



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 600 36 214 T2 2008.05.21

(12)

## Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 196 236 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 600 36 214.0

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/US00/18087

(96) Europäisches Aktenzeichen: 00 945 042.0

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 2001/000312

(86) PCT-Anmeldetag: 30.06.2000

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: 04.01.2001

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 17.04.2002

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: 29.08.2007

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 21.05.2008

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: B01J 2/04 (2006.01)

B01D 1/18 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

141719 P 30.06.1999 US

141670 P 30.06.1999 US

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(73) Patentinhaber:

Nektar Therapeutics, San Carlos, Calif., US

(72) Erfinder:

BENNETT, David B., San Jose, CA 95129, US;  
BREWER, Thomas K., Booneville, CA 95415, US;  
PLATZ, Robert M., Half Moon Bay, CA 94019, US

(74) Vertreter:

Vossius & Partner, 81675 München

(54) Bezeichnung: VERFAHREN UND SYSTEM ZUR HERSTELLUNG VON TROCKENEM PULVER MITTELS SPRÜHTROCKNUNG

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelebt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

**Beschreibung**

## Bezugnahme auf verwandte Anmeldungen

**[0001]** Die Anmeldung beansprucht die Vorteile der vorläufigen US-Patentanmeldung, Eingangsnummern 60/141 670, angemeldet am 30. Juni 1999, und 60/141 719, angemeldet am 30. Juni 1999.

## Gebiet der Erfindung

**[0002]** Die Erfindung betrifft allgemein Systeme und Verfahren zur Herstellung von Trockenpulverformulierungen. Insbesondere stellt die Erfindung Systeme und Verfahren zur Herstellung von sprühgetrockneten Pulvern bereit, die für pharmazeutische Anwendungen geeignet sind, vorzugsweise von Trockenpulvern, die durch Inhalation zu verabreichen sind. Erfindungsgemäß kann die Trocknungskinetik eines Sprühtrocknungsverfahrens gesteuert werden, z. B. um die Oberflächendiffusion oberflächenaktiver Komponenten zu fördern. Gemäß einem weiteren Aspekt kann ein Verfahren gesteuert werden, um Amorph-kristallin-Umwandlungen während der Herstellung von Trockenpulverformulierungen zu fördern.

## Hintergrund der Erfindung

**[0003]** Schon jahrelang werden bestimmte Arzneimittel in Zusammensetzungen vertrieben, die zur pulmonalen Verabreichung geeignet sind, um verschiedene Zustände beim Menschen zu behandeln. Solche Zusammensetzungen zur pulmonalen Arzneimittelverabreichung weisen eine aerosolierte Arzneimittelformulierung auf, die vom Patienten inhaliert wird, so daß der Wirkstoff die alveolare Region der Lungen erreichen kann.

**[0004]** Pulmonale Arzneimittelverabreichung kann z. B. durch Verabreichung von Trockenpulverformulierungen in die tiefe Lunge erreicht werden. Diese Pulver wurden bisher durch Sprühtrocknung hergestellt, wie in WO 96/32149, WO 99/16419 und den US-Patenten 5 976 574, 5 985 248, 6 001 336 und 6 051 256 beschrieben.

**[0005]** Die Herstellung pharmazeutischer Zusammensetzungen als stabile Trockenpulver durch Sprühtrocknung bringt jedoch viele Herausforderungen mit sich. Um das Verfahren der Sprühtrocknung zur Massenproduktion auszuweiten, ist es erwünscht, den Gesamtfeststoffgehalt des Zustroms zu erhöhen. Es wurde jedoch festgestellt, daß die emittierte Pulverdosis, die aus Zuströmen mit höherem Gesamtfeststoffgehalt hergestellt wird, der über etwa 1 (Gew./Vol.) liegt, deutlich sinkt.

**[0006]** Zusätzlich bringt die Fähigkeit, pharmazeutische Zusammensetzungen als Trockenpulver zu verabreichen, viele Herausforderungen mit sich. Zum Beispiel können Partikel, die sowohl kristalline als auch amorphe Phasen enthalten, physikalische oder chemische Instabilität aufweisen. Umwandlungen der Materialien von amorph zu kristallin während der Lagerung können im Ergebnis einer Partikelfusion und anderer physikalischer Veränderungen zu einer solchen Instabilität führen. Ferner erhöht die Kristallisation häufig den Wassergehalt in der verbleibenden amorphen Phase und senkt dadurch die Glasübergangstemperatur ( $T_g$ ) der Materialien. Ein erhöhter Wassergehalt des amorphen Bereichs erhöht die molekulare Mobilität und kann die chemischen Degradationsreaktionsgeschwindigkeiten (d. h. Hydrolyse, Aggregation usw.) erhöhen.

**[0007]** Formulierungen mit einem höheren Prozentsatz an Kristallinität degradieren mit geringerer Wahrscheinlichkeit während der Lagerung.

**[0008]** Bekannt sind Sprühtrockner mit Trocknungszonen, die bei unterschiedlichen Temperaturen erhalten bleiben, um eine gewisse Steuerung der Trocknungskinetik zu ermöglichen. Zum Beispiel offenbart US-Patent 4 257 799 ein Verfahren zur Herstellung kleiner hohler Glaskugeln mit einem Außendurchmesser von etwa 100 bis 500 µm, wobei das Verfahren das Einleiten von wässrigen Tröpfchen einer glasbildenden Lösung in einen langen vertikalen Tropföfen oder dgl. mit unterschiedlichen Temperaturbereichen einschließt.

**[0009]** Die US-Patente 5 632 100, 5 924 216 und 4 281 024 offenbaren auch eine Sprühtrocknung mit mehreren Trocknungszonen, in denen größere Partikel normalerweise einer zweiten Trocknung unterzogen werden, um den erwünschten Feuchtigkeitsgehalt zu erreichen.

**[0010]** Das US-Patent 6 051 257 offenbart strukturmodifizierende Partikel, nachdem sie durch einen Sprühtrocknungsprozeß ausgebildet worden sind, um den Partikeln erwünschte physikalische Eigenschaften zu verleihen. Der Partikelmodifikator ist normalerweise ein Ofen mit einer Temperatursteuerung, die unabhän-

gig vom Sprühtrockner-Ofen ist, und ist entsprechend positioniert, um die ausgebildeten Partikel aufzunehmen, nachdem sie aus dem Sprühtrockner-Ofen ausgetreten sind.

**[0011]** US-Patent 5 874 063 von Briggner et al. beschreibt ein Verfahren zur Erhöhung der Kristallinität herkömmlicher Feinpartikel durch Behandlung der bereits hergestellten Feinpartikel mit einem Lösungsmittel in der Gasphase und anschließendes Entfernen des überschüssigen Lösungsmittels. Das Lösungsmittel kann ein organisches Lösungsmittel sein, oder es kann Wasser sein.

**[0012]** WO 98/36888 betrifft ein Aerosolverfahren und die damit verbundene Vorrichtung zur Herstellung von pulverisierten Produkten aus mehreren Materialien, einschließlich der Verwendung eines Ultraschall-Aerosolgenerators mit mehreren Ultraschallwandlern, die unter einem Flüssigkeitszuführungsreservoir liegen und daselbe durch Ultraschall erregen, wobei Tröpfchen des Aerosols entstehen. Ein Trägergas wird an verschiedene Abschnitte des Reservoirs durch mehrere Gaszuführungsoffnungen abgegeben, die Gas aus einem Gaszuführungssystem zuführen. Das Aerosol wird pyrolysiert, um Partikel zu bilden, die dann abgekühlt und abgeschieden werden.

**[0013]** Es bleibt ein Bedarf, eine Steuerung einer Trocknungskinetik von Sprühtrocknungsprozessen bereitzustellen, um Partikel mit erwünschten physikalischen Eigenschaften für pharmazeutische Anwendungen, wie etwa die Herstellung von Trockenpulvern zur Inhalation, herzustellen. Es ist erwünscht, Systeme und Verfahren bereitzustellen, die Trockenpulver mit akzeptablen pulmonalen Verabreichungskennwerten ermöglichen. Die Erfindung beseitigt die oben genannten Unzulänglichkeiten des Standes der Technik mit den Merkmalen des beanspruchten Verfahrens und Systems.

#### Zusammenfassung der Erfindung

**[0014]** Die Erfindung stellt beispielhafte Systeme und Verfahren zur Herstellung von Trockenpulverformulierungen bereit, die unter einem Aspekt die Oberflächendiffusion oberflächenaktiver Komponenten während der Ausbildung von Trockenpulvermedikamenten fördern und daher verbesserte emittierte Dosen zur pulmonalen Verabreichung aufweisen. Unter einem weiteren Aspekt wurde festgestellt, daß es möglich ist, eine verbesserte Steuerung der Trocknungskinetik von Sprühtrocknungsprozessen bereitzustellen, um Amorph-kristallin-Umwandlungen während der Trocknung zu fördern, ohne den fertigen Feinpartikeln zusätzliches Wasser, Lösungsmittel oder thermische Bearbeitung zukommen zu lassen. Wir sind daher in der Lage, die potentielle Instabilität einer Feinpartikelformulierung während ihrer Lagerungslaufzeit zu reduzieren oder zu minimieren.

**[0015]** Eine Ausführungsform der Erfindung betrifft die Sprühtrocknung pharmazeutischer Formulierungen, die oberflächenaktive Komponenten enthalten. Ein System zur Herstellung von Trockenpulvern wird bereitgestellt, wobei das System einen Zerstäuber und mindestens eine Konditionierungszone aufweist, die mit dem Zerstäuber gekoppelt ist, um eine zerstäubte Formulierung für eine Verweilzeit zu suspendieren, wobei die zerstäubte Formulierung im flüssigen Zustand bleibt. Ein Trockner ist mit der Konditionierungszone gekoppelt, um die Formulierung zu trocknen, die aus der Konditionierungszone austritt. Ferner scheidet ein Abscheider die getrocknete Formulierung in Pulverform ab. Auf diese Weise wird durch Steuerung der Verweilzeit, Temperatur und relativen Feuchtigkeit in der Konditionierungszone die zerstäubte Formulierung so suspendiert, daß die Tröpfchen ein thermodynamisches Gleichgewicht erreichen können, wobei die oberflächenaktiven Komponenten zur Oberfläche der Tröpfchen diffundieren, um ihre Gleichgewichtsorientierung zu erreichen. Gemäß diesem Aspekt der Erfindung werden die Temperatur und relative Feuchtigkeit in der Konditionierungszone auf Stufen gehalten, die die Tröpfchentrocknung in der Konditionierungszone während der Periode, die unmittelbar der Zerstäubung folgt, minimieren, vorzugsweise auf Stufen, die alle gemeinsam die Lösungsmittelverdunstung verhindern.

**[0016]** Die Erfindung stellt ferner Verfahren zur Herstellung einer pulverisierten Formulierung mit einer hohen Konzentration oberflächenaktiver Komponenten an der Oberfläche der Partikel bereit. In einem erfindungsgemäßen Verfahren wird eine pulverisierte Formulierung flüssiger Tröpfchen in eine Konditionierungszone eingeleitet. Die zerstäubte Formulierung wird in der Konditionierungszone für eine Verweilzeit suspendiert, während derer die Formulierung im flüssigen Zustand verbleibt, um zu ermöglichen, daß die Tröpfchen ein thermodynamisches Gleichgewicht erreichen, und um die Diffusion der oberflächenaktiven Komponenten zur Oberfläche der Tröpfchen zu ermöglichen. Das Verfahren weist auf: Überführung der konditionierten Formulierung in einen Trockner, Einleiten eines erwärmten Gases in den Trockner, um die konditionierte Formulierung zu trocknen und Trockenpartikel auszubilden, und Sammeln bzw. Abscheiden der Trockenpartikel.

**[0017]** Unter einem weiteren Aspekt werden beispielhafte Systeme und Verfahren zur Herstellung von Trockenpulverformulierungen beschrieben, die Amorph-kristallin-Umwandlungen solcher Formulierungen während der Herstellung fördern, um eine erhöhte Stabilität während der Lagerung zu ergeben. Die Erfindung basiert mindestens teilweise auf der unerwarteten Beobachtung, daß die Lagerungsstabilität von pulverisierten Formulierungen von den Herstellungsbedingungen der Pulver stark beeinflußt wird. Gemäß diesem Aspekt werden ein Mehrzonen-Sprührockner-Anwendungssystem und -verfahren zur Herstellung von Trockenpulvern bereitgestellt. Das System weist mindestens eine Konditionierungszone mit einen Einlaß zum Einleiten einer zerstäubten Formulierung in die Konditionierungszone auf. Der Luftstrom in die Konditionierungszone wird gesteuert, um die Temperatur und relative Feuchtigkeit zu steuern.

