



NORGE

(12) PATENT

(19) NO

(11) 313123

(13) B1

(51) Int Cl<sup>7</sup> A 61 K 9/12

### Patentstyret

---

(21) Søknadsnr	19962585	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	1994.11.15, PCT/US94/13203
(22) Inng. dag	1996.06.18	(85) Videreføringsdag	1996.06.18
(24) Løpedag	1994.11.15	(30) Prioritet	1993.12.20, US, 170509
(41) Alm. tilgj.	1996.06.18		
(45) Meddelt dato	2002.08.19		

(71) Patenthaver	Minnesota Mining and Manufacturing Co. P.O. Box 33427, Saint Paul, MN 55133-3427, US
(72) Oppfinner	Tsi-Zong Tzou, Saint Paul, MN 55133-3427, US Robert K Schultz, Saint Paul, MN 55133-3427, US Danna L Ross, Saint Paul, MN 55133-3427, US
(74) Fullmektig	Onsagers AS, 0103 Oslo

---

(54) Benevnelse **Flunisolidaerosolformuleringer, anvendelse derav og inhalator**

(56) Anførte publikasjoner **Ingen**

(57) Sammendrag

Farmasøytiske aerosolformuleringer som omfatter flunisolid, etanol og et drivmiddel valgt fra gruppen som består av 1,1,1,2-tetrafluoretan, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluorpropan og en blanding derav er beskrevet.

Foreliggende oppfinnelse angår farmasøytiske aerosolformuleringer. I en annen side angår oppfinnelsen farmasøytiske formuleringer av aerosoloppløsninger hvori drivmiddelet omfatter 1,1,1,2-tetrafluoretan eller 1,1,1,2,3,3,3-heptafluorpropan. I en annen side angår oppfinnelsen farmasøytiske aerosolformuleringer som inneholder flunisolid. Oppfinnelsen angår også anvendelse av aerosolformuleringen og en doseinhalator.

Flunisolid (6 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ ,16 $\alpha$ ,17,21-tetrahydrokspregna-1,4-dien-3,20-dion cyklisk 16,17-acetal med aceton) er et anti-inflammatorisk steroid. NASALIDE<sup>TM</sup> nasaloppløsning (Syntex Laboratories, Inc.) er en flunisolidformulering for administrering som en spray til nasale slimhinner (f.eks. for topisk rhinittbehandling). Det inneholder flunisolid i en oppløsning av propylenglykol, propylenglykol 3350, sitronsyre, natriumcitrat, butylert hydroksyanisol, edetatdinatrium, benzalkoniumklorid og rensset vann, med natriumhydroksid og/eller saltsyre tilsatt for å justere pH-verdien til ca. 5,3.

AEROBID<sup>TM</sup>/AEROBID-M inhalator (Forest Pharmacueticals, Inc.) er et målende doseaerosolsystem som inneholder en mikrokrySTALLinsk suspensjon av flunisolid som hemihydratet i CFC drivmidler (triklormonofluormetan, diklordifluormetan og diklortetrafluoretan) med sorbitan trioleat som et dispergeringsmiddel. AEROBID-M inneholder også mentol som et aromamiddel.

Foreliggende drivmiddelbaserte farmasøytiske aerosolformuleringer såsom det ovenfor beskrevne AEROBID<sup>TM</sup> inhalator bruker blandinger med flytende klorfluorkarboner som drivmiddel. Fluortriklormetan, diklordifluormetan og diklortetrafluoretan er de mest vanlig brukte drivmidler i aerosolformuleringer for adminstrering ved inhalering. Slike klorfluorkarboner (CFC), er imidlertid implisert i destruksjon av ozonlaget og deres produksjon er faset ut. Hydrofluorkarbon 134a (HFC 134a, 1,1,1,2-tetrafluoretan) og hydrofluorkarbon 227 (HFC 227, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluorpropan) er sett på som å være mer ozonvennlig enn mange klorfluorkarbondrivmidler.

Flunisolidhemihydrat er blitt funnet å ha betydelig oppløselighet i HFA 134a, HFA 227 eller blandinger derav (HFA 134a oppløser ca. 0,006 vekt% av flunisolidhemihydrat; HFA 227 oppløser ca. 0,004 vekt% av flunisolidhemihydrat; og et 1:1 volum til volum blanding av HFA 134a og HFA 227 oppløser ca. 0,007 vekt% flunisolidhemihydrat). Dette mellomnivå av oppløselighet kan føre til økning av partikkelstørrelsen til legemiddelet i en suspensjonsformulering. Det er vel kjent at partikler som har en diameter på større enn ca. 10  $\mu$ m ikke er egnet for inhalering til lungene. Derfor kan økning av partikkelstørrelse true anvendbarheten av en farmasøytisk aerosolformulering.

