. Mikrostrukturierte Düsenkörper sind beispielsweise in der WO-99/16530 offenbart; auf diese Schrift wird hiermit inhaltlich Bezug genommen, insbesondere auf die dort offenbarte **Fig. 1** und deren Beschreibung.

[0063] Der Düsenkörper besteht z.B. aus zwei fest miteinander verbundenen Platten aus Glas und/oder Silizium, von denen wenigstens eine Platte einen oder mehrere mikrostrukturierte Kanäle aufweist, die die Düsen-einlaßseite mit der Düsenauslaßseite verbinden. Auf der Düsenauslaßseite ist mindestens eine runde oder nicht-runde Öffnung von 2 bis 10 Mikrometer Tiefe und 5 bis 15 Mikrometern Breite, wobei die Tiefe bevorzugt bei 4, 5 bis 6,5 Mikrometern und die Länge bei 7 bis 9 Mikrometern beträgt.

[0064] Im Fall von mehreren Düsenöffnungen, bevorzugt sind zwei, können die Strahlrichtungen der Düsen im Düsenkörper parallel zueinander verlaufen oder sie sind in Richtung Düsenöffnung gegeneinander geneigt. Bei einem Düsenkörper mit mindestens zwei Düsenöffnungen auf der Auslaßseite können die Strahlrichtungen mit einem Winkel von 20 Grad bis 160 Grad gegeneinander geneigt sein, bevorzugt wird ein Winkel von 60 bis 150 Grad, insbesondere bevorzugt 80 bis 100°.

[0065] Die Düsenöffnungen sind bevorzugt in einer Entfernung von 10 bis 200 Mikrometern angeordnet, stärker bevorzugt in einer Entfernung von 10 bis 100 Mikrometer, besonders bevorzugt 30 bis 70 Mikrometer. Am stärksten bevorzugt sind 50 Mikrometer.

[0066] Die Strahlrichtungen treffen sich dementsprechend in der Umgebung der Düsenöffnungen.

[0067] Die flüssige Arzneimittelformulierung trifft wie bereits erwähnt mit einem Eingangsdruck von bis zu 600 bar, bevorzugt 200 bis 300 bar auf den Düsenkörper und wird über die Düsenöffnungen in ein inhalierbares Aerosol zerstäubt. Die bevorzugten Teilchengrößen des Aerosols liegen bei bis zu 20 Mikrometern, bevorzugt 3 bis 10 Mikrometern.

[0068] Das Sperrspannwerk enthält eine Feder, bevorzugt eine zylindrische schraubenförmige Druckfeder, als Speicher für die mechanische Energie. Die Feder wirkt auf den Abtriebsflansch als Sprungstück, dessen Bewegung durch die Position eines Sperrglieds bestimmt wird. Der Weg des Abtriebsflansches wird durch einen oberen und einen unteren Anschlag präzise begrenzt. Die Feder wird bevorzugt über ein kraftübersetzendes Getriebe, z.B. ein Schraubschubgetriebe, durch ein äußeres Drehmoment gespannt, das beim Drehen des Gehäuseoberteils gegen das Federgehäuse im Gehäuseunterteil erzeugt wird. In diesem Fall enthalten das Gehäuseoberteil und der Abtriebsflansch ein ein- oder mehrgängiges Keilgetriebe.

[0069] Das Sperrglied mit einrückenden Sperrflächen ist ringförmig um den Abtriebsflansch angeordnet. Es besteht z.B. aus einem in sich radial elastisch verformbaren Ring aus Kunststoff oder aus Metall. Der Ring ist in einer Ebene senkrecht zur Zerstäuberachse angeordnet. Nach dem Spannen der Feder schieben sich die Sperrflächen des Sperrgliedes in den Weg des Abtriebsflansches und verhindern das Entspannen der Feder. Das Sperrglied wird mittels einer Taste ausgelöst. Die Auslösetaste ist mit dem Sperrglied verbunden oder gekoppelt. Zum Auslösen des Sperrspannwerkes wird die Auslösetaste parallel zur Ringebeine, und zwar bevorzugt in den Zerstäuber hinein, verschoben; dabei wird der verformbare Ring in der Ringebeine verformt. Konstruktive Details des Sperrspannwerkes sind in der WO 97/20590 beschrieben.