**[0018]** Die zerstäubte Formulierung verbleibt für eine Verweilzeit bei einer vorbestimmten Temperatur und relativen Feuchtigkeit in der Konditionierungszone, um die Herstellung des Gleichgewichts der Wasseraktivität im zerstäubten Tröpfchen mit der Umgebung der Konditionierungszone zu ermöglichen. Diese Herstellung des Gleichgewichts der Wasseraktivität oder des Wassergehalts ergibt eine teilweise Trocknung des Tröpfchens und fördert Amorph-kristallin-Umwandlungen in der zerstäubten Formulierung. Ein Trockner ist mit der Konditionierungszone gekoppelt, um die zerstäubte Formulierung zu endgültig getrockneten Partikeln zu trocknen. Ferner scheidet ein Sammler bzw. Abscheider die getrockneten Partikel ab. Auf diese Weise wird durch Steuerung der Temperatur und relativen Feuchtigkeit in der Konditionierungszone und durch Steuerung der Verweilzeit die zerstäubte Formulierung konditioniert und so getrocknet, daß die Amorph-kristallin-Umwandlung gefördert wird. Gemäß diesem Aspekt verlassen teilweise getrocknete Partikel die Konditionierungszone, wobei die Partikel einen ausreichend hohen Feuchtigkeitsgehalt behalten, was weitere Trocknung erfordert. Diese überschüssige Feuchtigkeit in den teilweise getrockneten Partikeln wirkt als ein Plastifikator, der Kristallisation ermöglicht. Die teilweise getrockneten Partikel werden dann solchen Stufen der Temperatur und relativen Feuchtigkeit ausgesetzt, die das Eintreten der Kristallisation in einer solchen Geschwindigkeit ermöglichen, daß amorphes Material innerhalb einer Verweilzeit von wenigen Sekunden umgewandelt wird.

#### Kurzbeschreibung der Zeichnungen

**[0019]** [Fig. 1](#) ist eine schematische Ansicht, die eine Ausführungsform eines erfindungsgemäßen Systems zur Herstellung von Trockenpulvern gemäß erfindungsgemäßer Verfahren darstellt;

**[0020]** [Fig. 2](#) ist eine grafische Darstellung, die eine verbesserte emittierte Dosis zeigt, die sich aus erfindungsgemäßen Systemen und Verfahren ergibt.

**[0021]** [Fig. 3](#) ist ein Flußdiagramm, das ein erfindungsgemäßes Verfahren darstellt, das das in [Fig. 1](#) dargestellte System verwendet.

**[0022]** [Fig. 4](#) bis [Fig. 6](#) sind schematische Darstellungen, die alternative Ausführungsformen der erfindungsgemäßen Systeme zur verfahrensgemäßen Herstellung von Trockenpulvern darstellen.

#### Ausführliche Beschreibung der Erfindung

##### Definitionen

**[0023]** "Wirkstoff", wie hierin beschrieben, umfaßt ein Mittel, ein Arzneimittel, eine Verbindung, eine Zusammensetzung einer Substanz oder einer Mischung daraus, die eine gewisse pharmakologische, häufig nutzbringende Wirkung ermöglicht. Dies schließt Futtermittel, Futtermittelzusätze, Nährstoffe, Arzneimittel, Vakzine, Vitamine und andere nützliche Mittel ein. Wie hierin verwendet, umfassen die Fachbegriffe ferner jeden physiologischen oder pharmakologischen Wirkstoff, der eine lokale oder systemische Wirkung in einem Patienten erzeugt. Der Wirkstoff, der verabreicht werden kann, weist auf: Antibiotika, Virostatika, Anti-Epileptika, Analgetika, entzündungshemmende Mittel und Bronchodilatatoren und Viren und kann eine anorganische und organische Mischung sein, einschließlich folgendes, ohne darauf beschränkt zu sein: Arzneimittel, die auf die peripheren Nerven, adrenerge Rezeptoren, cholinergische Rezeptoren, die Skelettmuskeln, das kardiovaskuläre System, glatte Muskeln, das Blutkreislaufsystem, synaptische Stellen, Neuroeffektor-Übergangsstellen, das endokrine und das Hormonsystem, das immunologische System, das Reproduktionssystem, das Skelettsystem, Autakoidsysteme, das alimentäre und exkretorische System, das Histaminsystem und das Zentralnervensystem wirken. Geeignete Mittel können z. B. gewählt sein aus der Gruppe der Polysaccharide, Steroide, Hypnotika und Sedativa, Psychoanaleptika, Tranquillizer, Antikonvulsiva, Muskelrelaxantia, Antiparkinsonmittel, Analgetika, Antiinflammatorika, Muskelkontraktantia, Antimikrobiotika, Antimalariamittel, Hormonmittel einschließlich Kontrazeptiva, Sympathikomimetika, Polypeptide und Proteine, die physiologische Effekte auslö-

sen können, Diuretika, Lipidregulierungsmittel, antiandrogenen Mittel, Antiparasitika, Neoplastika, Antineoplastika, Hypoglykämika, Nahrungsmittel und -ergänzungen, Wachstumszusätze, Fette, Antienteritismittel, Elektrolyte, Vakzine und diagnostischen Mittel.

**[0024]** Beispiele von Wirkstoffen, die erfindungsgemäß geeignet sind, umfassen folgendes, sind jedoch nicht darauf beschränkt: Insulin, Kalzitonin, Erythropoetin (EPO), Faktor VIII, Faktor IX, Ceredase, Cerezym, Cyclosporin, Granulozytenkoloniestimulierender Faktor (GCSF), Alpha-1-Proteinaseinhibitor, Elcatonin, Granulozytenmakrophagenkolonie-stimulierender Faktor (GM-CSF), Wachstumshormon, menschliches Wachstumshormon (HGH), Wachstumshormon-Freisetzungshormon (GHRH), Heparin, niedermolekulares Heparin (LMWH), Alpha-Interferon, Beta-Interferon, Gamma-Interferon, Interleukin-2, luteinisierendes Hormon-Freisetzungshormon (LHRH), Somatostatin, Somatostatinanaloge einschließlich Octreotid, Vasopressinanaloge, Follikelstimulierungshormon (FSH), Insulin-ähnlicher Wachstumsfaktor, Insulintropin, Interleukin-1, Rezeptorantagonist, Interleukin-3, Interleukin-4, Interleukin-6, Makrophagenkolonie-stimulierender Faktor (M-CSF), Nervenwachstumsfaktor, Parathormon (PTH), Thymosin alpha 1, 2b/3a-Inhibitor, Alpha-1-Antitrypsin, respiratorischer Syncytial-Virus-Antikörper, zystisches Fibrose-Transmembranregulator-(CFTR-)Gen, Desoxyribonuklease (DNAse), bakterizid/permeabilitätssteigerndes Protein (BPI), Anti-CMV-Antikörper, Interleukin-1-Rezeptor, 13-cis-Retinoinsäure, Pentamidinethionat, natürlicher oder synthetischer Lungensurfaktant, Nikotin, Albuterolsulfat, Metaproterenolsulfat, Beclomethason-Dipropionate, Triamcinolon-Acetamid, Budesonid-Acetonid, Ipratropiumbromid, Flunisolide, Fluticasone, Cromolyn-Natrium, Ergotamintartrat und die Analoga, Agonisten und Antagonisten der oben genannten, Ciprofloxacin, Tobramycin, Gentamicin und Azothromycin. Wirkstoffe können ferner umfassen: Nukleinsäuren, vorkommend als reine Nukleinsäuremoleküle, virale Vektoren, assoziierte virale Partikel, Nukleinsäuren, die in Lipiden oder einem lipidhaltigen Material assoziiert oder eingelagert sind, Plasmid-DNA oder -RNA oder andere Nukleinsäurestrukturen eines Typs, der zur Transfektion oder Transformation von Zellen, insbesondere von Zellen der alveolären Regionen der Lungen geeignet ist. Die Wirkstoffe können in verschiedenen Formen, wie etwa löslichen und unlöslichen, geladenen und ladungslosen Molekülen, Komponenten molekularer Komplexe oder pharmakologisch akzeptabler Salze auftreten. Die Wirkstoffe können natürlich vorkommende Moleküle sein, oder sie können rekombinant hergestellt werden, oder sie können Analoga der natürlich vorkommenden oder rekombinant hergestellten Wirkstoffe sein, wobei eine oder mehrere Aminosäuren hinzugefügt oder entfernt sind. Ferner kann der Wirkstoff abgeschwächte lebende oder abgetötete Viren aufweisen, die zur Verwendung als Vakzine geeignet sind.

**[0025]** Der erfindungsgemäße Wirkstoff kann wahlweise mit pharmazeutischen Trägern oder Wirkstoffträgern kombiniert werden, die zur respiratorischen und pulmonalen Verabreichung geeignet sind. Solche Träger oder Wirkstoffträger können einfach als Füllmittel dienen, wenn es erwünscht ist, die Wirkstoffkonzentration im Pulver, das einem Patienten verabreicht wird, zu verringern, oder können dem Wirkstoff vor der Verarbeitung hinzugefügt werden, um die Stabilität und/oder Dispergierbarkeit des Pulvers in einer Pulverdispersionsvorrichtung zu verbessern. In weiteren Ausführungsformen können die Wirkstoffträger ohne einen Wirkstoff auf dem pulmonalen Weg verabreicht werden, z. B. in klinischen Versuchen als Placebo. Solche Wirkstoffträger umfassen folgendes, sind jedoch nicht darauf beschränkt: (a) Kohlenhydrate, z. B. Monosaccharide, wie etwa Fructose, Galactose, Glucose, D-Mannose, Sorbose und dergleichen; Disaccharide, wie etwa Lactose, Trehalose, Cellobiose und dergleichen; Cyclodextrine, wie etwa 2-Hydroxypropyl-β-Cyclodextrin; und Polysaccharide, wie etwa Raffinose, Maltodextrine, Dextrans und dergleichen; (b) Aminosäuren, wie etwa Glycin, Arginin, Asparaginsäure, Glutaminsäure, Cystein, Lysin und dergleichen; (c) organische Salze, hergestellt aus organischen Säuren und Basen, wie etwa Natriumcitrat, Natriumascorbat, Magnesiumgluconat, Natriumgluconat, Tromethamin-Hydrochlorid und dergleichen; (d) Peptide und Proteine, wie etwa Aspartam, Humanserumalbumin, Gelatine und dergleichen; und (e) Alditole, wie etwa Mannitol, Xylitol und dergleichen. Eine bevorzugte Gruppe von Trägern umfaßt Lactose, Trehalose, Raffinose, Maltodextrine, Glycin, Natriumcitrat, Humanserumalbumin und Mannitol.

**[0026]** "Trockenpulver" bezeichnet eine Zusammensetzung, die aus fein dispergierten Feststoffpartikeln besteht, die rieselfähig sind und (i) in einer Inhalationsvorrichtung ohne weiteres dispergiert und (ii) von einem Patienten inhaliert werden können, so daß ein Teil der Partikel die Lunge erreicht, um eine Penetration in die Alveolen zu ermöglichen. Ein solches Pulver gilt als "respirabel" oder zur pulmonalen Verabreichung geeignet. Der Begriff trocken in bezug auf das Pulver bedeutet, daß die Zusammensetzung einen Feuchtigkeitsgehalt hat, der es ermöglicht, daß die Partikel in einer Inhalationsvorrichtung ohne weiteres dispergiert werden können, um ein Aerosol zu bilden. Ein Trockenpulver enthält normalerweise weniger als etwa 10 % Feuchtigkeit, vorzugsweise weniger als 5 % Feuchtigkeit und besonders bevorzugt weniger als etwa 3 % Feuchtigkeit.

**[0027]** "Emittierte Dosis" oder "ED" bezeichnet eine Angabe der Trockenpulververabreichung aus einer geeigneten Inhalatorvorrichtung nach einem Auslösungs- oder Dispersionsvorgang einer Pulvereinheit oder ei-

nes Pulverreservoirs. ED ist als das Verhältnis der verabreichten Dosis zur Nominaldosis definiert (d. h. die Masse des Pulvers pro Einheitsdosis, die vor dem Auslösen in einer geeigneten Inhalatorvorrichtung plaziert wird). Die ED ist eine experimentell bestimmte Menge und wird normalerweise unter Verwendung eines In-vitro-Vorrichtungsaufbaus bestimmt, der die Patientendosierung simuliert. Um einen ED-Wert zu bestimmen, wird eine Nominaldosis Trockenpulver (wie oben definiert) in einer geeigneten Inhalatorvorrichtung plaziert, die dann ausgelöst wird, wobei das Pulver dispergiert wird. Die entstehende Aerosolwolke wird dann durch Vakuum aus der Vorrichtung gezogen, wobei sie auf einem tarierten Filter abgefangen wird, das am Mundstück der Vorrichtung angebracht ist. Die Pulvermenge, die das Filter erreicht, bildet die verabreichte Dosis. Wenn z. B. bei einer trockenpulverhaltigen Blisterpackung von 5 mg, die in einer Inhalationsvorrichtung plaziert wird, die Dispersion des Pulvers auf einem tarierten Filter, wie oben beschrieben, 4 mg Pulver ergibt, dann ist die ED für die Trockenpulverzusammensetzung  $4 \text{ mg} / (5 \text{ mg} / \text{Nominaldosis}) = 80\%$ .