Det er derfor en hensikt med foreliggende oppfinnelse a tilveiebringe en formulering som eliminerer partikkelstørrelsesproblemene. Denne hensikt er oppnådd ved foreliggende oppfinnelse kjennetegnet ved de vedlagte krav.

5 Den foreliggende oppfinnelse tilveiebringer en formulering av aerosoloppløsning som omfatter en terapeutisk effektiv mengde av flunisolid, et drivmiddel som omfatter et hydrofluorkarbon valgt fra gruppen som består av 1,1,1,2-tetrafluoretan, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluorpropan og en blanding derav og etanol i en mengde som er effektiv til å løse opp flunisolidet i formuleringen.

10 Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer også en anvendelse av aerosolformuleringen til å fremstille et-farmasøytisk preparat.

Anvendelse av en oppløsningsformulering i henhold til oppfinnelsen eliminerer problemene assosiert med en økning i partikkelstørrelse. Foreliggende oppfinnelsen eliminerer også andre problemer i forbindelse med suspensjonaerosoler såsom hurtig flokkulering, irreversibel partikkelaggregering og masseseparasjon  
15 (skumming eller bunnfelling); hvorav alle påvirker doseensartetheten. Videre tilveiebringer en formulering i henhold til oppfinnelsen en høyere respirerbar fraksjon av legemiddel enn det som er tilfelle med foreliggende tilgjengelige suspensjonaerosolformuleringer av flunisolid basert på CFC drivmidler.

20 Alle vektprosentert sitert heri er basert på formuleringens totale vekt med mindre noen annet er angitt.

Legemiddelet flunisolid er kjent og beskrevet, f.eks. i US patent nr. 4 933 168 (Jones et al.). Flunisolid er generelt tilstede i en formulering av oppfinnelsen i en terapeutisk effektiv mengde, dvs. en mengde slik at en eller flere målte volumer av formuleringen når det leveres til lungene ved oral eller nasal inhalering inneholder  
25 en mengde av medikament som er effektiv til å utøve den tilsiktede terapeutiske virkning. Fortrinnsvis utgjør medikamentet 0,1 til ca 0,9 vekt%, mer fortrinnsvis ca. 0,2 til ca. 0,6 vekt% av formuleringens totale vekt.

Formuleringen i henhold til oppfinnelsen er en oppløsningsformulering, dvs. flunisolid er hovedsakelig fullstendig oppløst i formuleringen og formuleringen er  
30 hovedsakelig fri for uoppløst flunisolid. Flunisolid er blitt kjent for å eksistere i flere polymorfe former. En formulering i henhold til oppfinnelsen inneholder imidlertid flunisolid, men ikke en spesiell polymorf form derav, idet slike polymorfe former mister sin krystallinske identitet når det er i oppløsning. Derfor unngår foreliggende oppfinnelse komplikasjoner som kan skje i visse  
35 suspensjonssteroidformuleringer som skyldes in situ forandringer i krystallform (f.eks. krystallpolymorfisme). Enhver egnet oppløselig polymorf form av flunisolid

(f.eks. flunisolid hemihydrat) kan også benyttes til å fremstille formuleringen i henhold til oppfinnelsen.

En formulering i henhold til oppfinnelsen inneholder etanol i en mengde som er effektiv til å oppløse flunisolidet i formuleringen. Fortrinnsvis utgjør etanol ca. 3 til ca. 30 vekt% av formuleringens totale vekt. Mer fortrinnsvis utgjør etanol ca. 10 til ca. 20 vekt% av aerosolformuleringen.

Hydrofluorkarbondrivmiddelet kan være 1,1,1,2-tetrafluoretan, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluorpropan eller en blanding derav i ethvert forhold. Drivmiddelet er tilstede i en mengde som er tilstrekkelig til å drive et flertall av doser fra en aerosolbeholder, såsom en målende doseinhalator. Drivmiddelet utgjør fortrinnsvis fra ca. 68 til ca. 97 vekt% og mer fortrinnsvis fra ca. 75 til ca. 87 vekt% av den totale vekten til aerosolformuleringen. Formuleringen i henhold til oppfinnelsen er fortrinnsvis fri for klorfluorkarbondrivmidler såsom fluortriklormetan, diklordifluormetan og diklortetrafluoretan. Mest fortrinnsvis er hydrofluorkarbondrivmiddelet det eneste drivmiddel tilstede i formuleringen i henhold til oppfinnelsen.

En formulering av oppfinnelsen kan inneholde egnede eksipienter (f.eks. de beskrevet i US pat. nr. 5 225 183, Purewal et al.) i mengder som lett kan bestemmes av de med kunnskap på området. Visse eksipienter, f.eks. visse overflateaktive midler, lukt-smaksmidler og/eller vann er gunstig for noen utforminger av oppfinnelsen. F.eks. er det blitt funnet at den kjemiske stabilitet til visse formuleringer i henhold til oppfinnelsen (dvs. formuleringens stabilitet til degradering av flunisolid) blir økt ved nærvær av vann. Når vann er inkludert i en formulering i henhold til oppfinnelsen, vil det generelt være til stede i en mengde på ca. 0,005 vekt% til ca. 1 vekt% regnet på den totale vekt av formuleringen.

Det er også blitt funnet at den kjemiske stabilitet i visse formuleringer i henhold til oppfinnelsen økte ved nærvær av sorbitantrioleat. Når sorbitantrioleat blir inkludert i en formulering i henhold til oppfinnelsen vil den generelt være tilstede i en mengde på ca. 0,001 vekt% til ca. 0,1 vekt% regnet på formuleringens totale vekt.

Det er også blitt funnet at den kjemiske stabiliteten til visse formuleringer i henhold til oppfinnelsen økes ved nærvær av cetylpyridinklorid. Når cetylpyridinklorid blir inkludert i en formulering i henhold til oppfinnelsen vil det generelt være tilstede i en mengde på ca. 0,001 vekt% til ca. 0,2 vekt% regnet på formuleringens totale vekt.

Formuleringen i henhold til oppfinnelsen omfatter eventuelt videre et smaksmiddel. Et foretrukket smaksmiddel er mentol. I en utforming av oppfinnelsen som omfatter mentol er mentol fortrinnsvis tilstede i en mengde som er effektiv til å

maskere smaken av flunisolid når en aerosolisert dose av formuleringen blir inhalert oralt, f.eks. ca. 0,3 vekt% regnet på den totale vekten av formuleringen.

Formuleringer i henhold til oppfinnelsen kan fremstilles enten ved trykkfyllings- eller kaldfyllingsteknikk, hvorav begge er velkjent for de med kunnskap på  
5 området. Etanol og eksipienten eller eksipientene, dersom det er noen, blir kombinert med drivmiddelet og deretter blir denne oppløsning trykkfylt eller kaldfylt i aerosolbeholdere som inneholder flunisolid. Alternativt blir flunisolid og enhver ikke-volatil eksipient oppløst i etanol i en aerosolbeholder.

Aerosolbeholderen blir deretter tilpasset med en ventil og trykkfylt med  
10 drivmiddelet. Aerosolbeholdere utstyrt med konvensjonelle ventiler, fortrinnsvis målende doseventiler, kan anvendes til å levere formuleringer i henhold til oppfinnelsen. Det er imidlertid blitt funnet at seleksjon av egnet ventilsystem for anvendelse med aerosolformuleringer er avhengig av den spesielle eksipient anvendt (hvis noen), av drivmiddelet og på medikamentet som anvendes.

15 Konvensjonell neopren og Buna-ventilgummier brukt i målende doseventiler for levering av konvensjonell klorfluorkarbon (CFC) formuleringer har ofte mindre enn optimal ventilleveringsegenskaper og brukslethet når den brukes med formuleringer som inneholder 1,1,1,2-tetrafluoretan eller 1,1,1,2,3,3,3-heptafluorpropan. Videre inneholder konvensjonelle CFC-formuleringer generelt et  
20 overflateaktivt middel eller smøremiddel. Noen formuleringer i henhold til oppfinnelsen inneholder imidlertid ikke et overflateaktivt middel eller et smøremiddel. Derfor blir visse formuleringer i henhold til oppfinnelsen fortrinnsvis gitt gjennom et ventilsystem hvori diafragma blir tilpasset ved ekstrusjon, injeksjonsstøping eller kompresjonsstøping fra et termoplastisk  
25 materiale såsom FLEXOMER™ GERS 1085 NT polyalken (Union Carbide). En annen egnet ventilgummi er en nitrilgummi ("DB-218") tilgjengelig fra American Gasket and Rubber, Schiller Park, Illinois.

Konvensjonelle aerosolbeholdere kan anvendes til å inneholde en formulering i henhold til foreliggende oppfinnelse. Det er imidlertid blitt funnet at visse  
30 beholdere øker den kjemiske stabilitet til visse formuleringer i henhold til oppfinnelsen og/eller minimaliserer absorpsjonen av flunisolid på beholderveggene; derfor er det foretrukket å la formuleringen i henhold til oppfinnelsen inneholdes i en glassaerosolbeholder eller en aluminiuaerosolbeholder som har et indre formuleringsskammer belagt med en harpiks som er inert overfor flunisolid og  
35 fortrinnsvis ikke absorberer flunisolid fra formuleringen. Egnede harpikser for å belegge formuleringsskamre inkluderer materialer vanligvis brukt som indre belegg i beholdere, såsom epoksyharpikser (f.eks. epoksyfenoliske harpikser og epoksyureaformaldehyd-harpikser).