[0070] Das Gehäuseunterteil wird in axialer Richtung über das Federgehäuse geschoben und verdeckt die Lagerung, den Antrieb der Spindel und den Vorratsbehälter für das Fluid.

[0071] Beim Betätigen des Zerstäubers wird das Gehäuseoberteil gegen das Gehäuseunterteil gedreht, wobei das Gehäuseunterteil das Federgehäuse mitnimmt. Dabei wird die Feder über das Schraubschubgetriebe zusammengedrückt und gespannt, und das Sperrwerk rastet selbsttätig ein. Der Drehwinkel ist bevorzugt ein

ganzzahliger Bruchteil von 360 Grad, z.B. 180 Grad. Gleichzeitig mit dem Spannen der Feder wird das Abtriebsteil im Gehäuseoberteil um einen vorgegebenen Weg verschoben, der Hohlkolben wird innerhalb des Zylinders im Pumpengehäuse zurückgezogen, wodurch eine Teilmenge des Fluids aus dem Vorratsbehälter in den Hochdruckraum vor der Düse eingesaugt wird.

[0072] In den Zerstäuber können gegebenenfalls nacheinander mehrere das zu zerstäubende Fluid enthaltende austauschbare Vorratsbehälter eingeschoben und benutzt werden. Der Vorratsbehälter enthält die erfindungsgemäße Aerosolzubereitung.

[0073] Der Zerstäubungsvorgang wird durch leichtes Eindrücken der Auslösetaste eingeleitet. Dabei gibt das Sperrwerk den Weg für das Abtriebsteil frei. Die gespannte Feder schiebt den Kolben in den Zylinder des Pumpengehäuses hinein. Das Fluid tritt aus der Düse des Zerstäubers in zerstäubter Form aus.

[0074] Weitere konstruktive Details sind in den PCT-Anmeldungen WO 97/12683 und WO 97/20590 offenbart, auf die hiermit inhaltlich Bezug genommen wird.

[0075] Die Bauteile des Zerstäubers (Verneblers) sind aus einem der Funktion entsprechend geeignetem Material. Das Gehäuse des Zerstäubers und – so weit es die Funktion erlaubt – auch andere Teile sind bevorzugt aus Kunststoff, z.B. im Spritzgießverfahren, hergestellt. Für medizinische Zwecke werden physiologisch unbedenkliche Materialien verwendet.

[0076] In den **Fig. 6a/b** der WO 97/12687, ist der Vernebler (Respimat[®]) beschrieben, mit dem die erfindungsgemäßen wässrigen Aerosolzubereitungen vorteilhaft inhaliert werden können. **Fig. 6a** zeigt einen Längsschnitt durch den Zerstäuber bei gespannter Feder, **Fig. 6b** zeigt einen Längsschnitt durch den Zerstäuber bei entspannter Feder.

[0077] Das Gehäuseoberteil (**51**) enthält das Pumpengehäuse (**52**), an dessen Ende der Halter (**53**) für die Zerstäuberdüse angebracht ist. In dem Halter befindet sich der Düsenkörper (**54**) und ein Filter (**55**). Der im Abtriebsflansch (**56**) des Sperrspannwerkes befestigte Hohlkolben (**57**) ragt teilweise in den Zylinder des Pumpengehäuses hinein. An seinem Ende trägt der Hohlkolben den Ventilkörper (**58**). Der Hohlkolben ist mittels der Dichtung (**59**) abgedichtet. Innerhalb des Gehäuseoberteils befindet sich der Anschlag (**60**), an dem der Abtriebsflansch bei entspannter Feder anliegt. Am Abtriebsflansch befindet sich der Anschlag (**61**), an dem der Abtriebsflansch bei gespannter Feder anliegt. Nach dem Spannen der Feder schiebt sich das Sperrglied (**62**) zwischen den Anschlag (**61**) und eine Abstützung (**63**) im Gehäuseoberteil. Die Auslösetaste (**64**) steht mit dem Sperrglied in Verbindung. Das Gehäuseoberteil endet im Mundstück (**65**) und ist mit der aufsteckbaren Schutzkappe (**66**) verschlossen.