**[0028]** "Massenmediandurchmesser" oder "MMD" ist ein Maß für die Median-Partikelgröße, da die erfindungsgemäßen Pulver im allgemeinen polydispers sind (d. h. aus einem Bereich von Partikelgrößen bestehen). MMD-Werte, wie hierin beschrieben, werden durch Zentrifugalsedimentation bestimmt, obwohl eine beliebige Anzahl von allgemein verwendeten Techniken zur Messung der Median-Partikelgröße verwendet werden kann.

**[0029]** "Aerodynamischer Massenmediandurchmesser" oder "MMAD" ist ein Maß der aerodynamischen Größe eines dispergierten Partikels. Der aerodynamische Durchmesser wird verwendet, um ein aerosoliertes Pulver hinsichtlich seines Sedimentationsverhaltens zu beschreiben, und ist der Durchmesser einer Kugel mit Einheitsdichte mit der gleichen Sedimentationsgeschwindigkeit, im allgemeinen in Luft, wie das Partikel. Der aerodynamische Durchmesser umfaßt Partikelform, -dichte und geometrische Größe eines Partikels. Wie hierin verwendet, bezeichnet MMAD den Mittelpunkt oder Median der aerodynamischen Partikelgrößenverteilung eines aerosolierten Pulvers, der durch Kaskadenimpaktion bestimmt wird.

**[0030]** "Pulverisierte Formulierung" bedeutet den Wirkstoff wie oben definiert in einer Formulierung, die zur pulmonalen Verabreichung geeignet ist, oder den Wirkstoffträger, der zur pulmonalen Verabreichung geeignet ist, oder eine Kombination des Wirkstoffs und des Wirkstoffträgers. Die pulverisierte Formulierung kann in der Trockenpulverform verabreicht werden, oder sie kann in einer Mischung mit einem geeigneten leichtflüchtigen Treibmittel mit niedrigem Siedepunkt sein. Es versteht sich, daß mehr als ein Wirkstoff oder Wirkstoffträger in der pulverisierten Formulierung enthalten sein kann und daß die Verwendung des Begriffs "Wirkstoff" oder "Wirkstoffträger" in keiner Weise die Verwendung von zwei oder mehr solcher Wirkstoffe oder Wirkstoffträger ausschließt.

**[0031]** "Oberflächenaktive Komponenten" bezeichnet eine mit den erfindungsgemäßen Systemen und Verfahren verwendete beliebige Komponente einer Formulierung, die die Oberflächenspannung der Tröpfchen verringert, und kann der Wirkstoff mit oberflächenaktiven Proteinen, wie etwa Insulin, oder ein Wirkstoffträger sein, der der Formulierung hinzugefügt wird.

**[0032]** [Fig. 1](#) ist eine schematische Darstellung eines beispielhaften Systems zur erfindungsgemäßen Erzeugung von Trockenpulvern. [Fig. 1](#) beschreibt ein System **10** mit einer Konditionierungszone **12**. Ein Ausgangsmaterial **18** wird durch einen Zerstäuber **20** in die Konditionierungszone **12** eingebracht. Eine Einrichtung zur Steuerung der relativen Feuchtigkeit **14** und eine Temperatursteuereinrichtung **16** sind vorhanden, die die relative Feuchtigkeit und Temperatur des Luftstroms steuern, der in die Konditionierungszone **12** eintritt. Die Einrichtung zur Steuerung der relativen Feuchtigkeit **14** kann Wasser in den Luftstromeinlaß der Konditionierungszone **12** einströmen lassen, um die Feuchtigkeit darin zu erhöhen. Die Temperatursteuereinrichtung **16** steuert die Temperatur in der Konditionierungszone **12** durch Steuerung der Temperatur der Luft, die der Konditionierungszone **12** hinzugesetzt wird.

**[0033]** Gemäß einem ersten Aspekt der Erfindung, der Systeme und Verfahren zur Erzeugung von Trockenpulvern mit erhöhter Oberflächenkonzentration oberflächenaktiver Komponenten betrifft, wird der Wirkstoff, Wirkstoffträger oder die Wirkstoff/Wirkstoffträger-Kombination im Ausgangsmaterial **18** bei einer Konzentration von 0,01 % (Gew./Vol.) bis 10 % (Gew./Vol.), normalerweise von 0,1 % bis 5,0 % (Gew./Vol.) und häufig von 1,0 % bis 3,0 % (Gew./Vol.) gelöst oder suspendiert. Die Formulierung wird zerstäubt und tritt dann in die Konditionierungszone **12** ein. Die zerstäubte Formulierung verbleibt in der Konditionierungszone bei Stufen der relativen Feuchtigkeit und Temperatur, die gesteuert werden, um die Verdunstung zu minimieren und zu ermöglichen, daß das Tröpfchen das thermodynamische Gleichgewicht erreicht, wobei die oberflächenaktive Komponente ihre Gleichgewichtsorientierung an der Tröpfchenoberfläche erreicht. Gemäß diesem Aspekt der Erfindung behalten die Tröpfchen, die die Konditionierungszone verlassen, einen Hauptteil des Lösungsmittels

und verbleiben daher in flüssigem Zustand, wie unten ausführlicher beschrieben.

**[0034]** Gemäß diesem Aspekt der Erfindung minimiert die Konditionierungszone **12** langsame Trocknungs geschwindigkeiten, um eine erhöhte Diffusion oberflächenaktiver Komponenten, wie etwa Proteine, einschließlich Insulin, zur Tröpfchenoberfläche vor der Bildung einer getrockneten Partikel-"Haut" zu fördern, wie oben beschrieben. Vorzugsweise wird die Temperatur in der Konditionierungszone **12** abgesenkt, um die Tröpfchen trocknung im Zeitraum unmittelbar nach der Zerstäubung zu minimieren. Die anfängliche Tröpfchentrocknung wird beschränkt, indem in der Konditionierungszone **12** eine Umgebung mit einer hohen relativen Luftfeuchte bei mittleren Temperaturen beibehalten wird. Die Temperaturen in der Konditionierungszone **12** sind unter 60°C, vorzugsweise unter 50°C und besonders bevorzugt 25 bis 50°C, und relative Feuchtigkeiten von mehr als 10 %, vorzugsweise mehr als 20 % und besonders bevorzugt mehr als 25 % bis zu 100 % werden in der Konditionierungszone **12** beibehalten. Die Tröpfchenverweilzeit in der Konditionierungszone **12** gemäß diesem Aspekt der Erfindung ist vorzugsweise von etwa 0,1 s bis etwa 20 s und mehr bevorzugt von etwa 2 s bis etwa 5 s. Die spezifische Verweilzeit kann jedoch in Abhängigkeit von der bestimmten Formulierung des Ausgangsmaterials **18** variieren. Während der Verweilzeit verbleibt die zerstäubte Formulierung **18** vorzugsweise als flüssige Tröpfchen bestehen. Die Verweilzeit und die Bedingungen in der Konditionierungszone werden so beibehalten, daß die zerstäubte Formulierung, die aus der Konditionierungszone **12** austritt, in flüssiger Form verbleibt.

**[0035]** Die Steuerung der Temperatur, relativen Feuchtigkeit der der Konditionierungszone **12** zugesetzten Luft und die Steuerung der Verweilzeit in der Konditionierungszone **12** fördert die Herstellung von beispielhaften Trockenpulvern durch Suspendierung des zerstäubten Ausgangsmaterials **18** in flüssiger Form für eine ausreichende Dauer, um eine erhöhte Oberflächenreicherung oberflächenaktiver Komponenten zu fördern. Die Konditionierung der flüssigen Tröpfchen bei minimierten Trocknungsgeschwindigkeiten, verglichen mit Standardsprüh trocknungssystemen, wie etwa denjenigen, die von Buchi, Niro, APV, Yamato Chemical Company, Okawara Kakoki Company und anderen hergestellt werden, fördern die Möglichkeit, daß die Tröpfchen ein thermodynamisches Gleichgewicht erreichen, und fördern die Diffusion der oberflächenaktiven Komponenten zur Tröpfchenoberfläche. Auf diese Weise kann ein erhöhter Feststoffgehalt im zerstäubten Ausgangsmaterial **18** verarbeitet werden, während die Oberfläche der erzeugten Trockenpulver mit oberflächenaktiven Komponenten angereichert wird. Folglich haben die so erzeugten Trockenpulver eine höhere emittierte Dosis im Vergleich zu denjenigen, die in einem Standardsprüh trockner von Buchi oder Niro hergestellt wurden (siehe [Fig. 2](#)).

**[0036]** Gemäß einem weiteren Aspekt, der die Förderung der Amorph-kristallin-Umwandlung einer sprühgetrockneten Formulierung betrifft, werden Systeme und Verfahren zur Erzeugung von Trockenpulvern, die stabiler als bisher hergestellte Sprüh trockenpulver sind, beschrieben. Trockenpulver werden bevorzugt durch Sprüh trocknung unter Bedingungen hergestellt, die häufig ein gemischtes amorphes und kristallines Pulver ergeben. Loser Wirkstoff, normalerweise in kristalliner Form, wird in einem physiologisch akzeptablen wäßrigen Puffer gelöst, normalerweise in einem Citratpuffer mit einem pH-Bereich von etwa 2 bis 9. Wirkstoffträger können der Lösung entweder in Kombination mit dem Wirkstoff oder, wenn keine Wirkstoffe zu verabreichen sind, allein hinzugefügt werden. Der Wirkstoff wird in einem Ausgangsmaterial mit einer Konzentration von normalerweise 0,01 % (Gew./Vol.) bis 3 % (Gew./Vol.), üblicherweise von 0,2 % bis 2,0 % (Gew./Vol.) gelöst oder suspendiert. Es versteht sich, daß höhere Konzentrationen des Wirkstoffs im Ausgangsmaterial innerhalb des Schutzbereichs der Erfindung liegen. Gemäß diesem Aspekt durchläuft die zerstäubte Formulierung mindestens eine Konditionierungszone, wobei die Temperatur und relative Feuchtigkeit gesteuert werden, um eine Amorph-kristallin-Umwandlung der Formulierung zu ermöglichen. Gemäß diesem Aspekt verdunstet der größte Teil der flüssigen Phase von der zerstäubten Formulierung vor dem abschließenden Trocknungsverfahren, so daß die Tröpfchen, die in die Konditionierungszone eintreten, diese als teilweise getrocknete Partikel verlassen. Die teilweise getrockneten Partikel behalten eine ausreichende Feuchtigkeit, um als Plastifikator zu wirken und Kristallisation zu ermöglichen.

**[0037]** Gemäß diesem Aspekt werden die teilweise getrockneten Partikel für längere Verweilzeiten deutlich erhöhten relativen Feuchtigkeiten ausgesetzt. Gemäß diesem Aspekt beträgt die Temperatur in der Konditionierungszone **12** 35 bis 120°C, die relative Feuchtigkeit in der Konditionierungszone **12** beträgt 10 bis 99 und die Verweilzeiten sind ausreichend, um eine Amorph-kristallin-Umwandlung bis dahin zu ermöglichen, wo im wesentlichen keine weitere Kristallisation auftritt. Die Verweilzeiten betragen vorzugsweise etwa 1 s bis etwa 60 s und mehr bevorzugt etwa 2 s bis etwa 20 s. Die spezifische Verweilzeit kann jedoch in Abhängigkeit von der bestimmten Formulierung des Ausgangsmaterials **18** variieren. Gemäß diesem Aspekt der Erfindung treten teilweise getrocknete Partikel aus der Konditionierungszone **12** für eine weitere Konditionierung und/oder abschließende Trocknung vor dem Abscheiden aus. Der größte Teil der Flüssigkeit ist aus der zerstäubten For-

mulierung, die aus der Konditionierungszone (oder der letzten Konditionierungszone, falls mehrere Konditionierungszonen verwendet werden) austritt, vor dem Eintreten in die abschließende Trocknungsstufe verdunstet.