En formulering i henhold til oppfinnelsen kan administreres til lungene ved oral eller nasal inhalasjon. Oral inhalasjon er foretrukket og konvensjonelle aktivatorer for oral inhalasjon kan anvendes sammen med en formulering i henhold til oppfinnelsen. Partikkelstørrelse eller dråpestørrelse i den inhalerte dose er viktig

5 for en inhalerbar doseform som er ment å administreres til lungene. Partikkelstørrelse eller dråpestørrelse og respirerbar fraksjon av et drivmiddelbasert oppløsningsaerosolformulering kan påvirkes av størrelsen av åpningen som formuleringen må passere gjennom. Det er foretrukket å administrere en formulering i henhold til oppfinnelsen gjennom en aktivator som har en

10 åpningsdiameter på ca. 0,25 mm (0,010 tommer). Et eksempel på en slik aktivator er aktivatormodell M3756, 3M Company.

Eksemplene fremsatt nedenfor er ment å illustrere oppfinnelsen.

#### Respirerbar fraksjon

I dette assay blir den respirerbare fraksjon (vekt% av partikler som har aerodynamisk partikkelstørrelse på mindre enn 4,7 µm) av aerosolformuleringen bestemt ved å bruke en Anderson Cascade Impactor (tilgjengelig fra Anderson

15 Sampler Inc.; Atlanta, GA).

Aerosolbeholderen som inneholder formuleringen som skal testes blir prøvetylt 5 ganger. Ventilen og ventilstilken blir deretter rensset med etanol og tørket med trykkluft eller nitrogen. Aerosolbeholderen og en ren, tørr aktivator (modell

20 M3756, 3M) blir koblet til glasshalsen som er festet til toppen av anslagsanordningen (impactor) ved å bruke en egnet avfyrings-adaptor. Den kalibrerte vakuumpumpe (28,34 mm) festet til anslagsan-ordningen blir skrudd på. Beholderen blir aktivisert. Etter aerosolskyen er blitt borte (ca. 4 sekunder) blir

25 beholderen og aktivatoren koblet fra hverandre, ristet i ca. 10 sekunder, deretter koblet sammen ved halsen og aktivisert igjen. Denne fremgangsmåte blir gjentatt inntil beholderen er blitt aktivisert totalt 10 ganger. Kaskadeanslagsanordningen blir demontert og hver komponent blir rensset med fortynningsmiddel. Hver oppløsning blir analysert for flunisolidinnhold ved å bruke "high performance liquid"

30 kromatografi eller ultraviolet spektroskopi (241 nm). Den respirerbare fraksjon blir beregnet som følger:

$$\% \text{ respirerbar} = \frac{\text{flunisolid gjenvunnet fra plater 3-7} \times 100}{\text{flunisolid gjenvunnet fra strupe, ikke stråletrinn og plater 0-7}}$$

#### 35 % degraderingsurenheter og % legemiddelgjenvinning

I dette assay blir % degraderingsurenheter og % av legemiddel gjenvunnet bestemt ved å bruke "high performance liquid" kromatografi.

Prøveoppløsningsfremstilling

Aerosolbeholderen som inneholder formuleringen som skal assays blir veid, deretter avkjølt på tørris i 20 minutter. Lokket blir fjernet og innholdet av beholderen blir hellt på en på forhånd avkjølt volumetrisk flaske (100 ml).

- 5 Drivmiddelet blir tillatt å inndampe. Lokket og beholderen blir rensset med acetonitril i den volumetriske flaske. Flasken blir bragt til volum med etanol eller fortrinnsvis acetonitril. En porsjon (2 ml) av denne oppløsning blir pipettert inn i en volumetrisk flaske (100 ml) og flasken blir bragt til volum med en mobil fase (den mobile fase blir fremstilt ved å kombinere iseddiksyre (10 ml) med destillert vann (990 ml) og å kombinere en porsjon (650 ml) av den resulterende oppløsning med acetonitril (350 ml)).

Standard oppløsningsfremstilling

Flunisolidhemihydrat (ca. 32 mg) blir plassert i en volumetrisk flaske (50 ml) deretter oppløst i etanol eller fortrinnsvis acetonitril. Flasken blir bragt til volum med etanol eller fortrinnsvis acetonitril. En porsjon (2 ml) av denne oppløsning blir pipettert inn i en volumetrisk flaske (100 ml) og flasken blir bragt til volum med mobil fase.

- 15

Fremgangsmåte

En porsjon (25 µl) av standardoppløsningen blir injisert inn i HPLC (gjennomstrømning 2,0 l/min; kolonne µ-Bondpak C18 (Waters) 30 cm ganger 3,9 mm; mobil fase som beskrevet ovenfor; UV-detektor satt på 254 nm) og registreringssensitivitet blir justert til å fremstille topper på 70-90% av full skala. Kromatogrammet blir oppnådd og topparealene blir målt. Dette kromatogram tilveiebringer en korrelasjon mellom vekten av flunisolid og aeralet av flunisolidtoppen. Det tilveiebringer også toppareal til alle urenheter som kan være tilstede i rålegemiddelet (flunisolidhemihydrat) før formuleringen.

- 25

En porsjon (25 µl) av prøveoppløsningen blir injisert inn i HPLC under de samme betingelser som standarden. Kromatogrammet blir oppnådd og topparealene målt.

Beregning av prosent degraderingsurenheter

- 30 Prosent urenheter i rålegemiddelet blir bestemt ved å bruke topparealene fra kromatogrammet til standardoppløsningen og ligningen nedenfor.

$$\begin{array}{l} \% \text{ urenheter} \\ \text{i rålegemiddel} \end{array} = \frac{\text{sum av arealene til urenhetstoppene}}{\text{sum av arealene til urenhetstoppene} \\ \text{og flunisolidtoppen}} \times 100$$

- 35 Prosent urenheter i prøven blir oppnådd ved å utføre den samme beregningen på topparealene fra prøvekromatogrammet.

Prosent degraderingsurenheter blir deretter bestemt ved å bruke ligningen nedenfor.

$$\begin{array}{rcl} \% \text{ degraderings-} & = & \% \text{ urenheter} \\ \text{urenheter} & & \text{i prøven} \end{array} - \begin{array}{r} \% \text{ urenheter i} \\ \text{råmedikamentet} \end{array}$$

Prosent legemiddelgjenvinning

- 5 Denne beregning er basert på mengde av flunisolid i prøvebeholderen før og etter lagring.

- 10 Mengden av flunisolid som var i aerosolbeholderen etter lagring blir bestemt ved å bruke arealet av flunisolidtoppen fra prøvechromatogrammet og korrelasjonen mellom vekt av flunisolid og arealet til flunisolidtoppen som blir oppnådd fra standardchromatogrammet.

Mengden av flunisolid som var i aerosolbeholderen når den ble først fremstilt er kjent.

Prosent legemiddelgjenvinning blir deretter bestemt ved å bruke ligningen gitt nedenfor.

- 15  $\% \text{ legemiddel-} = \frac{\text{mengde av flunisolid etter lagring}}{\text{initiell mengde av flunisolid}} \times 100$   
gjenvinning

EKSEMPEL 1

- 20 Flunisolidhemihydrat (60 mg) og etanol (2,25 g) ble plassert i en 10 ml aluminiumaerosolbeholder. Beholderen ble avkjølt til ca.  $-78^{\circ}\text{C}$  i et tørris/triklormetanbad og deretter fylt med kald P134a (1,1,1,2-tetrafluoretan, 12,75 g). Beholderen blir forseglet med en 50  $\mu\text{l}$  målende doseventil som har et diafragma av DB-218 nitrilgummi (American Gasket and Rubber, Schiller Park, Illinois). Den respirerbare fraksjon ble bestemt ved å bruke testfremgangsmåten beskrevet ovenfor og funnet til å være 55%.

- 25 EKSEMPEL 2

- 30 Flunisolidhemihydrat (61,2 mg) og etanol (2,25 g) ble plassert i en 10 ml aluminiumaerosolbeholder. Beholderen ble forseglet med en kontinuerlig ventil, deretter ble trykket fylt opp med P227 (1,1,1,2,3,3,3-heptafluorpropan, 14,55 g). Beholderen ble avkjølt og deretter ble den kontinuerlige ventil erstattet med en 50  $\mu\text{l}$  målende doseventil som har et diafragma av DB-218 nitrilgummi (American Gasket and Rubber, Schiller Park, Illinois). Den respirerbare fraksjon ble bestemt ved å bruke fremgangsmåten beskrevet ovenfor og funnet å være 43%.



## EKSEMPEL 3

En massedrivmiddelopløsning ble fremstilt ved å oppløse oleinsyre (0,0394 g) og mentol (0,38423 g) i etanol (19,427) i en 120 ml (4 ounce) aerosolbeholder av glass, en kontinuerlig ventil ble krympet på beholderen og deretter ble trykket fylt opp med 1,1,1,2-tetrafluoretan (109,6 g). Flunisolidhemihydrat (ca. 62 mg hver) ble plassert i 10 ml aluminiumaerosolbeholdere som deretter ble forseglet med kontinuerlige ventiler som ble tilpasset med tetningsringer og diafragma laget av FLEXOMER™ GERS 1085 NT polyalken (Union Carbide). Beholderne ble trykkfylt med massedrivmiddelopløsningen via en ventil til ventiloverføringsknapp for å tilveiebringe en formulering som inneholdt 0,4 vekt% flunisolid, 0,03 vekt% oleinsyre, 0,3 vekt% mentol og 15 vekt% etanol. Beholderne ble lagret ved 40°C og 85% relativt fuktighet i 3 uker og deretter assayet i henhold til testfremgangsmåten beskrevet ovenfor for prosentvise degraderingsurenheter og prosent legemiddelgjenvinning. Resultatene er vist i tabell 2 nedenfor hvor hver verdi er gjennomsnitt av to adskilte beholdere.

## EKSEMPLER 4-14

Ved å bruke den generelle fremgangsmåten i eksempel 3 ble aerosolformuleringene vist i tabell 1 nedenfor fremstilt. Hver formulering inneholdt 0,4 vekt% flunisolid og 15 vekt% etanol. Prosentandelene i tabell 1 er vekt% basert på den totale vekten til formuleringen. Beholderne ble lagret ved 40°C og 85% relativ fuktighet i den tid som er indikert i tabell 2, deretter assayet for prosent degraderingsurenheter og prosent legemiddelgjenvinning. Resultatene er vist i tabell 2 nedenfor hvor, med mindre noe annet er angitt, hver verdi er gjennomsnitt av to adskilte beholdere.

Eksempel nummer	Drivmiddel	Eksipient
4	134a	ingen
5	227	ingen
6	134a	0,03% oleinsyre
7	227	0,03% oleinsyre
8	134a	0,3% mentol
9	227	0,3% mentol
10	227	0,3% mentol/0,03% oleinsyre
11	134a	0,002% Span® 85 <sup>1</sup>
12	227	0,002% Span 85
13	134a	0,3% mentol/0,002% Span 85
14	227	0,3% mentol/0,002% Span 85

<sup>1</sup>Sorbitantrioelat; Atlas Chemical Inc

Eksempel nummer	Uker lagret	% degraderings- urenheter	% medikament- gjenvinning
3	3	2,58	95,4
4	3	5,97	93,1
5	3	1,20	98,7
6	3	3,89	94,5
7	3	2,38	96,4
8	3	1,18	97,3
9	3	0,88	97,9

10	3	1,54	97,5
11	5	1,77 <sup>1</sup>	99,7 <sup>1</sup>
12	5	1,52 <sup>1</sup>	98,1 <sup>1</sup>
13	5	2,63 <sup>1</sup>	98,4 <sup>1</sup>
14	5	2,09 <sup>1</sup>	98,6 <sup>1</sup>

<sup>1</sup>Verdi oppnådd fra en enkelt beholder

#### EKSEMPLER 15-18

5 Ved å bruke den generelle fremgangsmåten i eksempel 3 ble aerosolformuleringene vist i tabell 3 nedenfor fremstilt. Hver formulering inneholdt 0,4 vekt% flunisolid. Prosentandelen i tabell 3 er regnet på den totale vekt til formuleringen. Beholderne ble lagret ved 40°C og 85% relativ fuktighet i tre uker og deretter assayet for prosent degraderingsurenheter og prosent legemiddelgjenvinning. Resultatene er vist i tabell 4 nedenfor hvor hver verdi er gjennomsnitt av to adskilte beholdere.

Eksempel nummer	Drivmiddel	Eksipienser
15	134a	0,75% vann/14,25% etanol
16	227	0,75% vann/14,25% etanol
17	134a	0,3% mentol/0,75% vann/ 14,25% etanol
18	227	0,3% mentol/0,75% vann/ 14,25% etanol

Eksempel nummer	% degraderings-urenheter	% legemiddel-gjenvinning
15	0,63	97,5
16	0,65	96,9
17	0,69	95,4
18	0,53	95,6

## EKSEMPEL 19

- 5 Ved å bruke den generelle metoden i eksempel 3 med den unntagelse at både glass og aluminium aerosolbeholdere ble brukt ble det fremstilt en formulering som inneholdt 0,4 vekt% flunisolid, 15 vekt% etanol og P227. Beholderne ble lagret ved 40°C og 85% relativ fuktighet idet antall uker angitt i tabell 5 og deretter assayet for prosent degraderingsurenheter og prosent legemiddelgjenvinning. Resultatene er vist i tabell 5 nedenfor, hvor hver verdi er gjennomsnitt fra to
- 10 adskilte beholdere.

Beholder type	Uker	% degraderings-urenheter	% medikament-gjenvinning
Aluminium	3	1,91	96,6
Aluminium	8	4,63	94,0
glass	3	0,84	98,8
glass	8	1,73	99,7

## EKSEMPEL 20

- 15 Ved å bruke den generelle fremgangsmåten i eksempel 3 med unntagelse av at både glass og aluminium aerosolbeholdere ble brukt, ble det fremstilt en formulering som inneholdt 0,4 vekt% flunisolid, 0,3 vekt% mentol og 15 vekt% etanol og P227. Beholderne ble lagret ved 40°C og 85% relativ fuktighet idet antall uker angitt i

tabell 6, og deretter assayet for prosent degraderingsurenheter og prosent legemiddelgjenvinning. Resultatene er vist i tabell 6 nedenfor hvor hver verdi er gjennomsnitt fra to adskilte beholdere.

Tabell 6			
Beholder type	Uker	% degraderings- urenheter	% medikament- gjenvinning
aluminium	3	2,04	96,1
aluminium	8	4,49	94,7
glass	3	0,81	98,4
glass	8	1,52	97,1

#### 5 EKSEMPLER 21-28

Et sett av aerosolformuleringer som inneholder 0,43 vekt% flunisolid, 15 vekt% etanol, P227 og forskjellige eksipienser ble fremstilt ved å bruke følgende fremgangsmåte. En massedrivmiddelopløsning ble fremstilt ved å plassere eksipiensen og etanolen i en 120 ml (4 ounce) glassflaske, forsegle flasken med en kontinuerlig ventil og deretter trykkfyller med P227. Flasken ble avkjølt i -60°C, den kontinuerlige ventil ble fjernet og massedrivmiddelopløsningen ble hellt opp i avkjølte aluminiumaerosolbeholdere som inneholdt en forveid mengde av flunisolidhemihydrat. Beholderne ble forseglet med blindhylser som var utstyrt med tetningsringer laget av FLEXOMER™ GERS 1085 NT polyalken. Identitet og mengde av eksipient tilstede i hver formulering er vist i tabell 7 nedenfor hvor prosentandelene er vekten regnet på den totale vekt av formuleringen. Beholderne ble lagret i fire uker ved enten 40°C og omgivelsesfuktighet eller ved 40°C og 85% relativ fuktighet, og deretter assayet for prosent degraderingsurenheter og prosent legemiddelgjenvinning. Resultatene er vist i tabell 7 hvor hver verdi er gjennomsnitt av åtte adskilte beholdere, fire under hver lagringsbetingelse.

Eksempel nummer	Eksipient	% degraderings- urenheter	% medikament- gjenvinning
21	Ingen	2,18	97,2
22	0,2% CPC <sup>1</sup>	1,41	98,2
23	0,048% Span® 85 <sup>2</sup>	1,78	98,1
24	0,048% Span 85/ 0,2% CPC	1,39	99,1
25	0,1% oleinsyre	7,41	89,9
26	0,1% oleinsyre/ 0,2% CPC	4,54	93,0
27	0,1% oleinsyre/ 0,048% Span 85	5,97	92,3
28	0,1% oleinsyre/0,2% CPC/0,048% Span 85	3,89	93,4

<sup>1</sup>CPC er cetylpyridiniumklorid

<sup>2</sup> Sorbitantriolat; Atlas Chemical Inc.

#### EKSEMPEL 29

- 5 En massedrivmiddelopløsning som inneholder 15 vekt% etanol i P227 ble fremstilt i henhold til fremgangsmåten i eksempel 21. Denne oppløsning ble fylt kald under nitrogen inn i fire forskjellige typer av aerosolbeholdere som ble avkjølt og inneholdt en forveid mengde av flunisolidhemihydrat. Den endelige formulering inneholdt 0,43 vekt% flunisolid. Beholderne ble forseglet med blinde hylser utstyrt med tetningsringer fremstilt fra FLEXOMER™ GERS 1085 NT polyalken.
- 10 Beholderne ble lagret ved 40°C og 85% relativ fuktighet i 5 uker og deretter assayet for prosent degraderingsurenheter og prosent legemiddelgjenvinning. Resultatene er vist i tabell 8 nedenfor, hvor hver verdi er gjennomsnittet av to adskilte beholdere.

Beholder type	% degraderings-urenheter	% medikament-gjenvinning
aluminium <sup>1</sup>	2,07	99,8
plastikk <sup>2</sup>	0,27	23
epoksybelagt	0,14	100,6
glass <sup>4</sup>	1,07	100,1

<sup>1</sup>Tilgjengelig fra 3M Company

<sup>2</sup>Laget av polyetylentereftalat og er tilgjengelig fra Precise Plastic Ltd., United Kingdom

<sup>3</sup>Epoksy/fenolformaldehydharpiksbelagte aluminiumsbeholdere, belagt med Cebal

5 <sup>4</sup>Laget av type-III (sodalime) glass og er tilgjengelig fra Wheaton Coated Products

## PATENTKRAV

1.     Oppløsningsaerosolformulering,  
karakterisert ved at den omfatter en terapeutisk effektiv mengde av flunisolid; et drivmiddel som omfatter et hydrofluorkarbon valgt fra gruppen som  
5 består av 1,1,1,2-tetrafluoretan, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluorpropan og en blanding derav; og etanol i en mengde som er effektiv til å oppløse flunisolidet i formuleringen.
2.     Aerosolformulering som angitt i krav 1,  
karakterisert ved at drivmiddelet omfatter 1,1,1,2-tetrafluoretan.
- 10 3.     Aerosolformulering som angitt i krav 1,  
karakterisert ved at drivmiddelet omfatter 1,1,1,2,3,3,3-heptafluorpropan.
4.     Aerosolformulering som angitt i krav 1,  
karakterisert ved at drivmiddelet omfatter en blanding av 1,1,1,2-  
15 tetrafluoretan og 1,1,1,2,3,3,3-heptafluorpropan.
5.     Aerosolformulering som angitt i krav 1,  
karakterisert ved at flunisolidet er tilstede i en mengde på 0,1 vekt% til 0,9 vekt%.
6.     Aerosolformulering som angitt i krav 1,  
20 karakterisert ved at den er hovedsakelig fri for klorfluorkarbon-drivmidler.
7.     Aerosolformulering som angitt i krav 1,  
karakterisert ved at etanolet er tilstede i en mengde på 3 vekt% til 30 vekt%.
- 25 8.     Aerosolformulering som angitt i krav 1,  
karakterisert ved at den videre omfatter 0,005 vekt% til 1 vekt% vann.
9.     Aerosolformulering som angitt i krav 1,  
karakterisert ved at den videre omfatter 0,001 vekt% til 0,1 vekt% sorbitantriolat.
- 30 10.    Aerosolformulering som angitt i krav 1,  
karakterisert ved at den videre omfatter 0,001 vekt% til 0,2 vekt% cetylpyridiniumklorid.



11. Aerosolformulering som angitt i krav 1, karakterisert ved at den videre omfatter et smaksmiddel.
12. Aerosolformulering som angitt i krav 1, karakterisert ved at den videre omfatter ca. 0,3 vekt% mentol.
- 5 13. Aerosolformulering som angitt i krav 1, karakterisert ved at den videre omfatter 0,2 vekt% til 0,5 vekt% flunisolid, fra 10 til 20 vekt% etanol og 1,1,1,2,3,3,3-heptafluorpropan.
14. Aerosolformulering som angitt i krav 13, karakterisert ved at den omfatter fra ca. 0,2 vekt% til 0,5 vekt% flunisolid, fra 10 til 20 vekt% etanol og fra 0,001 vekt% til 0,005 vekt% sorbitantrioleat.
- 10 15. Aerosolformulering som angitt i krav 1, karakterisert ved at den omfatter fra ca. 0,2 vekt% til ca. 0,5 vekt% flunisolid, fra 10 til 20 vekt% etanol og 1,1,1,2-tetrafluoretan.
- 15 16. Aerosolformulering som angitt i krav 15, karakterisert ved at den omfatter fra 0,2 vekt% til 0,5 vekt% flunisolid, fra 10 til 20 vekt% etanol og fra 0,001 vekt% til 0,005 vekt% sorbitantrioleat.
17. Anvendelse av aerosolformuleringen som angitt i krav 1 til å fremstille et farmasøytisk preparat til å behandle bronkial astma.
- 20 18. En målende doseinhalator, karakterisert ved at den omfatter (i) en aerosolbeholder som definerer et formuleringskammer; og (ii) en formulering som angitt i krav 1, hvori nevnte formulering er inneholdt i nevnte formuleringskammer.
19. Inhalator som angitt i krav 18, karakterisert ved at formuleringskammeret er belagt med en harpiks som er inert overfor flunisolid.
- 25 20. Inhalator som angitt i krav 19, karakterisert ved at harpikset er en epoksyharpiks.
21. Inhalator som angitt i krav 18, karakterisert ved at aerosolbeholderen er av glass.
- 30