[0078] Das Federgehäuse (**67**) mit Druckfeder (**68**) ist mittels der Schnappnasen (**69**) und Drehlager am Gehäuseoberteil drehbar gelagert. Über das Federgehäuse ist das Gehäuseunterteil (**70**) geschoben. Innerhalb des Federgehäuses befindet sich der austauschbare Vorratsbehälter (**71**) für das zu zerstäubende Fluid (**72**). Der Vorratsbehälter ist mit dem Stopfen (**73**) verschlossen, durch den der Hohlkolben in den Vorratsbehälter hineinragt und mit seinem Ende in das Fluid (Vorrat an Wirkstofflösung) eintaucht.

[0079] In der Mantelfläche des Federgehäuses ist die Spindel (**74**) für das mechanische Zählwerk angebracht. An dem Ende der Spindel, das dem Gehäuseoberteil zugewandt ist, befindet sich das Antriebsritzel (**75**). Auf der Spindel sitzt der Reiter (**76**).

[0080] Der oben beschriebene Vernebler ist geeignet, die erfindungsgemäßen Aerosolzubereitungen zu einem für die Inhalation geeignetem Aerosol zu vernebeln.

[0081] Wird die erfindungsgemäße Formulierung mittels der vorstehend beschriebenen Technik (Respimat[®]) vernebelt, sollte die ausgebrachte Masse bei wenigstens 97%, bevorzugt wenigstens 98% aller Betätigungen des Inhalators (Hub oder Hübe) einer definierten Menge mit einem Toleranzbereichs von maximal 25%, bevorzugt 20% dieser Menge entsprechen. Bevorzugt werden pro Hub zwischen 5 und 30 mg Formulierung als definierte Masse ausgebracht, besonders bevorzugt zwischen 5 und 20 mg.

[0082] Die erfindungsgemäße Formulierung kann auch mittels anderer als der vorstehend beschriebenen Inhalatoren, beispielsweise Jet-Stream-Inhalatoren, vernebelt werden. Nachstehend sind Beispiele für Geräte aufgeführt, in denen die erfindungsgemäßen Formulierungen zur Anwendung gelangen können. Es sind dies beispielsweise Geräte gemäß den internationalen Patentanmeldungen WO 02/51466, WO 03/49792 und WO

04/22242 (Chrysalis), Geräte gemäß den internationalen Patentanmeldungen WO 94/14543, WO 00/35524, WO 00/38770 und WO 00/64590 (Battelle/Ventaira), Geräte gemäß den Veröffentlichungen US 20060048772, US 20050224076 und WO 05/42075 (Pari), Geräte gemäß den Veröffentlichungen WO 94/16755, WO 94/16717, WO 96/13291, WO 96/13161, WO 98/22169, WO 98/33480, WO 98/48878 und WO 02/74375 (Aradigm) sowie Geräte gemäß der Veröffentlichung EP 1211628 (Canon).

[0083] Die vorliegende Erfindung betrifft ferner ein Inhalationskit bestehend aus einer der vorstehend beschriebenen erfindungsgemäßen Arzneimittelzubereitungen und einem zur Vernebelung dieser Arzneimittel-formulierung geeigneten Inhalator.