**[0038]** Mit erneutem Bezug auf [Fig. 1](#) wirkt der Zerstäuber **20** als ein Einlaß in die Konditionierungszone **12**. Insbesondere wird die Ausgangsmaterialformulierung **18** durch den Zerstäuber **20** zerstäubt und in die Konditionierungszone **12** eingebracht, wo sie für eine Verweilzeit, wie oben beschrieben, verbleibt. Zur Herstellung von Trockenpulvern, die zur Inhalation vorgesehen sind, erzeugt der Zerstäuber **20** Tröpfchen mit einem Durchmesser von weniger als 50 µm, vorzugsweise weniger als 30 µm und besonders bevorzugt weniger als 20 µm. Die Zeit, die die zerstäubte Formulierung **18** in der Konditionierungszone **12** verbleibt, variiert gemäß der Größe, des Typs und der Anzahl der Konditionierungszone(n) **12**. Vorzugsweise ist die Konditionierungszone **12** dafür konfiguriert, längere Verweilzeiten der Formulierung **18** in der Konditionierungszone **12** im Vergleich zu schneller trocknenden Umgebungen, wie oben beschrieben, bereitzustellen.

**[0039]** Das System **10** kann mit mehreren Ausgangsmaterialien **18** verwendet werden, um ein Trockenpulver **30** auszubilden. Zum Beispiel kann das Ausgangsmaterial **18** die oben beschriebenen Wirkstoffe allein oder in Kombination mit einem beliebigen der oben beschriebenen Wirkstoffträger aufweisen, oder das Ausgangsmaterial **18** kann die Wirkstoffträger ohne Wirkstoffe aufweisen. Ein oder mehrere Wirkstoffe und ein oder mehrere Wirkstoffträger können in der Ausgangsmaterialformulierung enthalten sein. Die Ausgangsmaterialformulierung kann auch ein Lösungsmittel- oder Hilfslösungsmittelsystem aufweisen. Die Lösungsmittel können folgende sein, sind jedoch nicht darauf beschränkt: Wasser, Ethanol, Aceton, Isopropanol und Methanol oder Kombinationen daraus.

**[0040]** In einer Ausführungsform umfaßt die Konditionierungszone **12** eine Ppropfenströmungskonditionierungszone **12**, d. h. eine Durchdrück-(FIFO)-Konditionierungszone. Alternativ kann die Konditionierungszone **12** eine Rückmischungskonditionierungszone **12** sein, d. h. eine Zirkulationskonditionierungszone. Ferner kann mehr als eine Konditionierungszone **12** verwendet werden, einschließlich Kombinationen aus FIFO- und Rezirkulations(kontinuierlich gerührten Reaktor-)Konfigurationen. Auf diese Weise kann die Verweilzeit durch Steuerung der Zeit, die das Ausgangsmaterial **18** in der Umgebung mit der erwünschten Temperatur/relativen Feuchtigkeit in der Konditionierungszone **12** verbringt, gesteuert werden. In einer Ausführungsform weist die Konditionierungszone **12** eine langgestreckte isolierte Röhre (wie etwa eine Glasküvette) mit einer Länge von etwa 2 m bis etwa 6 m auf.

**[0041]** Bei Ausführungsformen, die die Einrichtung zur Steuerung der relativen Feuchtigkeit **14** verwenden, läßt die Steuereinrichtung **14** genügend feuchte Luft in die Konditionierungszone **12** herein, um ihre relative Feuchtigkeit zu steuern, damit diese mindestens 10 % beträgt, vorzugsweise zwischen etwa 20 % und etwa 99 %.

**[0042]** Während des Betriebs ist es bevorzugt, die Temperatur im System **10** zu beobachten. Schätzwerte der effektiven Temperatur in Umgebungen mit relativer Feuchtigkeit können von einem Differentialscanningkalorimetrie-(DSC-)Wärmeaktivitätsmonitor (TAM), durch Feuchtigkeitssorption und Röntgenpulverdiffraktometrie bestimmt werden. In einer Ausführungsform reichen die Temperaturen in der Konditionierungszone **12** von etwa 35°C bis etwa 110°C, in Abhängigkeit von der Kombination der Temperatur und relativen Feuchtigkeit, die für einen einzelnen Durchlauf gewählt worden ist.

**[0043]** In einer Ausführungsform werden Ausgangsmaterialformulierungen mit bekannter Zusammensetzung und bekanntem Feststoffgehalt mit Flüssigkeitsgeschwindigkeiten von etwa 2,5 bis etwa 100,0 Milliliter pro Minute (ml/min), häufig zwischen etwa 2,5 und 7,0 ml/min bei einem Laborverfahren und etwa 10,0 bis 100,0 ml/min bei einem technischen Pilotverfahren, durch einen Doppelfluidzerstäuber **20** gepumpt. Die Gasdrücke und Strömungsgeschwindigkeiten des Zerstäubers **20** betragen etwa 30 Pfund pro Quadratzoll (psig) bis etwa 100 psi bzw. etwa 0,5 bis 1,3 scfm bei einem Laborverfahren und etwa 30 bis 130 psig und 5 bis 20 scfm bei einem technischen Pilotverfahren.

**[0044]** Wie in [Fig. 1](#) beschrieben, tritt das Ausgangsmaterial **18** aus der Konditionierungszone **12** aus und tritt in einen Trockner **24** ein. Der Trockner **24** trocknet das zerstäubte Ausgangsmaterial **18** zu einer getrockneten Formulierung weiter und arbeitet normalerweise mit einer relativen Feuchtigkeit, die deutlich geringer als die relative Feuchtigkeit der Konditionierungszone **12** ist. Der Trockner **24** hat einen Einlaß, um das konditionierte Ausgangsmaterial **22** aufzunehmen, und einen Einlaß, um trockene Heißluft aufzunehmen. Zusätzlich kann dem System **10** erwärmte Luft (z. B. etwa 4 bis 9 scfm) mit einem Luftstrom zwischen der Konditionierungszone **12** und dem Trockner **24** hinzugesetzt werden. In einer bestimmten Ausführungsform beträgt die Temperatur

der Luft zwischen etwa 90°C und etwa 180°C, in Abhängigkeit von der Wassermenge im System **10** und den erwünschten Kombinationen aus relativer Feuchtigkeit und Temperatur in Strömungsrichtung dahinter.

**[0045]** Der Trockner **24** kann mehrere verschiedene Konfigurationen innerhalb des Schutzbereichs der Erfindung haben. Zum Beispiel ist in einer Ausführungsform der Trockner **24** eine isolierte Glaskammer oder -röhre mit einer Länge von etwa 2 m bis etwa 6 m. In einer Ausführungsform ist die Trocknungszone **24** eine isolierte Glaskammer oder -röhre mit einer Länge von etwa 1 m bis etwa 3 m. In einer bestimmten Ausführungsform zur Förderung der Kristallinität beträgt die Verweilzeit der Partikel in der Trocknungszone **24** etwa 0,4 s.

**[0046]** Der Gesamtluftstrom im System **10** variiert in Abhängigkeit von der Konfiguration des Systems **10**, der Abscheidevorrichtung und vom verarbeiteten Ausgangsmaterial **18**. In einem Beispiel beträgt der Gesamtluftstrom etwa 19 scfm bis etwa 23 scfm, wobei die Zerstäuberluft, das Ausgangsmaterial **18** und die Luft, die in die Konditionierungszone **12** eingebracht wird, und die erwärmte Luft, die in den Trockner **24** eingebracht wird, berücksichtigt sind.

**[0047]** Die getrocknete Formulierung weist Trockenpulver **30** auf, das in einem Abscheider bzw. Sammler **28** gesammelt wird. Der Abscheider **28** kann z. B. einen Zyklon- oder Schlauchfilteranlagenabscheider aufweisen. Der Fachmann wird anerkennen, daß andere Abscheider auch innerhalb des Schutzbereichs der Erfindung verwendet werden können. Das Trockenpulver **30** hat vorzugsweise einen Massenmediandurchmesser (MMD) von etwa 0,5 µm bis etwa 10,0 µm und einen aerodynamischen Massenmediandurchmesser (MMAD) zwischen etwa 1 und 5 µm.

**[0048]** Die Erfindung stellt ferner beispielhafte Verfahren zur Erzeugung gepulverter Formulierungen unter Verwendung des Systems **10** bereit. Wie in [Fig. 3](#) dargestellt, betrifft ein beispielhaftes Verfahren (**100**) die Zerstäubung eines Ausgangsmaterials (**102**) und das Einleiten des zerstäubten Ausgangsmaterials in eine Konditionierungszone (**104**). Das Verfahren umfaßt die Steuerung der Temperatur (**106**) in der Konditionierungszone und kann ferner das Zusetzen feuchter Luft (**108**) umfassen, um die relative Feuchtigkeit in der Konditionierungszone zu steuern. Die Lösung wird in der Konditionierungszone für eine Verweilzeit suspendiert (**110**), um die Bewegung oberflächenaktiver Komponenten zu den Tröpfchenoberflächen zu fördern. Das Verfahren weist dann die Trocknung der Ausgangsmaterialformulierung (**112**) und das Abscheiden des Trockenpulvers (**114**) auf.

**[0049]** Unter einem Aspekt ist die Konditionierungszone dafür konfiguriert, die zerstäubten Tröpfchen für eine Verweilzeit im Bereich von etwa 0,1 s bis etwa 20 s zu suspendieren. Unter einem weiteren Aspekt weist die Konditionierungszone eine langgestreckte isolierte Röhre mit einer Länge von mindestens etwa 1 m auf. Durch Steuerung unter anderem der Konditionierungszonengröße und der Strömungsgeschwindigkeit der Ausgangsmaterialformulierung durch die Konditionierungszone kann die Verweilzeit gesteuert werden. Unter einem Aspekt weist die Konditionierungszone einen Behälter auf, der die Ausgangsmaterialformulierung suspendieren kann. Unter einem Aspekt ist ein Befeuchter mit der Konditionierungszone gekoppelt, um die relative Feuchtigkeit darin zu steuern. Ebenso weist unter einem weiteren Aspekt das System eine Temperatursteuereinrichtung auf, um die Temperatur der Ausgangsmaterialformulierung bei Eintritt in die Konditionierungszone zu steuern. Die Steuerung der Formulierungstemperatur und der relativen Feuchtigkeit der Konditionierungszone unterstützt die Diffusion oberflächenaktiver Partikel, teilweise durch Erhaltung der zerstäubten Formulierung in flüssigem Zustand in der Konditionierungszone.

**[0050]** Unter einem Aspekt wird die Formulierung in der Konditionierungszone **12** suspendiert, indem die Formulierung eine langgestreckte Röhre der Konditionierungszone durchläuft. Alternativ wird die Formulierung suspendiert, indem die Formulierung in einem Behälter der Konditionierungszone umgewälzt wird. Daher kann eine Vielfalt von Konditionierzonen innerhalb des Schutzbereichs der Erfindung verwendet werden.

**[0051]** Wir wenden uns nunmehr [Fig. 4](#) zu, in der ein alternatives System **50** zur Erzeugung von getrockneten Pulvern gemäß alternativen Verfahren beschrieben wird. Das System **50** hat eine erste Konditionierungszone **52** zur Aufnahme einer zerstäubten Ausgangsmaterialformulierung **58**. Wie zuvor beschrieben, kann die erste Konditionierungszone **52** eine Überwachungseinrichtung aufweisen, um die Temperatur und/oder relative Feuchtigkeit zusätzlich zu einer Steuereinrichtung zur Steuerung der Temperatur und/oder relativen Feuchtigkeit des Luftstroms, der in die Konditionierungszone **52** eintritt, zu überwachen. Wie in [Fig. 4](#) gezeigt, sind mehrere Konditionierungszenen in Reihe gekoppelt, um die Umgebung zu steuern, in die die zerstäubte Formulierung **58** eingeleitet wird. [Fig. 4](#) zeigt eine zweite Konditionierungszone **62** bis zu einer N-ten Konditionierungszone **64**. Unter Verwendung mehrerer Konditionierungszenen **52**, **62** bis **64** können die Temperatur, relative Feuchtigkeit und Konditionierungszeit gesteuert werden. Eine solche Umgebung ermöglicht die

Amorph-kristallin-Umwandlung der zerstäubten Formulierungen. Die Verwendung mehrerer Konditionierzonen **52, 62 bis 64** ermöglicht auch, daß ein einfaches System **50** die Konditionierungszeit durch Änderung der Anzahl von Konditionierzonen **52, 62 bis 64** ändert, wie es zur Herstellung verschiedener Formulierungen notwendig sein kann.

**[0052]** Die Verwendung mehrerer Konditionierzonen **52, 62 bis 64** ermöglicht ferner die Einleitung einer Vielfalt von Bestandteilen an geeigneten Stellen in den Strom des Systems **50**. Zum Beispiel kann es unter bestimmten Umständen erwünscht sein, zusätzliches Material, wie etwa Lösungsmittel und Lösungsmitteldämpfe, in das System **50** einzuleiten. Die Einleitung solcher Materialien kann an geeigneten Stellen im System **50** und insbesondere in den erwünschten Konditionierzonen **52, 62 bis 64** erfolgen. Wie in [Fig. 4](#) gezeigt, wird ein erstes Material **70** in die Konditionierungszone **52** eingeführt, ein zweites Material **72** wird in die Konditionierungszone **62** eingeleitet und ein N-tes Material **74** wird in die Konditionierungszone **64** eingeleitet. Die Anzahl und der Typ der in das System **50** eingeleiteten Materialien **70 bis 74** variiert selbstverständlich teilweise in Abhängigkeit von der verarbeiteten Formulierung **58**.

**[0053]** Zum Beispiel ermöglichen mehrere Konditionierzonen die aufeinanderfolgende Umwandlung und Trocknung der Bestandteile in der Formulierung **58** unter Verwendung von Hilfslösungsmitteln mit verschiedenen Dampfdrücken. In einer Ausführungsform weist die Formulierung **58** einen Wirkstoff und einen Wirkstoffträger in einem Ethanol/Wasser-Hilfslösungsmittel auf. Die Verdunstung eines Hilfslösungsmittels, z. B. des Ethanols, bewirkt die Verfestigung von Komponenten, die darin gelöst waren, und führt dazu, daß die Zusammensetzung der trocknenden Oberfläche des Tröpfchens durch solche Komponenten angereichert wird. Als nächstes führt die Verdunstung des verbleibenden Lösungsmittels, z. B. des Wassers, zur Verfestigung der ethanollöslichen Komponenten. Der Fachmann wird anerkennen, daß die Verwendung von Wasser und Ethanol nur ein Beispiel von vielen Hilfslösungsmitteln und Mehrfachlösungsmitteln ist, die im System **50** verarbeitet werden können. Zum Beispiel können zu der oben beschriebenen Wirkstoff-Ethanol/Wasser-Hilfslösungsmittel-Formulierung **58** ein erstes Material **70**, das überschüssiges Ethanol aufweist, und ein zweites Material **72**, das trockene Heißluft aufweist, hinzugesetzt werden. Wie zuvor beschrieben, verdunstet das Ethanol zuerst, und dann verdunstet das Wasser. Da jedoch Ethanol im Überschuß hinzugesetzt worden ist, bleibt die ethanolgelöste Komponente so lange gelöst, bis das zweite Material **72** hinzugesetzt worden ist. Das erste Lösungsmittel, das verdunstet, bestimmt die Oberfläche des trocknenden Partikels, da sich die in diesem Lösungsmittel gelösten Komponenten zuerst verfestigen. Das/die verbleibende(n) Lösungsmittel verdunsten durch diese trocknende Haut, und ihre gelösten Komponenten verfestigen sich an der Innenseite der trocknenden Haut.

**[0054]** In einer Ausführungsform umfaßt das zweite Material **72** oder N-te Material **74** Reagenzien, die mit den Oberflächenkomponenten der dispergierten Partikel, die einen Teil der Formulierung **58** bilden, reagieren können. Solche Reagenzien könnten z. B. eine Beschichtung aus Formulierung **58** bereitstellen. Solche Reagenzien können folgendes umfassen, sind jedoch nicht darauf beschränkt: Phospholipide, Saccharin, Leucin und Cholesterin. Die Materialien **70 bis 74** können ferner die erwärmeden Gasströme umfassen, die sublimierte Materialien enthalten. Wenn es dem Gasstrom und der Formulierung **58** durch die Konditionierzonen **52, 62 bis 64** hinzugefügt worden ist, kann sublimiertes Material als eine feste Beschichtung um das Partikel abgelagert werden.

**[0055]** Wie in [Fig. 4](#) gezeigt, weist das System **50** ferner einen Trockner **66** zur Trocknung der Formulierung auf. Der Trockner **66** ermöglicht vorzugsweise die Einleitung trockener Heißluft in den Strom der Formulierung **58** durch das System **50**. Ein Abscheider **68** scheidet die getrockneten Partikel wie zuvor beschrieben ab. Im System **50** fördert die Steuerung der Temperatur, der relativen Feuchtigkeit und der Konditionierungszeit in den Konditionierzonen **52, 62 bis 64** die Amorphkristallin-Umwandlungen der Formulierungen **58**, um getrocknete Partikel mit einem höheren kristallinen Prozentsatz zu erzeugen.

**[0056]** Mit Bezug nunmehr auf [Fig. 5](#) wird eine alternative Ausführungsform eines Systems **100** beschrieben. Wie in [Fig. 5](#) gezeigt, weist das System **100** eine erste Konditionierungszone **102** auf, die mit einer zweiten Konditionierungszone **114** gekoppelt ist, welche wiederum mit einem Trockner **116** gekoppelt ist. Ein Abscheider **118** ist mit dem Trockner **116** gekoppelt und scheidet Trockenpartikel **120** ab. Eine zerstäubte Ausgangsmaterialformulierung **108** wird, wie zuvor beschrieben, durch einen Zerstäuber **110** in die Konditionierungszone **102** eingeleitet, um eine Diffusion oberflächenaktiver Komponenten zu ermöglichen. Die Feuchtigkeit in der Konditionierungszone **102** wird unter Verwendung eines Befeuchters **104** gesteuert. Die Konditionierungszone **114** ermöglicht Amorph-kristallin-Umwandlungen, wie oben beschrieben. Durch Minimierung der Tröpfchentrocknung in der Konditionierungszone **102** für eine bestimmte Zeitdauer und Steuerung des Feuchtigkeitsgehalts der teilweise getrockneten Partikel bei einer gegebenen Temperatur kann die Tröpfchentrocknung wie zu-

vor beschrieben bei einem Orientierungsgleichgewicht der Partikelkomponenten und einer erwünschten Kristallinität erreicht werden, und eine höhere Partikelstabilität kann erreicht werden.

**[0057]** Ebenso, wie in [Fig. 6](#) gezeigt, hat ein System **200** eine erste Konditionierungszone **202**, die mit einer zweiten Konditionierungszone **210** gekoppelt ist. In dieser Ausführungsform bringt ein Zerstäuber **206** eine zerstäubte Ausgangsmaterialformulierung **204** in die Konditionierungszone **202** ein. Bei einigen Konfigurationen kann es auch bevorzugt sein, trockene Heißluft **208** in die Konditionierungszone **202** einzuleiten. Größe, Form und Typ der Konditionierungszone **202** können in Abhängigkeit vom Pulver, das im System **200** gebildet wird, variieren. Nach einer vorbestimmten Zeitdauer in der Konditionierungszone **202** wird die Formulierung in die Konditionierungszone **210** überführt, wobei zu dieser Zeit ein Material **212** in die Konditionierungszone **210** eingebracht wird. Das Material **212** kann, wie oben beschrieben, sublimierte Materialien, Reagenzien und dergleichen aufweisen. Die Materialien **212** können z. B. verwendet werden, um eine Beschichtung auf den Partikeln in der Formulierung **204** zu bilden. Die zerstäubten Formulierungen **204** werden dann in einem Trockner **214** getrocknet und in einem Abscheider **216** abgeschieden, wie im Zusammenhang mit vorherigen Figuren beschrieben.

**[0058]** Unter einem bestimmten Aspekt weist die Formulierung mindestens etwa 1 % Feststoffgehalt auf, und die Trockenpartikel haben eine emittierte Dosis von mindestens etwa 60 %. Die Erfindung umfaßt ferner trockene pulverisierte Formulierungen, die gemäß den offenbarten Verfahren erzeugt worden sind.

**[0059]** Die Wirkstoffmenge in der pulverisierten Formulierung ist die Menge, die notwendig ist, um eine therapeutisch wirksame Menge des Wirkstoffs zu verabreichen, um das erwünschte Ergebnis zu erreichen. In der Praxis variiert dies in hohem Maße in Abhängigkeit von dem bestimmten Wirkstoff, der Schwere des Zustands und der erwünschten therapeutischen Wirkung. Die pulmonale Verabreichung ist jedoch im allgemeinen für Wirkstoffe nutzbar, die in Dosen von 0,001 mg/Tag bis 100 mg/Tag, vorzugsweise 0,01 mg/Tag bis 50 mg/Tag verabreicht werden müssen.

**[0060]** Zur erfindungsgemäßen Verwendung geeignete pulverisierte Formulierungen umfassen Trockenpulver und Partikel, die in einem Treibmittel suspendiert oder gelöst sind. Die pulverisierten Formulierungen haben eine Partikelgröße, die so gewählt ist, daß sie die Penetration in die Alveolen der Lungen zuläßt, d. h. vorzugsweise einen Massenmediandurchmesser (MMD) von unter 10 µm, vorzugsweise unter 7,5 µm und besonders bevorzugt unter 5 µm und normalerweise einen Durchmesser im Bereich von 0,1 µm bis 5 µm. Die emittierte Dosis (ED) dieser Pulver ist > 30 %, normalerweise > 40 %, vorzugsweise > 50 % und häufig > 60 %, und die Aerosolpartikelgrößenverteilung hat einen aerodynamischen Massenmediandurchmesser (MMAD) von etwa 1,0 bis 5,0 µm, normalerweise 1,5 bis 4,5 µm und vorzugsweise 1,5 bis 4,0 µm. Diese Trockenpulver haben einen Feuchtigkeitsgehalt unter etwa 10 Masse-%, normalerweise unter etwa 5 Masse-% und vorzugsweise unter etwa 3 Masse-%. Solche Pulver sind in WO 95/24183, WO 96/32149 und WO 99/16419 beschrieben, deren Inhalt hierin durch Bezugnahme aufgenommen wird.

**[0061]** Trockenpulver werden vorzugsweise durch Sprühtrocknung hergestellt. Der Wirkstoff, Wirkstoffträger oder eine Kombination aus Wirkstoff und Wirkstoffträger wird in einem physiologisch akzeptablen wäßrigen Puffer gelöst oder suspendiert, normalerweise einem Citratpuffer mit einem pH-Bereich von etwa 2 bis 9.

**[0062]** Die Trockenpulver können unter Verwendung eines Trockenpulverinhalators von Inhaler Therapeutic Systems verabreicht werden, wie in 5 740 794, 5 785 049, WO 96/09085 und in den US-Patentanmeldungen 60/136 418 und 60/141 793 beschrieben, deren Inhalt hierin durch Bezugnahme aufgenommen wird. Die Trockenpulver können auch unter Verwendung eines Dosierungsinhalators verabreicht werden, wie von Laube et al. in US-Patent 5 320 094 beschrieben, dessen Inhalt hierin durch Bezugnahme aufgenommen wird.

**[0063]** Weitere Merkmale und Vorteile der Erfindung werden aus der nachfolgenden Beschreibung ersichtlich, in welcher die bevorzugte Ausführungsform ausführlich in Verbindung mit den beigefügten Zeichnungen beschrieben wird.

#### Beispiel 1

**[0064]** Ein Mehrzonen-Sprühtrockner (MZD) gemäß [Fig. 1](#) wurde aufgebaut und getestet, um eine 60%ige Insulinformulierung (I-016) zu erzeugen. Die Temperatur und relative Feuchtigkeit der Einlaßluft wurde gesteuert, um bestimmte Bedingungen in der Konditionierungszone **12** zu erreichen, wie unten in Tabelle 1 dargestellt. Die Trocknungsluftstromgeschwindigkeit war etwa 10 Normalkubikfuß pro Minute (scfm) bis etwa 14 scfm.

**[0065]** Die 60%ige Insulinformulierung wurde durch Lösen von Human-Zinkinsulin, Mannitol, Natriumcitrat, Natriumhydroxid und Glycin in deionisiertem Wasser für eine Gesamtfeststoffkonzentration wie in Tabelle 1 aufgeführt hergestellt. Die Verweilzeit war zwischen 3,6 und 3,8 s und war so bemessen, daß sie ausreichend lang war, um die Oberflächendiffusion der Insulinproteinmoleküle zu fördern. Der Erfolg des Beispiels wurde durch Vergleich der emittierten Dosis (ED) als Funktion des Gesamtfeststoffgehalts bestimmt. Die Ergebnisse und Betriebsbedingungen für vier Testdurchläufe unter Verwendung von Lösungen mit 3 % Feststoffgehalt sind in Tabelle 1 unten dargestellt. Die Werte sind als Dreiecke in dem in [Fig. 2](#) gezeigten Diagramm gezeichnet und mit Werten der emittierten Dosen für Lösungen von 1 % bis 4 % Feststoffgehalt unter Verwendung von Standardsprührocknern verglichen.

Tabelle 1

Tabelle 1.  
MZD-Betriebsbedingungen für Sprühhärtung von I-016-Pulvern

Charge [ Lsg.] Nr.	Formulierungslösung (%)	Konditionie- rungszone		Trocknungszone		Zyklon	Aus- beute	MMD	Feuch- tigkeit
		Pumpe (mL/min)	Temp. / relat. Feuchtig- keit (°C) / (%)	Zeit	Temp. / relat. Feuchtig- keit (°C) / (%)				
97322	3	5	5,0/45	3,8	63/19	0,4	60/19	85	2,20
97381	3	7	3,5/43	3,7	68/6	0,4	66/6	80	2,8
97382	3	7	41/31	3,6	68/6	0,4	66/6	80	3,4
97383	3	7	44/27	3,6	67/6	0,4	65/6	90	2,3

**[0066]** Die Konditionierungszone war eine isolierte Glasröhre mit einer Länge von etwa 2,1 m, und die Trocknungszone war eine isolierte Glaskammer mit einer Länge von etwa 0,6 m. Die Konditionierungszonentemperatur wurde an einer Position unmittelbar vor der Position des Einlasses für trockene Heißluft beobachtet. Die Temperatur war entlang der Länge der Konditionierungszone nahezu konstant (plus oder minus etwa 2°C). Die beobachteten Temperaturen wurden verwendet, um die relative Feuchtigkeit des Systems zu berechnen.

**[0067]** Wie oben in Tabelle 1 gezeigt, wurde in einem Durchlauf (Charge Nr. 97322) eine 60%ige Insulinfor-

mulierung mit etwa 3 % Feststoffgehalt mit einer Geschwindigkeit von 5 ml/min in die Konditionierungszone gepumpt. Die Konditionierungszone wurde mit etwa 50°C und etwa 45 % relativer Feuchtigkeit betrieben. Die Formulierung verblieb in der Konditionierungszone für etwa 3,8 s, bevor sie in den Trockner kam. Die nunmehr teilweise getrockneten Partikel durchliefen den Trockner in etwa 0,4 s, wobei der Trockner mit etwa 63°C und etwa 19 % relativer Feuchtigkeit arbeitete. Die getrockneten Partikel wurden in einem Zyklonabscheider abgeschieden, der bei etwa 60°C und bei etwa 19 % relativer Feuchtigkeit arbeitete. Eine Ausbeute von 85 % mit einem MMD von etwa 2,20 µm wurde erzielt. Der Feuchtigkeitsgehalt im Trockenpulver als Gewichtsprozentanteil betrug etwa 2,8 %.

**[0068]** Wie in [Fig. 2](#) gezeigt, waren die emittierten Dosen (ED) für die Durchläufe mit dem 60%igen Insulin für eine 3%ige Feststoffzusammensetzung im Vergleich zur ED der Niro- und Buchi-Standardchargen mit dem gleichen prozentualen Feststoffgehalt alle größer. Auf diese Weise ermöglichen das System und die Verfahren einen erhöhten Feststoffgehalt ohne eine Verringerung der ED im Vergleich zu den Niro- und Buchi-Standardsystemen.

## Beispiel 2

**[0069]** Ein Mehrzonen-Sprühtrockner (MZD) gemäß [Fig. 1](#) wurde aufgebaut und getestet, um erfindungsgemäße konditionierte Partikel zu erzeugen. Zwei Buchi-Sprühtrockner wurden angeordnet, um sequentiell zu arbeiten. Der erste Buchi (Buchi 1) arbeitete als ein Befeuchter. Der zweite Buchi (Buchi 2) wirkte als der Zerstäuber. Eine Konditionierungszone, eine isolierte Glasröhre mit einer Länge von etwa 2,1 m, wurde am Auslaß von Buchi 2 angebracht. Die Trocknungszone war eine isolierte Glaskammer mit einer Länge von etwa 0,6 m, die am Ende der Konditionierungszone angebracht war. Ein Einlaß für komprimierte trockene Heißluft definierte die Trennung der Konditionierungszone und der Trocknungszone. Ein Zyklonabscheider wurde verwendet, um die erzeugten Trockenpulver abzuscheiden.

**[0070]** Wäßrige Lösungen mit 1,5 PTH (Parathormon 1–34) und Mannitol wurden im MZD gemäß dem nachfolgenden Ablauf und in den in Tabelle 2 dargestellten Konzentrationen getrocknet. Wasser wurde mit einer Geschwindigkeit zwischen etwa 9 ml/min und etwa 22,5 ml/min in Buchi 1 gepumpt. Die Einlaßtemperatur von Buchi 1 war zwischen etwa 200 und 215°C eingestellt. Die Trocknungsluftströmungsgeschwindigkeit war etwa 10 Normalkubikfuß pro Minute (scfm) bis etwa 14 scfm. Der Zerstäubergasdruck und die Strömungsgeschwindigkeit waren auf 35 psi und 0,7 bis 1,0 scfm eingestellt. Die Auslaßtemperatur der Feuchtluft von Buchi 1 reichte von etwa 52°C bis etwa 72°C.

**[0071]** Die Feuchtluft von Buchi 1 wurde Buchi 2 zugeführt. Die Zuführösung der Wirkstoffformulierung wurde ferner mit einer Geschwindigkeit von 2,5 bis 7 ml/min in Buchi 2 zerstäubt. Der Zerstäuberdruck und die Strömungsgeschwindigkeit waren auf 80 bis 100 psi bzw. 1,0 bis 1,3 scfm eingestellt. Die Temperatur der zerstäubten Formulierung, die die Konditionierungszone erreichte, wurde durch das Volumen und die Temperatur der hinzugesetzten Feuchtluft gesteuert. Die Konditionierungszonentemperatur wurde an einer Position unmittelbar nach der Formulierungszerstäubung und der Position des Einlasses für trockene Heißluft beobachtet. Die Temperatur war entlang der Länge der Konditionierungszone nahezu konstant (plus oder minus etwa 2°C). Überwachte Temperaturen wurden verwendet, um die relative Feuchtigkeit des Systems zu berechnen. Die Berechnungen der relativen Feuchtigkeit basierten auf der in das System eingetretenen Gesamtwassermenge und der Konditionierzonentemperatur und unterstellten keine undichten Stellen im System.

**[0072]** Aus der Konditionierungszone traten die Formulierungen in die Trocknungszone ein und verblieben dort etwa 0,4 bis 0,5 s. Die Temperatur der Trocknungszone wurde unmittelbar vor dem Zyklonabscheider gemessen und betrug zwischen 40 und 80°C. Die Temperatur der trockenen Luft betrug zwischen 90 und 180°C. Ein Zyklonabscheider wurde zur Pulverabscheidung verwendet. Tabelle 1 zeigt die Betriebsbedingungen und Produktkennwerte der PTH/Mannitol-Zusammensetzungen, die erfindungsgemäß hergestellt wurden.

**[0073]** Tabelle 3 zeigt die emittierte Dosis der Formulierungen.

Tabelle 2.  
MZD-Betriebsbedingungen und Produktkennwerte von PTH/Mannitol-Chargen

Charge Nr.	PTH/ Mann.	[ Lsg.]	Pumpe	Temp. / relat. Feuch- tigkeit	Zeit	Konditionie- rungszone	Trocknungs- zone	Zyklon	Aus- beute	MMD	Was- ser- ge- halt
		(%)	(ml/ min)	(°C) / (%)	(s)	(°C) / (%)	(s)	(°C) / (%)	(%)	(μm)	Gew. - %
97320	60/40	1,5	2,5	67/22	3,3	72/13	0,5	70/13	22	2,11	0,6
97366	45/55	1,5	3,0	89/11	2,5	83/10	0,4	81/11	41	1,71	1,9
97367	"	1,5	5,0	65/30	2,7	74/16	0,4	72/16	67	1,58	1,4
97368	"	1,5	5,0	52/57	2,8	75/16	0,4	73/16	75	2,15	2,1
97319B	30/70	1,5	2,5	72/20	2,6	72/11	0,4	70/11	n.b.	n.b.	n.b.
97319C	"	1,5	2,5	66/19	2,6	72/11	0,4	70/13	86	2,06	0,8

n.b. = nicht bestimmt

Tabelle 3.

Emittierte Dosen für PTH/Mannitol-Chargen, mit dem MZD hergestellt

Charge Nr.	PTH/Mann. (Gew./Gew.)	n	Rest ( $\pm$ SD)	abgeschieden ( $\pm$ SD)	ED (%)( $\pm$ SD)
97366	45/55	5	5 (2)	75 (4)	70,9 (4,4)
97367	"	5	7 (6)	69 (4)	64,4 (6,2)
97368	"	5	5 (2)	68 (4)	64,5 (3,3)
97320	60/40	5	9 (5)	56 (8)	50,5 (7,6)
97319B	30/70	10	3 (6)	66 (3)	64,3 (4,0)
97319C	"	10	7 (4)	67 (4)	62,3 (2,8)

n.b. = nicht bestimmt

**[0074]** Die Menge kristallisierbarer Komponenten wurde durch Vergleich der Kristallisationsenthalpien ( $\Delta H_c$ ) geschätzt, die durch Differentialscanningkalorimetrie (DSC) für hergestellte Partikel (MZD) und für solche, die durch herkömmliche Sprühtrocknungssysteme hergestellt wurden, gewonnen wurden.

**[0075]** Verglichen mit einer ähnlichen Formulierung, die von einem Buchi- oder Niro-System verarbeitet worden ist, erzeugte der Mehrzonen-Trockner eine viel niedrigere  $\Delta H_c$  (siehe Tabelle 4). Dies bringt zum Ausdruck, daß als Ergebnis der Verarbeitung ein viel höherer Kristallisationsgrad eintrat. Bei erhöhter Kristallinität, die als Ergebnis des dargestellten Systems und Verfahrens beobachtet wurde, hatten die resultierenden Partikel eine höhere Geschwindigkeit der Amorph-kristallin-Umwandlung während der Verarbeitung und zeigen daher eine viel größere Lagerstabilität als diejenigen, die auf herkömmliche Weise verarbeitet wurden.

Tabelle 4.

Ergebnisse der thermischen Analyse für PTH/Mannitol-Pulver

Charge Nr.	PTH/Mann. (Gew./Gew.)	Sprühtrockner	Auslaß/Trock- nungszonentemp.	$\Delta H_c^{-1}$ (J/g)
97320	60/40	MZD	72	6,9
97040	"	Büchi	65	49,6
97366	45/55	MZD	83	4,6
97367	"	MZD	74	7,6
97368	"	MZD	75	8,3
97189	"	Büchi	60	11,5
97319B	30/70	MZD	72	11,5
97319C	"	MZD	72	10,5
97141	"	Büchi	56	9,1
B1104-4	"	Niro	75	8,6

Beispiel 3

**[0076]** Der MZD von Beispiel 5 wurde verwendet, um eine 1,5%ige Lösung aus 85 Mannitol und 15 Citrat einer Sprühtrocknung zu unterziehen. Die Betriebsbedingungen und Produktkennwerte sind in Tabelle 5 dargestellt. Die Partikelgrößen (Massenmediandurchmesser, MMD) wurden durch Zentrifugalsedimentation (Horiba) bestimmt, und die Feuchtigkeitsgehalte wurden durch Karl-Fisher-Titration bestimmt.

Tabelle 5.  
MZD-Betriebsbedingungen und Produktkennwerte von Placebo-Chargen (X-001)

Formulierungslösung Charge [ Lsg.] Nr.	Pumpe (%)	Konditionie- rungszone		Trocknungszone		Zyklon	Aus- beute	MMD	Was- ser- gehalt
		Temp. / relat. Feuch- tigkeit (°C) / (%)	Zeit (s)	Temp. / relat. Feuch- tigkeit (°C) / (%)	Zeit (s)				
97321	1,5	2,5	66/23	2,6	72/11	0,4	70/11	42	2,45
97369	1,5	5	54/51	2,8	76/15	0,4	74/16	84	5,96 <sup>1</sup>
97370	1,5	7	46/76	2,9	67/22	0,4	65/23	n.b.	5,50 <sup>1</sup>
97371	1,5	5	41/99	2,9	68/21	0,4	66/22	n.b.	4,71 <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Partikelfusion, die bei diesen Chargen beobachtet wurde;  
n.b. = nicht bestimmt

**[0077]** Die emittierte Dosis der für 5 Monate in einer Trockenbox gelagerten ersten Charge zeigte einen Abfall von weniger als 10 im Vergleich zu einem Abfall von mehr als 25 bei durch herkömmliche Sprühtrocknung hergestellten Pulvern. Dies drückt weiter die Stabilität von Pulvern aus, die im Mehrzonen-Trockner erzeugt wurden.

### Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung einer Trockenpulverformulierung, wobei das Verfahren die Schritte aufweist:  
Einleiten einer zerstäubten Formulierung aus flüssigen Tröpfchen in eine Konditionierungszone;  
Suspendieren der zerstäubten Formulierung in der Konditionierungszone für eine Verweilzeit, die ausreichend lang ist, um eine Bewegung von oberflächenaktiven Komponenten in Richtung der Oberfläche der Tröpfchen zu erlauben;

Überführen der zerstäubten Formulierung in eine Trockenzone, wobei die Trockenzone eine relative Feuchtigkeit hat, die kleiner ist als die der Konditionierungszone; und  
Einleiten von erwärmtem Gas in die Trockenzone, um die zerstäubte Formulierung zu trocknen und eine Trockenpulverformulierung auszubilden; und  
Sammeln der Trockenpulverformulierung.

2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die Verweilzeit im Bereich von etwa 1 s bis etwa 20 s liegt.

3. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die Temperatur in der Konditionierungszone im Bereich von etwa 35°C bis etwa 120°C liegt.

4. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die relative Feuchtigkeit in der Konditionierungszone in einem Bereich von etwa 10% bis etwa 99% liegt.

5. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die Trockenpulverformulierung Partikel aufweist, die eine Größe des aerodynamischen Massenmediandurchmessers im Bereich von etwa 1 µm bis etwa 5 µm haben.

6. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die Trockenpulverformulierung Partikel aufweist, die eine Größe des Massenmitteldurchmessers im Bereich von etwa 0,5 µm bis etwa 10 µm haben.

7. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die oberflächenaktiven Komponenten aus der Gruppe gewählt sind, die aus einem Wirkstoff oder einem Wirkstoffträger besteht.

8. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die Formulierung suspendiert wird, indem die Formulierung durch eine langgestreckte Röhre der Konditionierungszone hindurchgelassen wird.

9. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die Formulierung suspendiert wird, indem die Formulierung in einem Tank der Konditionierungszone zirkulierend bewegt wird.

10. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die Formulierung mindestens etwa 1% Feststoffgehalt aufweist und wobei die Trockenpartikel eine emittierte Dosis von mindestens etwa 50% haben.

11. System zur Erzeugung von Trockenpulver, wobei das System aufweist:  
einen Zerstäuber zur Erzeugung einer zerstäubten Formulierung, wobei Tröpfchen einen Durchmesser von weniger als 50 µm haben;  
mindestens eine Konditionierungszone, die mit dem Zerstäuber gekoppelt ist und die zum Aufnehmen dieser Tröpfchen geeignet ist, wobei die Konditionierungszone dafür konfiguriert ist, die zerstäubte Formulierung für eine Verweilzeit im Bereich von etwa 0,1 s bis etwa 60 s zu suspendieren;  
einen Feuchtlufteinlaß, der mit der Konditionierungszone gekoppelt ist und der die relative Feuchtigkeit in der Konditionierungszone steuert;  
eine Trocknungszone, die mit der Konditionierungszone gekoppelt ist und die zum Trocknen der Formulierung geeignet ist, die aus der Konditionierungszone austritt;  
einen Warmgaseinlaß, der mit der Trocknungszone gekoppelt ist; und  
einen Sammler zum Sammeln der getrockneten Formulierung in Pulverform.

12. System nach Anspruch 11, ferner mit einer Steuereinrichtung in Kommunikation mit dem Feuchtlufteinlaß, der die feuchte Luft steuert, die in die Konditionierungszone eintritt.

13. System nach Anspruch 11, ferner mit einer Vielzahl von Konditionierungszonen, die miteinander in Reihe geschaltet sind, wobei jede der Konditionierungszenen einen Luftstromeinlaß hat.

14. System nach Anspruch 11, ferner mit einem Sammler zum Abscheiden der pulverisierten Formulierung.

15. System nach Anspruch 14, wobei der Sammler aus der Gruppe gewählt ist, die aus einem Zylkon und einer Schlauchfilteranlage besteht.
16. System nach Anspruch 11, ferner mit einer Temperatursteuereinrichtung zum Steuern der Temperatur der Luft beim Eintritt in die Konditionierungszone.
17. System nach Anspruch 11, wobei die Konditionierungszone eine langgestreckte isolierte Röhre mit einer Länge von mindestens etwa 1 m aufweist.
18. System nach Anspruch 11, wobei die Konditionierungszone einen Tank mit einem Zirkulationsmechanismus zur Suspendierung der Formulierung aufweist.
19. System nach Anspruch 11, wobei die Tröpfchen einen Durchmesser von weniger als 20 µm haben.
20. System nach Anspruch 12, wobei die Steuereinrichtung die Feuchtigkeit der feuchten Luft steuert.
21. System nach Anspruch 12, wobei die Steuereinrichtung die Menge der feuchten Luft steuert.

Es folgen 6 Blatt Zeichnungen

## Anhängende Zeichnungen

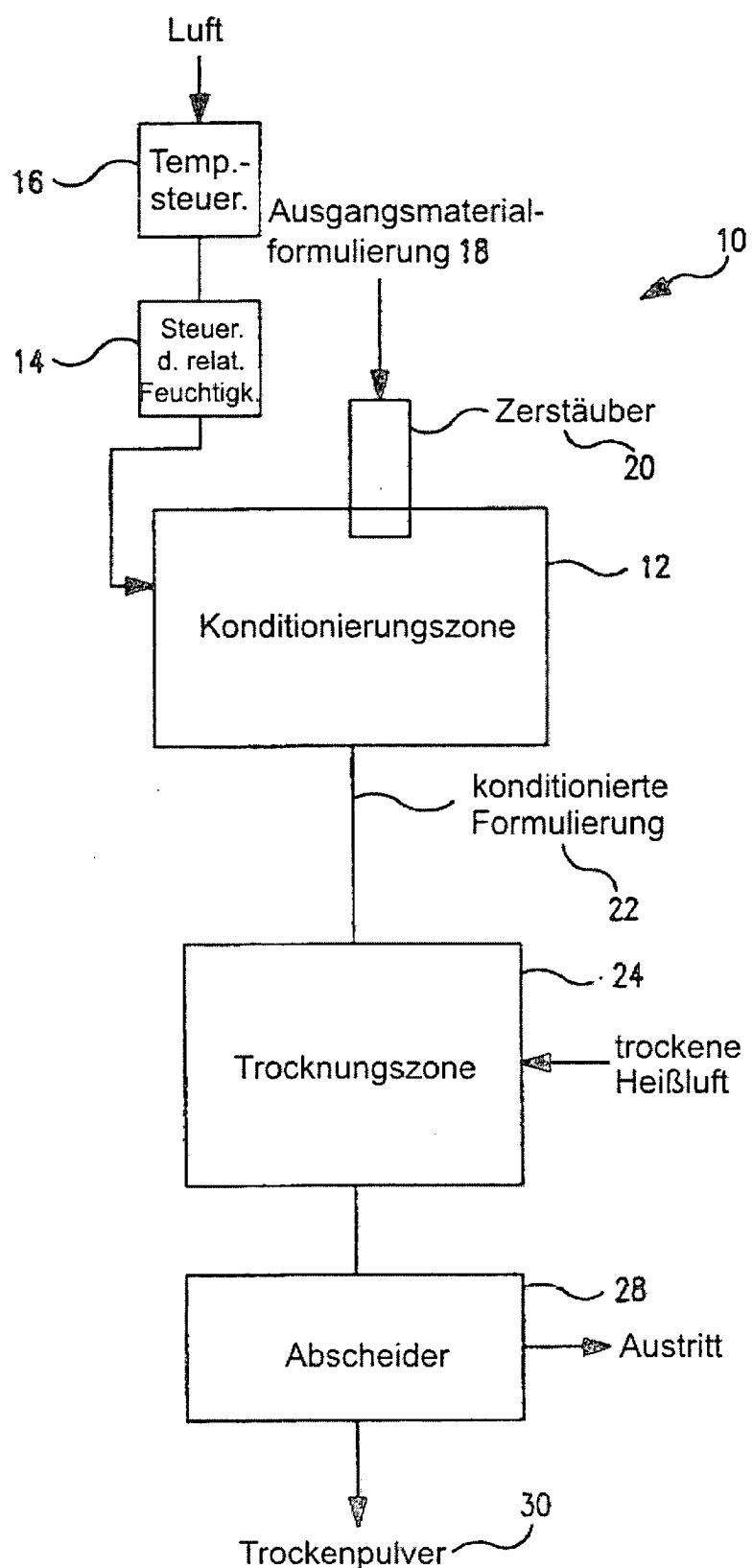


FIG. I

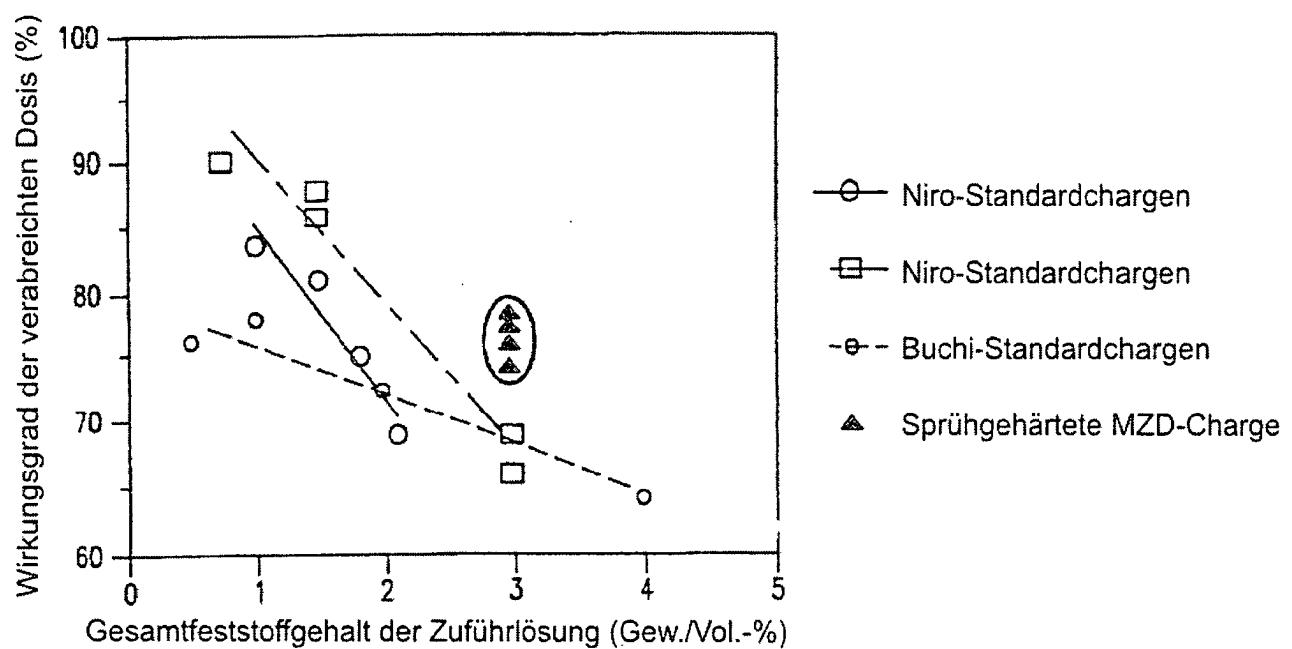


FIG. 2

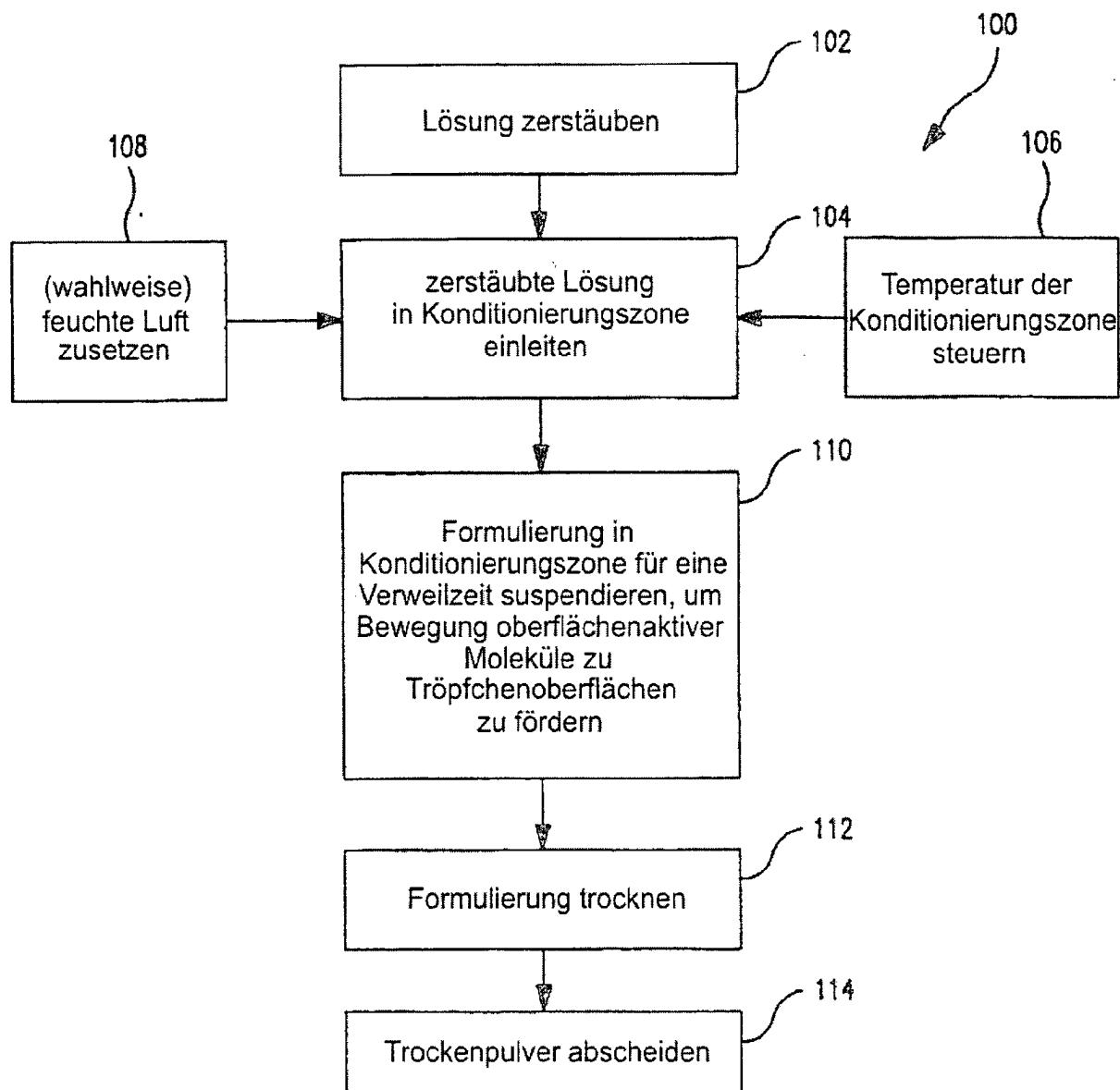


FIG. 3

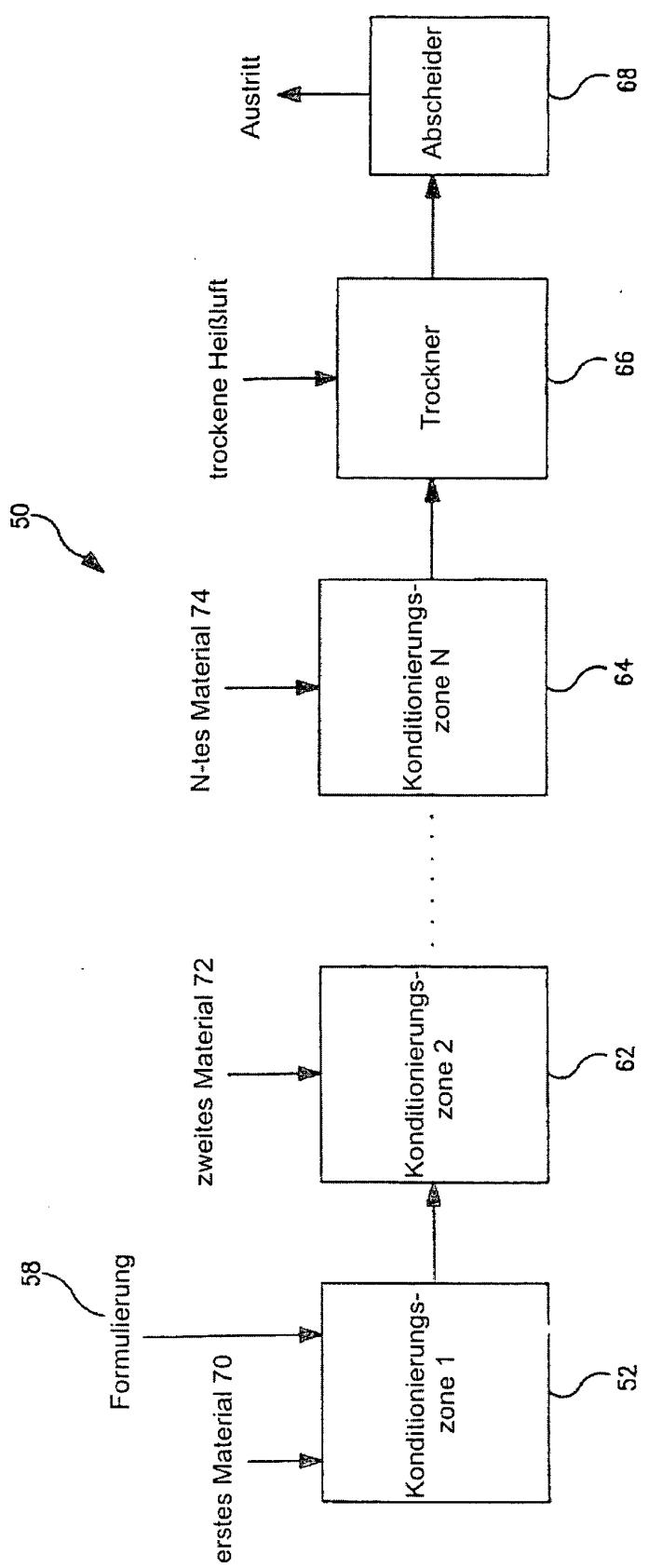


FIG. 4

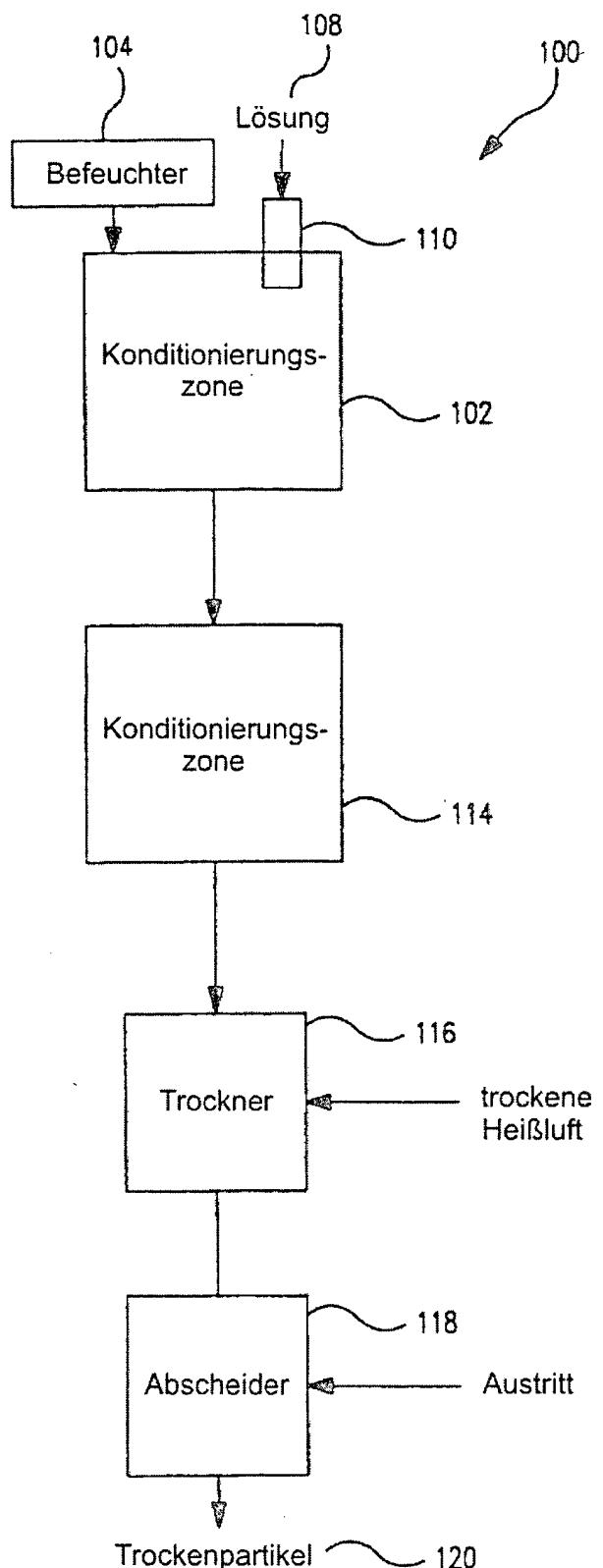


FIG. 5

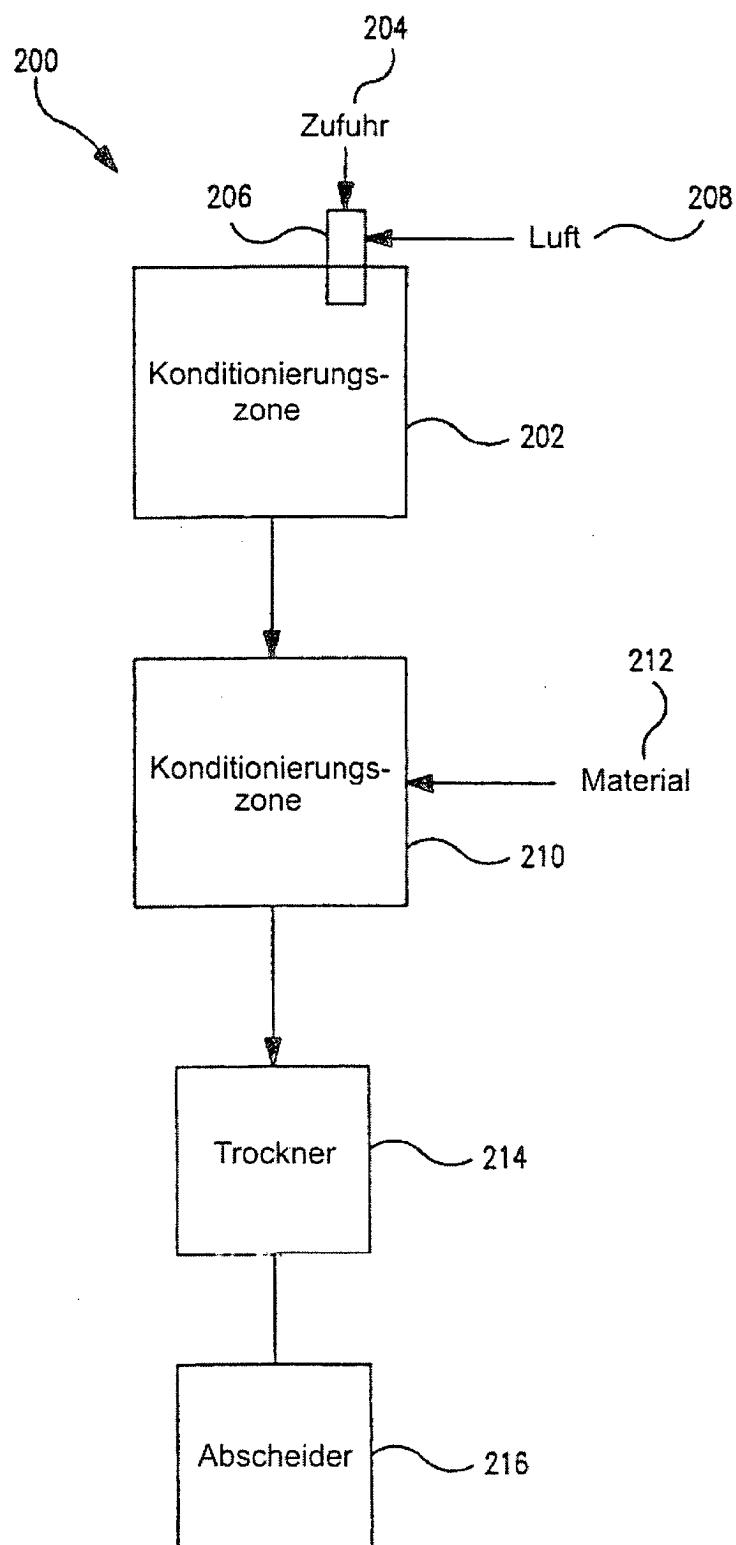


FIG. 6