[0084] Die vorliegende Erfindung betrifft bevorzugt ein Inhalationskit bestehend aus einer der vorstehend beschriebenen erfindungsgemäßen Arzneimittelzubereitungen und dem vorstehend beschriebenen Inhalator Respimat®.

[0085] Die nachstehend ausgeführten Formulierungsbeispiele dienen der weitergehenden Erläuterung ohne den Gegenstand der vorliegenden Erfindung auf die exemplarisch dargestellten Zusammensetzungen zu beschränken.

[0086] In den nachstehenden Formulierungsbeispielen steht BAC für Benzalkoniumchlorid und EDTA für Dinatriumedetat-Dihydrat. Bei den prozentualen Angaben handelt es sich um Gewichtsprozent wobei der Ethanolanteil allerdings in Volumenprozent angegeben ist.

A) Tiotropiumbromid-Formulierungen

[0087] 100 g Arzneimittelformulierung (pH jeweils mit HCl eingestellt auf $2,9 \pm 0,2$) enthalten in gereinigtem Wasser bzw. Wasser für Injektionszwecke:

Beispiel	Ethanol (vol%)	BAC (mg)	EDTA (mg)	Tiotropium* (%)
1	10	10	50	0,2
2	20	5	40	0,1
3	35	0	30	0,2
4	40	5	0	0,2
5	40	0	0	0,2
6	50	0	40	0,1
7	50	5	20	0,2

* bezogen auf freies Kation

B) Ipratropiumbromid-Formulierungen

[0088] 100 g Arzneimittelformulierung (pH jeweils mit HCl eingestellt auf $3,2 \pm 0,4$) enthalten in gereinigtem Wasser bzw. Wasser für Injektionszwecke:

Beispiel	Ethanol (vol %)	BAC (mg)	EDTA (mg)	Ipratropium* (%)
1	5	10	50	1,0
2	15	10	40	1,0
3	30	5	20	1,0
4	40	0	0	1,0
5	45	10	40	1,0

6	50	0	0	1,0
---	----	---	---	-----

* bezogen auf Ipratropiumbromid-Monohydrat

C) Fenoterol-Formulierungen

[0089] 100 g Arzneimittelformulierung (pH jeweils mit HCl eingestellt auf $3,2 \pm 0,4$) enthalten in gereinigtem Wasser bzw. Wasser für Injektionszwecke:

Beispiel	Ethanol (vol %)	BAC (mg)	EDTA (mg)	Fenoterol* (%)
1	25	10	75	1,0
2	40	0	60	1,0
3	40	0	60	1,0
1	50	5	50	1,0
1	50	10	50	1,0

* bezogen auf Hydrobromid;

Bestimmung der Tröpfchengrößen

[0090] Die Bestimmung der Teilchengrößenverteilung bzw. des mittleren Volumendurchmessers erfolgt mittels Laserbeugung, Partikelgrößenmessgerät Fa. Sympatec, Modell Helos BF, bei einem Volumenstrom von 28,3 l/min und den Klimabedingungen von ca. 23°C/ca. 100% relativer Luftfeuchte.

[0091] Zur Erzeugung der ca. 100% relativen Luftfeuchte wird eine Druckluftquelle mit einer Befeuchtungsapparatur, die mit Wasser befüllt ist, verbunden. Die Druckluft strömt durch die mit Wasser gefüllte Befeuchtungsapparatur und reichert somit eine Feuchtigkeit an. Der Auslass der Befeuchtungsapparatur wird über einen Schlauch mit einem Feuchtesensor verbunden, der die aktuelle Luftfeuchte des Luftstroms analysiert. Der Feuchtesensor wird über einen Schlauch mit dem Adapter für den Respimat® Inhalator verbunden. Dieser wird an den modifizierten Sample Induction Port angeschlossen. Der modifizierte Sample Induction Port wird in die Messzone des Partikelgrößenmessgerät eingebaut und stellt die eigentliche Messkammer dar. Zur Erzeugung des Luftstroms wird der Auslass des modifizierten Sample Induction Ports über einen geeigneten Adapter an eine Absaugapparatur angeschlossen, wobei eine Auffangapparatur dazwischen geschaltet wird, in der die bei der Messung abgegebene Dosis aufgefangen wird. Die Absaugapparatur wird an eine Vakuumquelle angeschlossen.

[0092] Zur Bestimmung der Teilchengrößenverteilung bzw. des mittleren Volumendurchmessers wird das Partikelgrößenmessgerät mit einer R3-Linse, Brennweite 100 mm, betrieben. Als Triggerbedingung zur Messung wird eine optische Konzentration von $> 0,1\%$ auf Kanal 30 eingestellt. Zur Auswertung wird die MIE-Theorie mit den dazugehörigen Stoffparametern verwendet.

Durchführung der Messung:

[0093] Der Respimat® Inhalator wird gespannt, Mundstück, Überwurfmutter und Düse trocken gewischt und anschließend in den Adapter eingesetzt. Die Feuchtezuführung wird angeschlossen, und bei einer konstanten Luftfeuchtigkeit von ca. 100% r.F. eine Referenzmessung durchgeführt. Durch Betätigen der Auslösetaste am Respimat® Inhalator wird das Aerosol generiert. Das abgegebene Aerosol wird vom Partikelgrößenmessgerät detektiert und dessen Teilchengrößenverteilung bzw. der mittlere Volumendurchmesser berechnet.

[0094] Die nachstehende Tabelle fasst die für die vorstehend genannten Formulierungsbeispiele bestimmten Tröpfchengrößen zusammen.

Beispiel	D(v;50)*
A.1	4,0 ± 0,3
A.2	3,9 ± 0,1
A.3	4,0 ± 0,3
A.4	3,8 ± 0,3
A.5	3,9 ± 0,2
A.6	3,6 ± 0,3
A.7	3,7 ± 0,3
B.1	4,2 ± 0,2
B.2	4,1 ± 0,2

Beispiel	D(v;50)*
B.3	4,1 ± 0,2
B.4	3,9 ± 0,3
B.5	3,6 ± 0,3
B.6	3,7 ± 0,2
C.1	3,6 ± 0,3
C.2	3,9 ± 0,4
C.3	3,8 ± 0,2
C.4	3,5 ± 0,2
C.5	3,8 ± 0,3

* D(v;50) bedeutet: Mittlerer Volumendurchmesser

Patentansprüche

1. Treibgasfreie, wässrige Formulierungen für die Inhalation, die neben einem oder mehreren Wirkstoffen und gegebenenfalls enthaltenen Hilfsstoffen Ethanol in einem Anteil von 10 bis 50% (v/v) enthalten.
2. Treibgasfreie, wässrige Formulierungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Wirkstoffe ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Anticholinergika, Betamimetika, Corticosteroide, PDE4-Inhibitoren, LTD4-Antagonisten, Dopamin-Agonisten und H1-Antihistaminika.
3. Treibgasfreie, wässrige Formulierungen nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass der Ethanolanteil mehr als 20% beträgt.
4. Treibgasfreie, wässrige Formulierungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass der pH-Wert mittels pharmakologisch verträglicher Säuren auf einen Bereich von 2,0 und 6,5 eingestellt wird.
5. Treibgasfreie, wässrige Formulierungen nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass der pH mittels anorganischer oder organischer Säuren eingestellt wird.
6. Treibgasfreie, wässrige Formulierungen nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass sie als weitere Bestandteile Konservierungsstoffe oder Komplexbildner enthalten.
7. Treibgasfreie, wässrige Formulierungen nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass der Komplexbildner Editinsäure (EDTA) oder ein bekanntes Salze davon ist.
8. Treibgasfreie Lösungsformulierung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass der Konservierungsstoff Benzalkoniumchlorid, Benzoesäure oder ein Salz der Benzoesäure ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen