



(10) **DE 698 13 853 T3** 2011.05.12

(12) **Übersetzung der geänderten europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 019 022 B2**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **698 13 853.8**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US98/20602**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **98 953 220.5**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 1999/016419**

(86) PCT-Anmeldetag: **29.09.1998**

(87) Veröffentlichungstag  
der PCT-Anmeldung: **08.04.1999**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **19.07.2000**

(97) Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung beim EPA: **23.04.2003**

(97) Veröffentlichungstag  
des geänderten Patents beim EPA: **28.07.2010**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **12.05.2011**

(51) Int Cl.: **A61K 9/00** (2006.01)  
**A61K 9/51** (2006.01)

**Patentschrift wurde im Einspruchsverfahren geändert**

(30) Unionspriorität:

<b>60337</b>	<b>29.09.1997</b>	<b>US</b>
<b>106932</b>	<b>29.06.1998</b>	<b>US</b>
<b>133848</b>	<b>14.08.1998</b>	<b>US</b>

(84) Benannte Vertragsanstalten:

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

(73) Patentinhaber:

**Novartis AG, Basel, CH**

(72) Erfinder:

**TARARA, E., Thomas, San Diego, US; WEERS,  
G., Jeffry, San Diego, US; KABALNOV, Alexey,  
Corvalis, US; SCHUTT, G., Ernest, San Diego, US;  
DELLAMARY, A., Luis, San Marcos, US**

(74) Vertreter:

**Vossius & Partner, 81675 München**

(54) Bezeichnung: **PERFORIERTE MIKROTEILCHEN UND DEREN VERWENDUNG**

### Beschreibung

**[0001]** Die vorliegende Erfindung betrifft Verfahren zur Herstellung von perforierten Mikrostrukturen, welche einen biologischen Wirkstoff umfassen. Die perforierten Mikrostrukturen werden bevorzugt in Verbindung mit Inhalationsvorrichtungen, wie einem Inhalator mit festgelegter Dosierung, einem Trockenpulverinhalator oder einem Vernebler, für sowohl die topische als auch die systemische Verabreichung auf dem Weg über die Lunge oder Nase verwendet.

**[0002]** Vorrichtungen zur gezielten Verabreichung von Arzneistoffen sind besonders wünschenswert, wenn die Toxizität oder Bioverfügbarkeit des Arzneistoffes ein Problem ist. Verfahren zur spezifischen Verabreichung von Arzneistoffen und Zusammensetzungen, welche die Verbindung an der Wirkstelle wirksam ablagern, dienen möglicherweise dazu, die toxischen Nebenwirkungen zu minimieren, die Dosierungsanforderungen zu senken und die therapeutischen Kosten zu verringern. In dieser Hinsicht war die Entwicklung derartiger Systeme zur Verabreichung von Arzneistoffen über die Lunge lange ein Ziel der pharmazeutischen Industrie.

**[0003]** Die drei häufigsten Systeme, die gegenwärtig zur lokalen Verabreichung von Arzneistoffen an die Atemwege der Lunge verwendet werden, sind Trockenpulverinhalatoren (DPIs), Inhalatoren mit festgelegter Dosierung (MDIs) und Vernebler. MDIs, das beliebteste Verfahren der Verabreichung durch Inhalation, kann zur Verabreichung von Medikamenten in einer löslich gemachten Form oder als Dispersion verwendet werden. Typischerweise umfassen MDIs ein Freon oder ein anderes Treibmittel mit einem verhältnismäßig hohen Dampfdruck, das nach der Aktivierung der Vorrichtung das in Aerosolform vernebelte Medikament in den Respirationsstrakt zwingt. Im Gegensatz zu MDIs verlassen sich DPIs im Allgemeinen völlig auf die Einatmungsleistungen des Patienten, um ein Medikament in Form eines Trockenpulvers in die Lunge einzuführen. Schließlich erzeugen Vernebler ein zu inhalierendes Medikamentenaerosol, indem einer flüssigen Lösung Energie zugeführt wird. Erst kürzlich wurde auch eine direkte Verabreichung von Arzneistoffen über die Lunge während der Beatmung mit einer Flüssigkeit oder einer Lungenspülung unter Verwendung eines fluorchemischen Mediums untersucht. Während jedes dieser Verfahren und die damit verbundenen Systeme sich in ausgewählten Situationen als wirksam erweisen können, können innewohnende Nachteile, einschließlich Formulierungseinschränkungen, ihre Verwendung einschränken.

**[0004]** Der MDI hängt von der Treibkraft des bei seiner Herstellung verwendeten Treibmittelsystems ab. Traditionell bestand das Treibmittelsystem aus einem Gemisch aus Chlorfluorkohlenwasserstoffen (CFCs), die zur Bereitstellung des gewünschten Dampfdrucks und der Suspensionsstabilität ausgewählt werden. Gegenwärtig sind CFCs, wie Freon 11, Freon 12 und Freon 114, die am häufigsten verwendeten Treibmittel in Aerosolformulierungen zur Verabreichung durch Inhalation. Während derartige Systeme zur Verabreichung von löslich gemachten Arzneistoffen verwendet werden können, wird der ausgewählte biologische Wirkstoff typischerweise in Form von feinen Teilchen eingebracht, um eine Dispersion bereitzustellen. Um das Problem der Aggregation in derartigen Systemen zu minimieren oder zu verhindern, werden oft oberflächenaktive Mittel verwendet, um die Oberflächen des biologischen Wirkstoffes zu überziehen und um die Benetzung der Teilchen mit dem Aerosoltreibmittel zu unterstützen. Die Verwendung von oberflächenaktiven Mitteln auf diese Art und Weise, um im Wesentlichen einheitliche Dispersionen aufrechtzuerhalten, soll die Suspensionen "stabilisieren".

**[0005]** Leider wird nun angenommen, dass traditionelle Chlorfluorkohlenstofftreibmittel das stratosphärische Ozon abbauen, und folglich werden sie schrittweise aus dem Programm genommen. Dies führte wiederum zur Entwicklung von Aerosolformulierungen zur Verabreichung von Arzneistoffen über die Lunge, die sogenannte umweltfreundliche Treibmittel verwenden. Klassen von Treibmitteln, von denen man annimmt, dass sie, im Vergleich zu CFCs, ein minimales Potenzial zum Ozonabbau aufweisen, sind perfluorierte Verbindungen (PFCs) und Fluorwasserstoffalkane (HFAs). Während ausgewählte Verbindungen in diesen Klassen wirksam als biokompatible Treibmittel fungieren können, sind viele der oberflächenaktiven Mittel, die eine Stabilisierung von Arzneistoffsuspensionen in CFCs bewirkten, in diesen neuen Treibmittelsystemen nicht mehr wirksam. Da die Löslichkeit des oberflächenaktiven Mittels in dem HFA abnimmt, wird die Diffusion des oberflächenaktiven Mittels zu der Grenzfläche zwischen dem Arzneistoffteilchen und dem HFA äußerst langsam, was zu einer schlechten Benetzung der Medikamententeilchen und einem Verlust der Suspensionsstabilität führt. Diese verringerte Löslichkeit für oberflächenaktive Mittel in HFA-Treibmitteln führt wahrscheinlich zu einer verringerten Wirksamkeit im Hinblick auf einen beliebigen eingebrachten biologischen Wirkstoff.

**[0006]** Allgemein umfassen Arzneistoffsuspensionen in flüssigen Fluorchemikalien, einschließlich HFAs, heterogene Systeme, die in der Regel eine Wiederdispersion vor der Verwendung erfordern. Doch wegen Faktoren, wie der Mitarbeit durch den Patienten, ist die Erzielung einer verhältnismäßig homogenen Verteilung des Arzneistoffes nicht immer leicht oder erfolgreich. Ferner können Formulierungen des Standes der

Technik, die mikronisierte Teilchen umfassen, für eine Aggregation der Teilchen anfällig sein, was zu einer unzulänglichen Verabreichung des Arzneistoffes führen kann. Das Kristallwachstum der Suspensionen durch Ostwald-Reifung kann ebenfalls zu einer Heterogenität der Teilchengröße führen, und kann die Haltbarkeit der Formulierung wesentlich verringern. Ein anderes Problem mit herkömmlichen Dispersionen, die mikronisierte Dispergiermittel umfassen, ist die Vergrößerung der Teilchen. Eine Vergrößerung kann durch mehrere Mechanismen, wie Ausflockung, Verschmelzung, Molekulardiffusion und Koaleszenz, stattfinden. Während einer verhältnismäßig kurzen Zeitdauer können diese Prozesse die Formulierung bis zu dem Punkt vergrößern, an dem sie nicht mehr verwendbar ist. Während herkömmliche Systeme, die fluorchemische Suspensionen für MDIs oder zur Beatmung mit einer Flüssigkeit umfassen, sicher eine wesentliche Verbesserung gegenüber nicht-fluorchemischen Verabreichungsträgern des Standes der Technik sind, können die Arzneistoffsuspensionen damit dahingehend verbessert werden, dass Formulierungen mit einer verbesserten Stabilität ermöglicht werden, die auch eine wirksamere und genauere Dosierung an der gewünschten Stelle bieten.

**[0007]** Entsprechend können herkömmliche pulverisierte Zubereitungen zur Verwendung in DPIs häufig keine genaue, reproduzierbare Dosierung während einer längeren Dauer bereitstellen. In dieser Hinsicht ist es für Fachleute selbstverständlich, dass herkömmliche Pulver (d. h. mikronisiert) aufgrund hydrophober oder elektrostatischer Wechselwirkungen zwischen den feinen Teilchen zur Aggregation neigen. Diese Änderungen der Teilchengröße und die Zunahme der Kohäsionskräfte mit der Zeit neigen zur Bereitstellung von Pulvern, die nach der Aktivierung der Vorrichtung unerwünschte Verteilungsprofile in der Lunge ergeben. Insbesondere zerstört die Aggregation der feinen Teilchen die aerodynamischen Eigenschaften des Pulvers, wodurch verhindert wird, dass große Mengen des in Aerosolform gebrachten Medikaments die tieferen Atemwege der Lunge erreichen, wo es am wirksamsten ist.

**[0008]** Um die unerwünschte Zunahme der Kohäsionskräfte zu überwinden, verwendeten Formulierungen des Standes der Technik typischerweise große Trägerteilchen, die Lactose umfassen, um ein Aggregieren der feinen Arzneistoffteilchen zu verhindern. Derartige Trägersysteme ermöglichen mindestens einigen der Arzneistoffteilchen, sich locker an die Lactoseoberfläche zu binden und nach der Inhalation abzulösen. Erhebliche Mengen des Arzneistoffes können sich jedoch nicht von den großen Lactoseteilchen ablösen und werden im Rachen abgeschieden. Damit sind diese Trägersysteme, was den Anteil an feinen Teilchen anbelangt, der durch Betätigung des DPI bereitgestellt wird, verhältnismäßig ineffizient. Eine andere Lösung hinsichtlich der Teilchenaggregation ist in WO 98/31346 vorgeschlagen, wobei Teilchen mit verhältnismäßig großen geometrischen Durchmessern (d. h. bevorzugt größer als 10 µm) verwendet werden, um den Grad der Teilchenwechselwirkungen zu verringern, wodurch die Rieselfähigkeit des Pulvers erhalten bleibt. Wie die Trägersysteme des Standes der Technik verkleinert die Verwendung von großen Teilchen offensichtlich die Gesamtoberfläche der Pulverzubereitung, was angeblich zu Verbesserungen der Rieselfähigkeit und des Anteils an feinen Teilchen führt. Leider kann die Verwendung von verhältnismäßig großen Teilchen zu Dosierungseinschränkungen führen, wenn sie in Standard-DPIs verwendet werden, und aufgrund der möglicherweise verlängerten Auflösungszeiten weniger als die optimale Dosierung bereitstellen. Damit besteht noch Bedarf an Teilchen mit Standardgröße, die einer Aggregation widerstehen und die Rieselfähigkeit und Dispergierbarkeit des so erhaltenen Pulvers erhalten.

**[0009]** Folglich ist eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung die Bereitstellung von Verfahren zur Herstellung von Pulvern, die vorteilhafterweise die Verabreichung von Pulvern mit verhältnismäßig großen Anteilen an feinen Teilchen über die Nase oder Lunge ermöglichen.

**[0010]** Noch eine andere Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist die Bereitstellung von Verfahren zur Herstellung von Pulvern, die zur Bereitstellung von stabilisierten Dispersionen verwendet werden können.

**[0011]** Noch eine weitere Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist die Bereitstellung von Verfahren zur Herstellung von Pulvern, die verhältnismäßig niedrige Kohäsionskräfte zeigen und mit der Verwendung in Trockenpulverinhalatoren kompatibel sind.

**[0012]** Diese und andere Aufgaben werden durch die hier offenbarte und beanspruchte Erfindung gelöst. Zu diesem Zweck erlauben die Verfahren der vorliegenden Erfindung allgemeiner Form die verbesserte Verabreichung von Mitteln an eine gewünschte Stelle. Insbesondere kann die vorliegende Erfindung die Verabreichung von biologischen Wirkstoffen an ausgewählte physiologische Zielstellen unter Verwendung von Pulvern aus perforierten Mikrostrukturen erlauben. In bevorzugten Ausführungsformen liegen die biologischen Wirkstoffe in einer Form zur Verabreichung an mindestens einen Teil der Atemwege der Lunge eines Patienten, der sie benötigt, vor. Zu diesem Zweck erlaubt die vorliegende Erfindung die Herstellung von perforierten Mikrostrukturen und Verabreichungssystemen, die derartige Pulver umfassen, sowie einzelnen Komponenten davon. Die

offenbarten Pulver können ferner in ausgewählten Suspensionsmedien dispergiert werden, um stabilisierte Dispersionen bereitzustellen. Im Gegensatz zu Pulvern oder Dispersionen zur Arzneistoffverabreichung des Standes der Technik verwendet die vorliegende Erfindung bevorzugt neue Techniken, um die Anziehungskräfte zwischen den Teilchen zu verringern. Die offenbarten Pulver zeigen somit eine verbesserte Rieselfähigkeit und Dispergierbarkeit, während die offenbarten Dispersionen eine verringerte Zersetzung durch Ausflockung, Sedimentation oder Aufrahmen zeigen.

**[0013]** Im Hinblick auf besonders bevorzugte Ausführungsformen verringern die hergestellten hohlen und/oder porösen, perforierten Mikrostrukturen molekulare Anziehungskräfte, wie Van-der-Waals-Kräfte, welche pulverisierte Zubereitungen und Dispersionen des Standes der Technik beherrschen, wesentlich. In dieser Hinsicht weisen die pulverisierten Zusammensetzungen typischerweise verhältnismäßig niedrige Schüttdichten auf, was zur Rieselfähigkeit der Zubereitungen beiträgt, während sie die gewünschten Eigenschaften für Inhalationstherapien bereitstellen. Insbesondere verringert die Verwendung von perforierten (oder porösen) Mikrostrukturen oder Mikroteilchen mit verhältnismäßig niedriger Dichte die Anziehungskräfte zwischen den Teilchen deutlich, wodurch die Scherkräfte verringert werden, und die Rieselfähigkeit der so erhaltenen Pulver erhöht wird. Die verhältnismäßig niedrige Dichte der perforierten Mikrostrukturen stellt auch eine bessere aerodynamische Leistung bereit, wenn sie bei einer Inhalationstherapie verwendet werden. Wenn sie in Dispersionen verwendet werden, stellen die physikalischen Eigenschaften der Pulver die Bildung von stabilen Zubereitungen bereit. Ferner können durch die Wahl von Dispersionskomponenten gemäß der vorliegenden Lehre die Anziehungskräfte zwischen den Teilchen weiter verringert werden, um Formulierungen mit erhöhter Stabilität bereitzustellen.

**[0014]** Im Hinblick auf die perforierten Mikrostrukturen erkennen Fachleute, dass sie aus einem beliebigen biokompatiblen Material, das die gewünschten physikalischen Eigenschaften oder Morphologie bereitstellt, hergestellt werden können. In dieser Hinsicht umfassen die perforierten Mikrostrukturen bevorzugt Poren, Hohlräume, Defekte oder andere Zwischenräume, welche eine Verringerung der Anziehungskräfte bewirken, indem sie die Oberflächenwechselwirkungen minimieren und die Scherkräfte verringern. In Anbetracht dieser Einschränkungen erkennt man, dass ein beliebiges Material oder eine beliebige Konfiguration zur Herstellung der Mikrostrukturmatrix verwendet werden kann. Was die ausgewählten Materialien anbetrifft, ist es wünschenswert, dass die Mikrostruktur mindestens ein oberflächenaktives Mittel enthält. Dieses oberflächenaktive Mittel umfasst bevorzugt ein Phospholipid oder ein anderes oberflächenaktives Mittel, das zur Verwendung in der Lunge zugelassen ist. Entsprechend enthalten die Mikrostrukturen mindestens einen biologischen Wirkstoff. Was die Konfiguration anbetrifft, stellen besonders bevorzugte Ausführungsformen der Erfindung sprühgetrocknete, hohle Mikrokügelchen mit einer verhältnismäßig dünnen, porösen Wand, die einen großen inneren Hohlraum definiert, bereit, obwohl andere Hohlräume enthaltende oder perforierte Strukturen auch beabsichtigt sind.

**[0015]** Folglich ermöglicht die vorliegende Erfindung die Verwendung eines biologischen Wirkstoffes bei der Herstellung eines Medikaments zur Verabreichung über die Lunge, wobei das Medikament eine Vielzahl von perforierten Mikrostrukturen umfasst, die unter Verwendung einer Inhalationsvorrichtung in Aerosolform gebracht werden, wobei ein in Aerosolform vorliegendes Medikament, das den biologischen Wirkstoff umfasst, bereitgestellt wird, und wobei das in Aerosolform vorliegende Medikament an mindestens einen Teil der Atemwege der Nase oder Lunge eines Patienten, der es benötigt, verabreicht wird.

**[0016]** Die vorliegende Erfindung umfasst in weiteren Ausführungsformen Verfahren zur Herstellung von perforierten Mikrostrukturen, die eine verbesserte Dispergierbarkeit zeigen, wie in Anspruch 1 und den davon abhängigen Ansprüchen beansprucht. In dieser Hinsicht erkennt man, dass die offenbarten perforierten Mikrostrukturen die molekularen Anziehungskräfte, wie Van-der-Waals-Kräfte, welche pulverisierte Zubereitungen des Standes der Technik beherrschen, verringern. Das heißt, im Gegensatz zu Zubereitungen des Standes der Technik, die verhältnismäßig dichte Feststoffteilchen oder nicht-poröse Teilchen (z. B. mikronisiert) umfassen, zeigen die pulverisierten Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung aufgrund der niedrigeren Scherkräfte eine erhöhte Rieselfähigkeit und Dispergierbarkeit. Diese Verringerung der Kohäsionskräfte ist teilweise eine Folge der neuen Herstellungsverfahren, die zur Bereitstellung der gewünschten Pulver verwendet werden.

**[0017]** Im Hinblick auf die Herstellung der perforierten Mikrostrukturen erkennt man, dass in bevorzugten Ausführungsformen die Teilchen unter Verwendung einer im Handel erhältlichen Ausrüstung sprühgetrocknet werden. In dieser Hinsicht umfasst das Beschickungsmaterial ein Treibmittel, das aus fluorierten Verbindungen mit einem Siedepunkt von nicht mehr als 100°C ausgewählt ist. Innerhalb des Kontextes der vorliegenden Erfindung kann das fluorierte Treibmittel in den perforierten Mikrostrukturen zurückgehalten werden, um die

Dispergierbarkeit des so erhaltenen Pulvers weiter zu erhöhen oder die Stabilität von Dispersionen, die es enthalten, zu verbessern.

**[0018]** Wie vorstehend diskutiert, kann die Dispergierbarkeit der Pulver aus perforierten Mikrostrukturen erhöht werden, indem die Van-der-Waals-Anziehungskräfte zwischen den einen Bestandteil bildenden, perforierten Mikrostrukturen verringert oder minimiert werden. In besonders bevorzugten Ausführungsformen umfassen die Mikrostrukturen hohle, poröse Mikrokügelchen.

**[0019]** Das Treibmittel kann unter Verwendung von Verfahren, die in dem Fachgebiet zur Herstellung von homogenen Dispersionen bekannt sind, wie Beschallung, mechanisches Mischen oder Hochdruckhomogenisierung, in dem Träger dispergiert werden. Andere Verfahren, die zur Dispergierung von Treibmitteln in der Beschickungslösung beabsichtigt sind, umfassen das gleichzeitige Vermischen von zwei Flüssigkeiten vor der Zerstäubung, wie für Doppelvernebelangsverfahren beschrieben. Natürlich ist es selbstverständlich, dass der Zerstäuber angepasst werden kann, um die gewünschten Teilcheneigenschaften, wie die Teilchengröße, zu optimieren. In speziellen Fällen kann eine Düse für zwei Flüssigkeiten verwendet werden.

**[0020]** Was die Verabreichung von Pulvern aus perforierten Mikrostrukturen oder stabilisierten Dispersionen anbelangt, können die durch das Verfahren der vorliegenden Erfindung hergestellten Pulver in Inhalationssystemen zur Verabreichung eines oder mehrerer biologischer Wirkstoffe an einen Patienten verwendet werden. Die Pulver können damit in Systemen zur Verabreichung eines biologischen Wirkstoffes über die Lunge an einen Patienten verwendet werden, umfassend:

eine Inhalationsvorrichtung, umfassend ein Reservoir; und

eine durch das Verfahren der vorliegenden Erfindung hergestellte Pulverzusammensetzung in dem Reservoir, wobei die Inhalationsvorrichtung die Verabreichung des in Aerosolform vorliegenden Pulvers an mindestens einen Teil der Atemwege der Lunge eines Patienten, der es benötigt, bereitstellt. Wie vorstehend angedeutet, erkennt man, dass eine Inhalationsvorrichtung einen Zerstäuber, eine Sprühhvorrichtung, einen Trockenpulverinhalator, einen Inhalator mit festgelegter Dosierung oder einen Vernebler umfassen kann.

**[0021]** Ferner kann das Reservoir ein Einheitsdosisbehälter oder ein Massereservoir sein.

**[0022]** In einer anderen Ausführungsform können die Pulver aus perforierten Mikrostrukturen in einem geeigneten Suspensionsmedium dispergiert werden, um stabilisierte Dispersionen zur Verabreichung eines ausgewählten Mittels bereitzustellen. Derartige Dispersionen sind besonders nützlich in Inhalatoren mit festgelegter Dosierung und Verneblern. In dieser Hinsicht umfassen besonders bevorzugte Suspensionsmedien Fluorchemikalien (z. B. Perfluorkohlenstoffe oder Fluorkohlenstoffe), die bei Raumtemperatur flüssig sind. Wie vorstehend diskutiert, ist es allgemein anerkannt, dass viele Fluorchemikalien nachgewiesenermaßen sicher und biokompatibel in der Lunge sind. Ferner beeinflussen Fluorchemikalien im Gegensatz zu wässrigen Lösungen den Gasaustausch nicht negativ. Ferner können Fluorchemikalien wegen ihrer einzigartigen Benetzungseigenschaften in der Lage sein, die Teilchendispersion tiefer in der Lunge bereitzustellen, wodurch die systemische Verabreichung verbessert wird. Schließlich sind viele Fluorchemikalien auch bakteriostatisch, wodurch die Möglichkeit für mikrobielles Wachstum in kompatiblen Zubereitungen verringert wird.

**[0023]** Das Verfahren der vorliegenden Erfindung stellt Pulverzusammensetzungen zur wirksamen Verabreichung von biologischen Wirkstoffen bereit, sei es, dass sie in Form eines Trockenpulvers oder einer stabilisierten Dispersion verabreicht werden. Der hier verwendete Begriff "biologischer Wirkstoff" bezieht sich auf eine Substanz, die in Verbindung mit einer Anwendung verwendet wird, die therapeutischer oder diagnostischer Art ist, wie Verfahren zur Diagnose des Vorliegens oder Abwesens einer Krankheit bei einem Patienten und/oder Verfahren zur Behandlung einer Krankheit bei einem Patienten. Der biologische Wirkstoff ist aus der in Anspruch 1 definierten Gruppe ausgewählt. In bevorzugten Ausführungsformen umfassen die biologischen Wirkstoffe Verbindungen, die systemisch (d. h. an den Kreislauf eines Patienten) verabreicht werden sollen, wie Peptide, Proteine und Polynukleotide.

**[0024]** Folglich ermöglichen die durch das Verfahren der vorliegenden Erfindung Pulverzusammensetzungen die Verabreichung eines oder mehrerer biologischer Wirkstoffe über die Lunge, umfassend die Schritte:

Bereitstellen eines Pulvers, das eine Vielzahl von perforierten Mikrostrukturen gemäß dem Verfahren der vorliegenden Erfindung umfasst;

Überführen des Pulvers aus perforierten Mikrostrukturen in Aerosolform, um ein in Aerosolform vorliegendes Medikament bereitzustellen; und

Verabreichen einer therapeutisch wirksamen Menge des in Aerosolform vorliegenden Medikaments an mindestens einen Teil der Wege der Nase oder Lunge eines Patienten, der es benötigt.

**[0025]** Der hier verwendete Begriff "in Aerosolform" soll eine gasförmige Suspension von feinen Feststoffteilchen oder flüssigen Teilchen bedeuten, wenn es nicht durch aus dem Kontext ersichtliche Einschränkungen anders vorgegeben ist. Das heißt, ein Aerosol oder ein in Aerosolform vorliegendes Medikament kann zum Beispiel durch einen Trockenpulverinhalator, einen Inhalator mit festgelegter Dosierung, einen Zerstäuber oder einen Vernebler erzeugt werden.

**[0026]** Was die offenbarten Pulver anbelangt, können die perforierten Mikrostrukturen zusätzlich zu dem eingebrachten biologischen Wirkstoff und dem oberflächenaktiven Mittel eine oder mehrere Komponenten (d. h. Strukturmateriale, Exzipienten etc.) umfassen. In besonders bevorzugten Ausführungsformen umfassen die suspendierten perforierten Mikrostrukturen verhältnismäßig hohe Konzentrationen an oberflächenaktivem Mittel (mehr als etwa 10% Gew./Gew.) zusammen mit (einem) eingebrachten biologischen Wirkstoff(en). Es ist selbstverständlich, dass ein beliebiger damit verbundener biologischer Wirkstoff in seiner natürlichen Form oder als ein oder mehrere Salze, die in dem Fachgebiet bekannt sind, verwendet werden kann.

**[0027]** Während die offenbarten Pulver oder stabilisierten Dispersionen besonders zur Verabreichung von biologischen Wirkstoffen über die Lunge geeignet sind, können sie auch zur lokalisierten oder systemischen Verabreichung von Verbindungen an eine beliebige Stelle des Körpers verwendet werden. Folglich sollte betont werden, dass in bevorzugten Ausführungsformen die Formulierungen auf mehreren verschiedenen Wegen verabreicht werden können, die den Gastrointestinaltrakt, den Respirationstrakt, topisch, intramuskulär, intraperitoneal, nasal, vaginal, rektal, aural, oral oder Okular einschließen, jedoch nicht darauf beschränkt sind.

**[0028]** Andere Aufgaben, Eigenschaften und Vorteile der vorliegenden Erfindung sind unter Berücksichtigung der folgenden detaillierten Beschreibung von bevorzugten beispielhaften Ausführungsformen davon für Fachleute offensichtlich.

**[0029]** Fig. 1A1 bis Fig. 1F2 veranschaulichen Änderungen der Teilchenmorphologie als Funktion der Änderung des Verhältnisses Fluorkohlenstofftreibmittel zu Phospholipid (PFC/PC), die in der Beschickung der Sprühtrocknung vorliegen. Die mikroskopischen Aufnahmen, die unter Verwendung von Rasterelektronenmikroskopie- und Transmissionselektronenmikroskopieverfahren hergestellt wurden, zeigen, dass in Abwesenheit von FCs oder bei niedrigen PFC/PC-Verhältnissen die so erhaltenen sprühgetrockneten Mikrostrukturen, die Gentamicinsulfat umfassen, weder besonders hohl noch porös sind. Umgekehrt enthalten bei hohen PFC/PC-Verhältnissen die Teilchen zahlreiche Poren und sind im Wesentlichen hohl mit dünnen Wänden.

**[0030]** Fig. 2 stellt die Suspensionsstabilität von Gentamicinteilchen in Perflubron als Funktion des PFC/PC-Verhältnisses der Formulierung oder der Teilchenporosität dar. Die Teilchenporosität nahm mit zunehmendem PFC/PC-Verhältnis zu. Die maximale Stabilität wurde mit PFC/PC-Verhältnissen zwischen 3 und 15 beobachtet, was eine bevorzugte Morphologie für die Perflubronsuspensionsmedien veranschaulicht.

**[0031]** Fig. 3 ist eine Rasterelektronenmikroskopaufnahme von perforierten Mikrostrukturen, die Cromolyn-natrium umfassen, was eine bevorzugte hohle, poröse Morphologie veranschaulicht.

**[0032]** Fig. 4A bis Fig. 4D sind Aufnahmen, welche die erhöhte Stabilität über die Zeit veranschaulichen, die durch die Dispersionen der vorliegenden Erfindung, verglichen mit einer kommerziellen Cromolyn-natriumformulierung (Intal, Rhone-Poulenc-Rorer), bereitgestellt wird. In den Aufnahmen entmischt sich die kommerzielle Formulierung links schnell, während die Dispersion rechts, die gemäß der vorliegenden Lehre hergestellt wurde, während einer längeren Dauer stabil bleibt.

**[0033]** Fig. 5 stellt Ergebnisse von in vitro Untersuchungen mit einem Kaskadenimpaktor von Andersen dar, wobei dieselbe hohle, poröse Albuterolsulfatformulierung, die durch einen MDI in HFA-134a oder aus einem beispielhaften DPI verabreicht wurde, verglichen wurde. Eine effiziente Verabreichung von Teilchen wurde aus beiden Vorrichtungen beobachtet. Die Verabreichung der Teilchen mit einem MDI war auf der Platte 4 maximal, was einer Verabreichung an die oberen Atemwege entspricht. Die Verabreichung der Teilchen mit einem DPI führt zu einer wesentlichen Ablagerung auf den späteren Stufen im Impaktor, was einer verbesserten systemischen Verabreichung in vivo entspricht.

**[0034]** Während die vorliegende Erfindung in vielen verschiedenen Formen ausgeführt werden kann, sind hier spezielle veranschaulichende Ausführungsformen davon offenbart, welche die Prinzipien der Erfindung beispielhaft angeben. Es sollte betont werden, dass die vorliegende Erfindung nicht auf die veranschaulichten speziellen Ausführungsformen beschränkt ist.

**[0035]** Wie vorstehend diskutiert, stellt die vorliegende Erfindung Verfahren zur Herstellung perforierter Mikrostrukturen bereit, welche vorteilhafterweise zur Verabreichung von biologischen Wirkstoffen verwendet werden können. Bei besonders bevorzugten Anwendungen können die offenbarten Pulver aus perforierten Mikrostrukturen in einem trockenen Zustand (z. B. wie in einem DPI) oder in Form einer stabilisierten Dispersion (z. B. wie in einer MDI-, LDI- oder einer Verneblerformulierung) verwendet werden, um biologische Wirkstoffe an die Atemwege der Nase oder Lunge eines Patienten zu verabreichen. Man erkennt, dass die hier offenbarten perforierten Mikrostrukturen eine Strukturmatrix umfassen, die Hohlräume, Poren, Defekte, Vertiefungen, Lücken, Zwischenräume, Öffnungen, Perforationen oder Löcher zeigt, definiert oder umfasst. Die absolute Form (im Gegensatz zu der Morphologie) der perforierten Mikrostruktur ist im Allgemeinen nicht kritisch, und es ist beabsichtigt, dass eine beliebige Gesamtkonfiguration, welche die gewünschten Eigenschaften bereitstellt, innerhalb des Umfangs der Erfindung liegt. Folglich können bevorzugte Ausführungsformen ungefähr Mikrokugelformen umfassen. Zusammengefallene, verformte oder zerbrochene Teilchen sind jedoch ebenfalls kompatibel. Mit dieser Vorgabe erkennt man ferner, dass besonders bevorzugte Ausführungsformen der Erfindung sprühgetrocknete, hohle, poröse Mikrokügelchen bereitstellen. Auf jeden Fall stellen die offenbarten Pulver aus perforierten Mikrostrukturen mehrere Vorteile bereit, die eine Zunahme der Suspensionsstabilität, eine verbesserte Dispergierbarkeit, bessere Dosierungseigenschaften, das Weglassen von Trägerteilchen und eine verbesserte Aerodynamik einschließen, jedoch nicht darauf beschränkt sind.

**[0036]** Fachleute erkennen, dass viele dieser Ausführungsformen für Anwendungen in Trockenpulverinhalatoren von besonderem Nutzen sind. Im Gegensatz zu Formulierungen des Standes der Technik stellt die vorliegende Erfindung einzigartige Verfahren bereit, um die Kohäsionskräfte zwischen trockenen Teilchen zu verringern, wodurch die Teilchenaggregation minimiert wird, was zu einer verbesserten Verabreichungsleistung führen kann. Die offenbarten Verfahren stellen somit hochrieselfähige Trockenpulver bereit, die effizient in Aerosolform gebracht werden können, einheitlich verabreicht werden können und tief in die Wege der Lunge oder Nase eindringen. Ferner führen die perforierten Mikrostrukturen nach der Verabreichung zu einer überraschend geringen Ablagerung im Rachen.

**[0037]** Die Pulver aus perforierten Mikrostrukturen weisen eine verhältnismäßig niedrige Schüttdichte auf, was eine Bereitstellung von besseren Dosierungseigenschaften gegenüber in dem Fachgebiet bekannten Zusammensetzungen durch die Pulver ermöglicht. Gegenwärtig umfassen viele kommerzielle Trockenpulverformulierungen, wie vorstehend erklärt, große Lactoseteilchen, die einen mikronisierten Arzneistoff aufweisen, der auf ihrer Oberfläche aggregiert ist. Für diese Formulierungen des Standes der Technik dienen die Lactoseteilchen als Träger für die Wirkstoffe und als Füllstoff, wodurch Mittel bereitgestellt werden, um die Dosis an feinen Teilchen, die aus der Vorrichtung verabreicht werden, teilweise zu regulieren. Ferner stellen die Lactoseteilchen Mittel zur kommerziellen Einfüllbarkeit von trockenen Teilchen in Einheitsdosisbehälter bereit, indem sie der Dosierungsform Masse und Volumen geben.

**[0038]** Im Gegensatz dazu verwendet die vorliegende Erfindung Verfahren, die Pulverformulierungen mit einer außergewöhnlich niedrigen Schüttdichte ergeben, wodurch das minimale Füllgewicht, das zur Verwendung in Trockenpulverinhalationsvorrichtungen kommerziell anwendbar ist, verringert wird. Das heißt, die meisten Einheitsdosisbehälter, die für DPIs bestimmt sind, werden unter Verwendung eines festgelegten Volumens oder gravimetrischer Verfahren gefüllt. Im Gegensatz zu Formulierungen des Standes der Technik stellt die vorliegende Erfindung Pulver bereit, in denen der Wirkstoff oder biologische Wirkstoff und die Inzipienten oder Füllstoffe das gesamte inhalierte Teilchen bilden. Verfahren gemäß der vorliegenden Erfindung ergeben vorzugsweise Pulver mit Schüttdichten von weniger als  $0,5 \text{ g/cm}^3$  oder  $0,3 \text{ g/cm}^3$ , stärker bevorzugt weniger als  $0,1 \text{ g/cm}^3$  und am meisten bevorzugt weniger als  $0,05 \text{ g/cm}^3$ . Durch das Bereitstellen von Teilchen mit einer sehr niedrigen Schüttdichte wird die minimale Pulvermasse, die in einen Einheitsdosisbehälter gefüllt werden kann, verringert, was den Bedarf an Trägerpartikeln beseitigt. Das heißt, die verhältnismäßig niedrige Dichte der Pulver stellt die reproduzierbare Verabreichung von verhältnismäßig niedrig dosierten Arzneistoffen bereit. Ferner minimiert das Weglassen von Trägerteilchen die Ablagerung im Rachen und jede "Würge" wirkung, da die großen Lactoseteilchen aufgrund ihrer Größe den Rachen und die oberen Atemwege verstopfen.

**[0039]** Gemäß der vorliegenden Lehre werden die perforierten Mikrostrukturen bevorzugt in einem "trockenen" Zustand bereitgestellt. Das heißt, die Mikroteilchen besitzen einen Feuchtigkeitsgehalt, der es dem Pulver ermöglicht, während der Lagerung bei Umgebungstemperatur chemisch und physikalisch stabil und leicht dispergierbar zu bleiben. Der Feuchtigkeitsgehalt der Mikroteilchen beträgt damit typischerweise weniger als 6 Gew.-% und bevorzugt weniger als 3 Gew.-%. In einigen Fällen beträgt der Feuchtigkeitsgehalt nur 1 Gew.-%. Natürlich ist es erkennbar, dass der Feuchtigkeitsgehalt, mindestens teilweise, durch die Formulierung vorgegeben und durch die angewendeten Verfahrensbedingungen, z. B. die Eingangstemperatur, die Konzentration

der Beschickung, die Pumpgeschwindigkeit und die Art, Konzentration des Treibmittels und das Nachtrocknen reguliert wird.

**[0040]** Was die Zusammensetzung der Strukturmatrix anbelangt, welche die perforierten Mikrostrukturen definiert, so können sie aus einem beliebigen Material hergestellt werden, welches physikalische und chemische Eigenschaften besitzt, die mit den eingebrachten biologischen Wirkstoffen kompatibel sind. Während viele verschiedene Materialien zur Herstellung der Teilchen verwendet werden können, umfasst die Strukturmatrix ein oberflächenaktives Mittel, wie ein Phospholipid oder ein fluoriertes oberflächenaktives Mittel. Das Einbringen eines kompatiblen oberflächenaktiven Mittels kann die Rieselfähigkeit des Pulvers verbessern, die Aerosolleistung erhöhen, die Dispersionsstabilität verbessern und die Herstellung einer Suspension erleichtern. Es ist selbstverständlich, dass die hier verwendeten Begriffe "Strukturmatrix" oder "Mikrostrukturmatrix" gleichwertig sind und einen beliebigen Feststoff bedeuten sollen, der die perforierten Mikrostrukturen bildet, die eine Vielzahl von Hohlräumen, Öffnungen, Vertiefungen, Defekten, Poren, Löchern, Rissen etc. definieren, welche die gewünschten Eigenschaften bereitstellen. In bevorzugten Ausführungsformen umfasst die perforierte Mikrostruktur, die durch die Strukturmatrix definiert ist, ein sprühgetrocknetes, hohles, poröses Mikrokügelchen, das mindestens ein oberflächenaktives Mittel enthält. Es ist ferner erkennbar, dass durch eine Änderung der Matrixkomponenten die Dichte der Strukturmatrix eingestellt werden kann.

**[0041]** Wie angegeben umfassen die perforierten Mikrostrukturen ein oder mehrere oberflächenaktive. Ferner können mischbare oberflächenaktive Mittel gegebenenfalls in dem Fall kombiniert werden, in dem die Mikroteilchen in der flüssigen Phase eines Suspensionsmediums formuliert werden. Für Fachleute ist es erkennbar, dass die Verwendung von oberflächenaktiven Mitteln ferner die Dispersionsstabilität und die Rieselfähigkeit des Pulvers erhöhen, Formulierungsverfahren vereinfachen oder die Verabreichungseffizienz erhöhen kann. Natürlich ist es beabsichtigt, dass Kombinationen von oberflächenaktiven Mitteln, welche die Verwendung von einem oder mehreren davon in der flüssigen Phase und einem oder mehreren davon, die in den perforierten Mikrostrukturen enthalten sind, einschließen, innerhalb des Umfangs der Erfindung liegen.

**[0042]** In einem weiten Sinn umfassen oberflächenaktive Mittel, die zur Verwendung in der vorliegenden Erfindung geeignet sind, eine beliebige Verbindung oder Zusammensetzung, welche die Bildung von perforierten Mikroteilchen unterstützt oder eine erhöhte Suspensionsstabilität, verbesserte Pulverdispergierbarkeit oder verringerte Teilchenaggregation bereitstellt. Das oberflächenaktive Mittel kann eine einzelne Verbindung oder eine beliebige Kombination von Verbindungen, wie im Fall von oberflächenaktiven Hilfsverbindungen, umfassen. Besonders bevorzugte oberflächenaktive Mittel sind nicht-fluoriert und aus gesättigten und ungesättigten Lipiden, nicht-ionischen Detergenzien, nicht-ionischen Blockcopolymeren, ionischen oberflächenaktiven Mitteln und Kombinationen davon ausgewählt. In den Ausführungsformen, die stabilisierte Dispersionen umfassen, sind nicht-fluorierte oberflächenaktive Mittel in dem Suspensionsmedium bevorzugt verhältnismäßig unlöslich. Es sollte betont werden, dass zusätzlich zu den vorstehend erwähnten oberflächenaktiven Mitteln geeignete fluorierte oberflächenaktive Mittel mit der vorliegenden Lehre kompatibel sind und zur Bereitstellung der gewünschten Zubereitungen verwendet werden können.

**[0043]** Lipide, einschließlich Phospholipide, sowohl aus natürlichen als auch synthetischen Quellen sind mit der vorliegenden Erfindung besonders kompatibel und können in verschiedenen Konzentrationen verwendet werden, um die Strukturmatrix zu bilden. Im Allgemeinen umfassen kompatible Lipide diejenigen, die einen Übergang vom Gel zur Flüssigkristallphase oberhalb von etwa 40°C aufweisen. Die eingebrachten Lipide sind bevorzugt verhältnismäßig langkettige (d. h. C<sub>16</sub>-C<sub>22</sub>), gesättigte Lipide und umfassen stärker bevorzugt Phospholipide. Beispielhafte Phospholipide, die in den offenbarten stabilisierten Zubereitungen verwendbar sind, umfassen Dipalmitoylphosphatidylcholin, Distearoylphosphatidylcholin, Diarachidoylphosphatidylcholin, Dibehenoylphosphatidylcholin, kurzkettige Phosphatidylcholine, langkettige, gesättigte Phosphatidylethanolamine, langkettige, gesättigte Phosphatidylserine, langkettige, gesättigte Phosphatidylglycerine, langkettige, gesättigte Phosphatidylinosite, Glycolipide, das Gangliosid GM1, Sphingomyelin, Phosphatidsäure, Cardiolipin; Lipide, die Polymerketten tragen, wie Polyethylenglycol, Chitin, Hyaluronsäure oder Polyvinylpyrrolidon; Lipide, die sulfonierte Mono-, Di- und Polysaccharide tragen; Fettsäuren, wie Palmitinsäure, Stearinsäure und Ölsäure; Cholesterin, Cholesterinester und Cholesterinhemisuccinat. Aufgrund ihrer ausgezeichneten Biokompatibilitätseigenschaften sind Phospholipide und Kombinationen aus Phospholipiden und Poloxameren zur Verwendung in den hier offenbarten pharmazeutischen Ausführungsformen besonders geeignet.

**[0044]** Kompatible, nicht-ionische Detergenzien umfassen: Sorbitanester, einschließlich Sorbitantrioleat (Span® 85), Sorbitansesquioleat, Sorbitanmonooleat, Sorbitanmonolaurat, Polyoxyethylen-(20)-sorbitanmonooleat und Polyoxyethylen-(20)-sorbitanmonooleat, Oleylpolyoxyethylen-(2)-ether, Stearylpoloxyethylen-(2)-ether, Laurylpolyoxyethylen-(4)-ether, Glycerinester und Saccharoseester. Andere geeignete nicht-ionische



Detergenzien können unter Verwendung von McCutcheon's Emulsifiers and Detergents (McPublishing Co., Glen Rock, New Jersey) leicht identifiziert werden, das hier vollständig aufgenommen ist. Bevorzugte Blockcopolymere schließen Zweiblock- und Dreiblockcopolymere von Polyoxyethylen und Polyoxypropylen, einschließlich Poloxamer 188 (Pluronic® F-68), Poloxamer 407 (Pluronic F-127) und Poloxamer 338, ein. Ionische oberflächenaktive Mittel, wie Natriumsulfosuccinat, und Fettsäureseifen können ebenfalls verwendet werden. In bevorzugten Ausführungsformen können die Mikrostrukturen Ölsäure oder ihr Alkalisalz umfassen.

**[0045]** Zusätzlich zu den vorstehend erwähnten oberflächenaktiven Mitteln sind besonders im Fall der Verabreichung von RNA oder DNA kationische oberflächenaktive Mittel oder Lipide bevorzugt. Beispiele geeigneter kationischer Lipide schließen DOTMA, N-[1-(2,3-Dioleoyloxy)propyl]-N,N,N-trimethylammoniumchlorid; DOTAP, 1,2-Dioleoyloxy-3-(trimethylammonio)propan; und DOTB, 1,2-Dioleoyl-3-(4'-trimethylammonio)butanoyl-sn-glycerin ein. Polykationische Aminosäuren, wie Polylysine und Polyarginine, sind ebenfalls beabsichtigt.

**[0046]** Neben den vorstehend aufgezählten oberflächenaktiven Mitteln ist es ferner selbstverständlich, dass gegebenenfalls ein breiter Bereich von oberflächenaktiven Mitteln in Verbindung mit der vorliegenden Erfindung verwendet werden kann. Ferner kann das optimale oberflächenaktive Mittel oder eine Kombination davon für eine bestimmte Anwendung durch empirische Untersuchungen, die kein übermäßiges Experimentieren erfordern, leicht bestimmt werden. Schließlich können, wie nachstehend detaillierter diskutiert, oberflächenaktive Mittel, welche die Strukturmatrix umfassen, ebenfalls bei der Herstellung von Vorstufen von Öl-in-Wasser-Emulsionen (d. h. Beschickungsmaterial des Sprühtrocknens) nützlich sein, die während der Verarbeitung verwendet werden, um die perforierten Mikrostrukturen zu bilden.

**[0047]** Im Gegensatz zu Formulierungen des Standes der Technik wurde überraschenderweise festgestellt, dass das Einbringen von verhältnismäßig großen Mengen an oberflächenaktiven Mitteln (z. B. Phospholipiden) verwendet werden kann, um die Pulverdispergierbarkeit zu verbessern, die Suspensionsstabilität zu erhöhen und die Pulveraggregation bei den offenbarten Anwendungen zu verringern. Das heißt, die Strukturmatrix der perforierten Mikrostrukturen kann auf einer Basis von Gewicht zu Gewicht verhältnismäßig große Mengen an oberflächenaktivem Mittel umfassen. In dieser Hinsicht umfassen die perforierten Mikrostrukturen bevorzugt mehr als etwa 1%, 5%, 10%, 15%, 18% oder sogar 20% Gew./Gew. an oberflächenaktivem Mittel. Stärker bevorzugt umfassen die perforierten Mikrostrukturen mehr als etwa 25%, 30%, 35%, 40%, 45% oder 50% Gew./Gew. an oberflächenaktivem Mittel. Noch andere beispielhafte Ausführungsformen umfassen perforierte Mikrostrukturen, in denen das oberflächenaktive Mittel oder die oberflächenaktiven Mittel mit mehr als etwa 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% oder sogar 95% Gew./Gew. vorhanden sind. In ausgewählten Ausführungsformen umfassen die perforierten Mikrostrukturen im Wesentlichen 100% Gew./Gew. eines oberflächenaktiven Mittels, wie eines Phospholipids. Für Fachleute ist es selbstverständlich, dass in derartigen Fällen die Restmenge der Strukturmatrix (wo anwendbar) einen biologischen Wirkstoff und gegebenenfalls nicht-oberflächenaktive Exzipienten oder Zusätze umfasst.

**[0048]** Während bevorzugte Ausführungsformen perforierte Mikrostrukturen umfassen, die mit großen Mengen an oberflächenaktivem Mittel verbunden sind, können akzeptable Mikrokügelchen unter Verwendung von Teilchen mit einer verhältnismäßig niedrigen Porosität und derselben Konzentration an oberflächenaktivem Mittel (d. h. mehr als etwa 20% Gew./Gew.) hergestellt werden. In dieser Hinsicht ist es beabsichtigt, dass insbesondere Ausführungsformen mit einer derartig großen Menge an oberflächenaktivem Mittel innerhalb des Umfangs der vorliegenden Erfindung liegen.

**[0049]** In anderen bevorzugten Ausführungsformen der Erfindung umfasst die Strukturmatrix, welche die perforierte Mikrostruktur definiert, gegebenenfalls synthetische oder natürliche Polymere oder Kombinationen davon. In dieser Hinsicht umfassen nützliche Polymere Polyactide, Polylactidglycolide, Cyclodextrine, Polycrylate, Methylcellulose, Carboxymethylcellulose, Polyvinylalkohole, Polyanhydride, Polylactame, Polyvinylpyrrolidone, Polysaccharide (Dextrane, Stärken, Chitin, Chitosan etc.), Hyaluronsäure und Proteine (Albumin, Collagen, Gelatine etc.). Beispiele polymerer Harze, die zur Herstellung von perforierten Tintenmikroteilchen verwendbar sind, umfassen Styrolbutadien, Styrolisopren, Styrolacrylnitril, Ethylenvinylacetat, Ethylenacrylat, Ethylenacrylsäure, Ethylenmethylacrylat, Ethylenethylacrylat, Vinylmethylmethacrylat, Acrylsäuremethylmethacrylat und Vinylchloridvinylacetat. Für Fachleute ist es erkennbar, dass durch die Wahl der geeigneten Polymere die Verabreichungseffizienz der perforierten Mikroteilchen und/oder die Stabilität der Dispersionen angepasst werden können, um die Wirksamkeit des Wirkstoffes oder biologischen Wirkstoffes zu optimieren.

**[0050]** Neben den vorstehend erwähnten Polymermaterialien und oberflächenaktiven Mitteln kann es wünschenswert sein, andere Exzipienten zu einer Formulierung aus Mikrokügelchen zu geben, um die Teilchen-

festigkeit, die Herstellungsausbeute, die Verabreichungseffizienz und die Ablagerung, die Haltbarkeitsdauer und die Akzeptanz durch den Patienten zu verbessern. Derartige mögliche Exzipienten umfassen Farbmittel, Mittel zur Geschmacksmaskierung, Puffer, hygroskopische Mittel, Antioxidationsmittel und chemische Stabilisatoren, sind jedoch nicht darauf beschränkt. Ferner können verschiedene Exzipienten in die Teilchenmatrix eingebracht oder zu ihr gegeben werden, um den perforierten Mikrostrukturen (d. h. Mikrokügelchen, wie Latexteilchen) eine Struktur und Form zu verleihen. In dieser Hinsicht ist es selbstverständlich, dass die Festigkeit verleihenden Komponenten unter Verwendung eines Verfahrens nach der Herstellung, wie selektiver Lösungsmittelextraktion, entfernt werden können.

**[0051]** Andere Festigkeit verleihende Exzipienten können Kohlenhydrate, einschließlich Monosacchariden, Disacchariden und Polysacchariden, umfassen, sind jedoch nicht darauf beschränkt. Zum Beispiel Monosaccharide, wie Dextrose (wasserfrei und Monohydrat), Galactose, Mannit, D-Mannose, Sorbit, Sorbose und dergleichen; Disaccharide, wie Lactose, Maltose, Saccharose, Trehalose und dergleichen; Trisaccharide, wie Raffinose und dergleichen; und andere Kohlenhydrate, wie Stärken (Hydroxyethylstärke), Cyclodextrine und Maltodextrine. Aminosäuren sind ebenfalls geeignete Exzipienten, wobei Glycin bevorzugt ist. Ferner sollen Gemische aus Kohlenhydraten und Aminosäuren innerhalb des Umfangs der vorliegenden Erfindung liegen. Der Einschluss von sowohl anorganischen (z. B. Natriumchlorid, Calciumchlorid etc.) als auch organischen Salzen (z. B. Natriumcitrat, Natriumascorbat, Magnesiumgluconat, Natriumgluconat, Tromethaminhydrochlorid etc.) und Puffer ist ebenfalls beabsichtigt. Der Einschluss von Salzen und organischen Feststoffen, wie Ammoniumcarbonat, Ammoniumacetat, Ammoniumchlorid oder Campher ist ebenfalls beabsichtigt.

**[0052]** Noch andere bevorzugte Ausführungsformen schließen Verfahren zur Herstellung perforierter Mikrostrukturen ein, die geladene Spezies, welche die Verweilzeit am Kontaktpunkt verlängern oder das Eindringen durch die Schleimhäute erleichtern, umfassen können oder damit überzogen sein können. Zum Beispiel ist von anionischen Ladungen bekannt, dass sie die Haftung auf der Schleimhaut fördern, während kationische Ladungen verwendet werden können, um die gebildeten Mikroteilchen mit negativ geladenen biologischen Wirkstoffen, wie genetischem Material, zu verbinden. Die Ladungen können durch die Verbindung mit oder das Einbringen von polyanionischen oder polykationischen Materialien, wie Polyacrylsäuren, Polylysin, Polymilchsäure und Chitosan, verliehen werden.

**[0053]** Die perforierten Mikrostrukturen umfassen mindestens einen wie in Anspruch 1 definierten biologischen Wirkstoff. Zur Verwendung gemäß der Erfindung bevorzugte biologische Wirkstoffe umfassen Antiallergika, Peptide und Proteine, pulmonale Lungensurfactanten, Bronchodilatoren und entzündungshemmende Steroide zur Verwendung bei der Behandlung von Atemwegserkrankungen, wie Asthma, durch eine Inhalationstherapie.

**[0054]** Es ist erkennbar, dass für hochwirksame Materialien die perforierten Mikrostrukturen nur 0,001 Gew.-% enthalten können, obwohl eine Konzentration von mehr als etwa 0,1% Gew./Gew. bevorzugt ist. Andere Ausführungsformen der Erfindung können mehr als etwa 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30% oder sogar 40% Gew./Gew. des biologischen Wirkstoffes umfassen. Noch stärker bevorzugt können die perforierten Mikrostrukturen mehr als etwa 50%, 60%, 70%, 75%, 80% oder sogar 90% Gew./Gew. des biologischen Wirkstoffes umfassen. Die genaue Menge des in die perforierten Mikrostrukturen der vorliegenden Erfindung eingebrachten Wirkstoffes oder biologischen Wirkstoffes hängt von dem ausgewählten Mittel, der erforderlichen Dosis und der Form des Mittels ab, das tatsächlich zum Einbringen verwendet wurde. Für Fachleute ist es erkennbar, dass derartige Bestimmungen unter Verwendung von allgemein bekannten pharmakologischen Verfahren in Kombination mit der Lehre der vorliegenden Erfindung durchgeführt werden können.

**[0055]** In besonders bevorzugten Ausführungsformen kann der ausgewählte biologische Wirkstoff in Form eines in Aerosolform vorliegenden Medikaments verabreicht werden. Folglich umfassen besonders kompatible biologische Wirkstoffe einen beliebigen Arzneistoff, der als rieselfähiges Trockenpulver formuliert werden kann oder der in den ausgewählten Dispersionsmedien verhältnismäßig unlöslich ist. Ferner ist es bevorzugt, dass die formulierten Mittel einer Aufnahme über die Lunge oder Nase in physiologisch wirksamen Mengen unterliegen. Zur Inhalationstherapie bevorzugte biologische Wirkstoffe umfassen Mastzellinhibitoren (Antiallergika), Bronchodilatoren und entzündungshemmende Steroide, wie zum Beispiel Cromoglycat (z. B. das Natriumsalz) und Albuterol (z. B. das Sulfatsalz).

**[0056]** Insbesondere können beispielhafte Medikamente oder biologische Wirkstoffe zum Beispiel aus Analgetika, z. B. Codein, Dihydromorphin, Ergotamin, Fentanyl oder Morphin; Zubereitungen gegen Angina pectoris, z. B. Diltiazem; Mastzellinhibitoren, z. B. Cromolynnatrium; antiinfektiösen Mitteln, z. B. Cephalosporinen, Makroliden, Chinolinen, Penicillinen, Streptomycin, Sulfonamiden, Tetracyclinen und Pentamidin; Antihistami-

nika, z. B. Methapyrilen; entzündungshemmenden Mitteln, z. B. Fluticasonpropionat, Beclomethasondipropionat, Flunisolid, Budesonid, Tripedan, Cortison, Prednison, Prednisolon, Dexamethason, Betamethason oder Triamcinolonacetamid; Antitussiva, z. B. Noscapin; Bronchodilatoren, z. B. Ephedrin, Adrenalin, Fenoterol, Formoterol, Isoprenalin, Metaproterenol, Salbutamol, Albuterol, Salmeterol oder Terbutalin; Diuretika, z. B. Amilorid; Anticholinergika, z. B. Ipratropium, Atropin oder Oxitropium; Lungensurfactanten, z. B. Surfaxin, Exosurf oder Survanta; Xanthinen, z. B. Aminophyllin, Theophyllin oder Coffein; therapeutischen Proteinen und Peptiden, z. B. DNase, Insulin, Glucagon, LHRH, Nafarelin, Goserelin, Leuprolid, Interferon, rhu IL-1-Rezeptor, Makrophagenaktivierungsfaktoren, wie Lymphokinen und Muramyldipeptiden, Opioidpeptiden und Neuropeptiden, wie Enkephalinen, Endorphinen, Renininhibitoren, Cholecystokininen, DNase, Wachstumshormonen, Leukotrieninhibitoren und dergleichen ausgewählt werden. Ferner können biologische Wirkstoffe, die eine RNA- oder DNA-Sequenz umfassen, besonders die zur Genterapie, genetischen Impfung, genetischen Toleranzbildung oder Desensibilisierungsanwendungen verwendbaren, in die offenbaren Dispersionen, wie hier beschrieben, eingebracht werden. Repräsentative DNA-Plasmide schließen pCMV $\beta$  (das von Genzyme Corp., Framington, MA, erhältlich ist) und pCMV- $\beta$ -gal (ein CMV-Promotor, der an das Lac-Z-Gen von *E. coli* gebunden ist, das für das Enzym  $\beta$ -Galactosidase kodiert) ein, sind jedoch nicht darauf beschränkt.

**[0057]** Wenn es geeignet ist, können die Wirkstoffe in Form von Salzen (z. B. Alkalimetall- oder Aminsalzen oder als Säureadditionssalze) oder als Ester oder als Solvate (Hydrate) verwendet werden. In dieser Hinsicht kann die Form des Wirkstoffes oder biologischen Wirkstoffes so ausgewählt werden, dass die Wirksamkeit und/oder Stabilität der Wirkstoffe optimiert wird und/oder die Löslichkeit des Mittels in dem Suspensionsmedium minimiert wird und/oder die Teilchenaggregation minimiert wird.

**[0058]** Es ist ferner erkennbar, dass die perforierten Mikrostrukturen gemäß der Erfindung, falls gewünscht, eine Kombination aus zwei oder mehreren Wirkstoffen enthalten können. Die Mittel können kombiniert in einer einzelnen Spezies der perforierten Mikrostruktur oder einzeln in getrennten Spezies von perforierten Mikrostrukturen bereitgestellt werden. Zum Beispiel können zwei oder mehrere Wirkstoffe oder biologische Wirkstoffe in die Zubereitung eines einzelnen Beschickungsmaterials eingebracht und sprühgetrocknet werden, wobei eine einzelne Mikrostrukturspezies, die eine Vielzahl von Wirkstoffen umfasst, bereitgestellt wird. Umgekehrt können die einzelnen Wirkstoffe zu getrennten Beschickungsmaterialien gegeben und getrennt sprühgetrocknet werden, wobei eine Vielzahl von Mikrostrukturspezies mit verschiedenen Zusammensetzungen bereitgestellt wird. Diese einzelnen Spezies können in einem beliebigen gewünschten Anteil in das Suspensionsmedium oder die Trockenpulverdispensierungskammer gegeben werden und in das Aerosolverabreichungssystem, wie nachstehend beschrieben, eingesetzt werden. Ferner können, wie vorstehend angedeutet, die perforierten Mikrostrukturen (mit biologischem Wirkstoff) mit einem oder mehreren herkömmlichen Wirkstoffen oder biologischen Wirkstoffen (z. B. einem mikronisierten Arzneistoff) kombiniert werden, wobei die gewünschte Dispersionsstabilität oder Pulverdispergierbarkeit bereitgestellt wird.

**[0059]** Bezogen auf das Vorstehende ist es für Fachleute erkennbar, dass die richtige Menge eines biologischen Wirkstoffes und die zeitliche Festlegung der Dosierungen für die Formulierungen gemäß einer bereits vorhandenen Information und ohne übermäßiges Experimentieren bestimmt werden kann.

**[0060]** Wie aus den vorstehenden Abschnitten ersichtlich ist, können verschiedene Komponenten mit den perforierten Mikrostrukturen verbunden oder in sie eingebracht werden.

**[0061]** Gemäß der vorliegenden Erfindung werden perforierte Mikrostrukturen durch Sprühtrocknen hergestellt. Wie allgemein bekannt ist, ist Sprühtrocknen ein Einstufenverfahren, das eine flüssige Beschickung in eine Form von getrockneten Teilchen umwandelt. Was die pharmazeutischen Anwendungen anbelangt, ist es selbstverständlich, dass Sprühtrocknen verwendet wurde, um pulverisiertes Material für verschiedene Verabreichungswege, einschließlich Inhalation, bereitzustellen. Siehe zum Beispiel M. Sacchetti und M. M. Van Dort in: *Inhalation Aerosols: Physical and Biological Basis for Therapy*, A. J. Hickey, Hrsg. Marcel Dekkar, New York, 1996, das hier durch Bezugnahme aufgenommen ist.

**[0062]** Im Allgemeinen besteht Sprühtrocknen aus dem Zusammenbringen einer hochdispergierten Flüssigkeit und eines ausreichenden Volumens an heißer Luft, um eine Verdampfung und ein Trocknen der flüssigen Tröpfchen zu erzeugen. Die Zubereitung, die sprühgetrocknet werden soll, oder die Beschickung (oder das Beschickungsmaterial) kann eine beliebige Lösung, Rohsuspension, Aufschlämmung, kolloidale Dispersion oder Paste sein, die unter Verwendung der ausgewählten Sprühtrocknungseinrichtung zerstäubt werden kann. In bevorzugten Ausführungsformen umfasst das Beschickungsmaterial ein kolloidales System, wie eine Emulsion, Umkehremulsion, Mikroemulsion, multiple Emulsion, Teilchendispektion oder Aufschlämmung. Typischerweise wird die Beschickung in einen Strom aus warmer, filtrierter Luft gesprüht, der das Lösungsmit-

tel verdampft und das getrocknete Produkt zu einem Sammelbehälter weiterleitet. Die verbrauchte Luft wird dann mit dem Lösungsmittel abgeleitet. Für Fachleute ist es selbstverständlich, dass mehrere verschiedene Arten von Einrichtungen verwendet werden können, um das gewünschte Produkt bereitzustellen. Kommerzielle Sprühtrockner, die von Buchi Ltd. oder Niro Corp. hergestellt werden, erzeugen zum Beispiel wirksam Teilchen der gewünschten Größe.

**[0063]** Es ist ferner erkennbar, dass diese Sprühtrockner und besonders ihre Zerstäuber für spezialisierte Anwendungen, d. h. das gleichzeitige Sprühen von zwei Lösungen unter Verwendung eines Doppeldüsenverfahrens, modifiziert oder angepasst werden können. Genauer kann eine Wasser-in-Öl-Emulsion aus einer Düse zerstäubt werden, und eine Lösung, die eine Antihafsubstanz, wie Mannit, enthält, kann aus einer zweiten Düse mit-zerstäubt werden. In anderen Fällen kann es wünschenswert sein, die Beschickungslösung unter Verwendung einer Hochdruckflüssigkeitschromatographie-(HPLC)-Pumpe durch eine angepasste Düse zu drücken. Vorausgesetzt, dass Mikrostrukturen, welche die richtige Morphologie und/oder Zusammensetzung umfassen, hergestellt werden, ist die Wahl der Einrichtung nicht kritisch und angesichts der vorliegenden Lehre für den Fachmann offensichtlich.

**[0064]** Während die so erhaltenen sprühgetrockneten, pulverisierten Teilchen typischerweise ungefähr Kugelform und eine fast einheitliche Größe aufweisen und häufig hohl sind, kann, abhängig von dem eingebrachten Medikament und den Sprühtrocknungsbedingungen, ein gewisser Grad an Unregelmäßigkeit der Form vorliegen. In vielen Fällen ist die Dispersionsstabilität und Dispergierbarkeit der perforierten Mikrostrukturen offensichtlich verbessert, wenn bei ihrer Herstellung ein Blähmittel (oder Treibmittel) verwendet wird. Besonders bevorzugte Ausführungsformen können eine Emulsion mit dem Blähmittel als die disperse oder kontinuierliche Phase umfassen. Das Blähmittel wird bevorzugt mit einer Lösung des oberflächenaktiven Mittels unter Verwendung von beispielsweise einem im Handel erhältlichen Mikrofluidizer bei einem Druck von etwa 5000 bis 15000 psi dispergiert. Dieses Verfahren stellt eine Emulsion her, die bevorzugt durch ein eingebrachtes oberflächenaktives Mittel stabilisiert wird, und die typischerweise Submikrontröpfchen eines mit Wasser nicht mischbaren Treibmittels, das in einer wässrigen, kontinuierlichen Phase dispergiert ist, umfasst. Die Herstellung derartiger Emulsionen unter Verwendung dieses Verfahrens und anderer Verfahren ist üblich und Fachleuten allgemein bekannt. Das Treibmittel ist eine fluoridierte Verbindung mit einem Siedepunkt über 100°C (z. B. Perfluorooctylbromid, Perfluorodecalin), welche während des Sprühtrocknungsverfahrens verdampft, wobei im Allgemeinen hohle, poröse, aerodynamisch leichte Mikrokügelchen zurückgelassen werden.

**[0065]** Der Grad der Porosität und Dispergierbarkeit der perforierten Mikrostruktur scheint mindestens teilweise von der Art des Treibmittels, seiner Konzentration in dem Beschickungsmaterial (z. B. einer Emulsion) und den Sprühtrocknungsbedingungen abzuhängen. Was die Regulierung der Porosität und in Suspensionen der Dispergierbarkeit anbelangt, wurde überraschenderweise festgestellt, dass die Verwendung von Verbindungen, die früher nicht als Treibmittel erkannt wurden, perforierte Mikrostrukturen mit besonders wünschenswerten Eigenschaften bereitstellen kann. Insbesondere wurde in dieser neuen und unerwarteten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung festgestellt, dass die Verwendung von fluoridierten Verbindungen mit verhältnismäßig hohen Siedepunkten Teilchen, die besonders porös sind, zur Folge hat. Derartige perforierte Mikrostrukturen sind besonders für Inhalationstherapien geeignet. Deshalb werden Treibmittel mit höheren Siedepunkten als der Siedepunkt von Wasser, d. h. mehr als 100°C (z. B. Perflubron oder Perfluorodecalin), verwendet. Ferner sind Treibmittel mit einer verhältnismäßig niedrigen Wasserlöslichkeit ( $< 10^{-6}$  M) bevorzugt, da sie die Herstellung von stabilen Emulsionsdispersionen mit durchschnittlichen gewichteten Teilchendurchmessern von weniger als 0,3 µm ermöglichen.

**[0066]** Wie vorstehend beschrieben, werden diese Treibmittel vor dem Sprühtrocknen bevorzugt in ein emulgiertes Beschickungsmaterial eingebracht. Für die Zwecke der vorliegenden Erfindung umfasst dieses Beschickungsmaterial auch einen oder mehrere biologische Wirkstoffe, ein oder mehrere oberflächenaktive Mittel und gegebenenfalls einen oder mehrere Exzipienten.

**[0067]** Ohne die Erfindung in irgendeiner Weise einzuschränken, wird angenommen, dass die wässrige Beschickungskomponente auf der Oberfläche der Teilchen eine dünne Kruste zurücklässt, während sie beim Sprühtrocknen verdampft. Die so erhaltene Teilchenwand oder -kruste, die während der Anfangsmomente des Sprühtrocknens gebildet wurde, scheint beliebige hochsiedende Treibmittel als Hunderte von Emulsionströpfchen (ca. 200–300 nm) einzufangen. Während sich der Trocknungsprozess fortsetzt, erhöht sich der Druck im Inneren des Teilchens, wodurch mindestens ein Teil des eingebrachten Treibmittels verdampft und durch die verhältnismäßig dünne Kruste gezwungen wird. Dieses Belüften oder Entgasen führt offensichtlich zur Bildung von Poren oder anderen Defekten in der Mikrostruktur. Gleichzeitig wandern verbliebene Teilchenkomponenten (die möglicherweise etwas Treibmittel einschließen) vom Inneren zur Oberfläche, während sich das

Teilchen verfestigt. Als Folge eines erhöhten Widerstandes gegenüber einem Massentransport, der durch eine erhöhte Viskosität im Inneren hervorgerufen wird, verlangsamt sich offensichtlich diese Wanderung während des Trocknungsprozesses. Sobald die Wanderung endet, verfestigt sich das Teilchen, wobei Hohlräume, Poren, Defekte, Vertiefungen, Lücken, Zwischenräume, Öffnungen, Perforationen oder Löcher zurückbleiben. Die Zahl der Poren oder Defekte, ihre Größe und die so erhaltene Wanddicke hängen größtenteils von der Formulierung und/oder der Art des ausgewählten Treibmittels (z. B. Siedepunkt), seiner Konzentration in der Emulsion, der Konzentration der gesamten Feststoffe und den Sprühtrocknungsbedingungen ab. Es ist überaus verständlich, dass diese Art von Teilchenmorphologie teilweise zur verbesserten Pulverdispergierbarkeit, Suspensionsstabilität und Aerodynamik beiträgt.

**[0068]** Überraschenderweise wurde festgestellt, dass wesentliche Mengen dieser verhältnismäßig hochsiedenden Treibmittel in dem so erhaltenen sprühgetrockneten Produkt zurückgehalten werden können. Das heißt, die hier beschriebenen sprühgetrockneten, perforierten Mikrostrukturen können 1%, 3%, 5%, 10%, 20%, 30% oder sogar 40% Gew./Gew. des Treibmittels umfassen. In derartigen Fällen wurden als Folge einer erhöhten Teilchendichte, die durch verbliebenes Treibmittel hervorgerufen wurde, höhere Herstellungsausbeuten erhalten. Für Fachleute ist es erkennbar, dass das zurückgehaltene fluorierte Treibmittel die Oberflächeneigenschaften der perforierten Mikrostrukturen ändern kann, wodurch die Teilchenaggregation während der Verarbeitung minimiert wird, und die Dispersionsstabilität weiter erhöht wird. In dem Teilchen verbliebenes fluoriertes Treibmittel kann auch die Kohäsionskräfte zwischen den Teilchen verringern, indem es eine Barriere bereitstellt oder die während der Herstellung erzeugten Anziehungskräfte (z. B. Elektrostatik) abschwächt. Diese Verringerung der Kohäsionskräfte kann besonders vorteilhaft sein, wenn die offenbarten Mikrostrukturen in Verbindung mit Trockenpulverinhalatoren verwendet werden.

**[0069]** Ferner kann die Menge des verbliebenen Treibmittels durch die Verfahrensbedingungen (wie die Ausgangstemperatur), die Konzentration des Treibmittels oder den Siedepunkt verkleinert werden. Wenn die Ausgangstemperatur am oder über dem Siedepunkt liegt, entweicht das Treibmittel aus dem Teilchen, und die Herstellungsausbeute nimmt ab. Die bevorzugte Ausgangstemperatur wird im Allgemeinen um 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 oder sogar 100°C niedriger als der Siedepunkt des Treibmittels eingestellt. Stärker bevorzugt liegt die Temperaturdifferenz zwischen der Ausgangstemperatur und dem Siedepunkt im Bereich von 50 bis 150°C. Für Fachleute ist es erkennbar, dass die Teilchenporosität, Herstellungsausbeute, Elektrostatik und Dispergierbarkeit optimiert werden können, indem zuerst der Bereich der Verfahrensbedingungen (z. B. die Ausgangstemperatur), die für die ausgewählten Wirkstoffe und/oder Exzipienten geeignet sind, identifiziert wird. Das bevorzugte Treibmittel kann dann unter Verwendung der maximalen Ausgangstemperatur so ausgewählt werden, dass die Temperaturdifferenz mindestens 20°C und bis zu 150°C beträgt. In einigen Fällen kann die Temperaturdifferenz außerhalb dieses Bereiches liegen, wie zum Beispiel, wenn die Teilchen unter superkritischen Bedingungen oder unter Verwendung von Lyophilisierungsverfahren hergestellt werden. Für Fachleute ist es ferner erkennbar, dass die bevorzugte Konzentration des Treibmittels ohne übermäßiges Experimentieren unter Verwendung von Verfahren, die den in den vorliegenden Beispielen beschriebenen entsprechen, experimentell bestimmt werden kann.

**[0070]** Während verbliebenes Treibmittel in ausgewählten Ausführungsformen vorteilhaft sein kann, kann es wünschenswert sein, jegliches Treibmittel aus dem sprühgetrockneten Produkt im Wesentlichen zu entfernen. In dieser Hinsicht kann das verbliebene Treibmittel mit einem Verdampfungsschritt in einem Vakuumofen nach der Herstellung leicht entfernt werden. Ferner können derartige Verfahren nach der Herstellung verwendet werden, um Perforationen in den Teilchen bereitzustellen. Poren können zum Beispiel durch Sprühtrocknen eines biologischen Wirkstoffes und eines Exzipienten, der aus den gebildeten Teilchen unter Vakuum entfernt werden kann, gebildet werden.

**[0071]** Auf jeden Fall liegen Konzentrationen des Treibmittels in dem Beschickungsmaterial zwischen 2% und 50% Vol./Vol. und stärker bevorzugt zwischen etwa 10% und 45% Vol./Vol. In anderen Ausführungsformen betragen die Treibmittelkonzentrationen bevorzugt mehr als etwa 5%, 10%, 15%, 20%, 25% oder sogar 30% Vol./Vol. Noch andere Emulsionen des Beschickungsmaterials können 35%, 40%, 45% oder sogar 50% Vol./Vol. der ausgewählten Verbindung mit hohem Siedepunkt umfassen.

**[0072]** In bevorzugten Ausführungsformen besteht ein anderes Verfahren zur Identifizierung der Konzentration des in der Beschickung verwendeten Treibmittels in seiner Bereitstellung als Verhältnis der Konzentration des Treibmittels zu der des stabilisierenden oberflächenaktiven Mittels (z. B. Phosphatidylcholin oder PC) in der Vorstufe oder Beschickungsemulsion. Für Fluorkohlenstofftreibmittel (z. B. Perfluorooctylbromid) und zum Zweck der Erklärung wurde dieses Verhältnis als das PFC/PC-Verhältnis bezeichnet. Allgemein ist es erkennbar, dass die beispielhaften Verbindungen durch kompatible Treibmittel und/oder oberflächenaktive Mittel er-

setzt werden können, ohne aus dem Umfang der vorliegenden Erfindung zu fallen. Auf jeden Fall liegt das typische PFC/PC-Verhältnis im Bereich von etwa 1 bis etwa 60 und stärker bevorzugt von etwa 10 bis etwa 50. Für bevorzugte Ausführungsformen beträgt das Verhältnis im Allgemeinen mehr als 5, 10, 20, 25, 30, 40 oder sogar 50. In dieser Hinsicht zeigt [Fig. 1](#) eine Reihe von Bildern, die von perforierten Mikrostrukturen aufgenommen wurden, die aus Phosphatidylcholin (PC) unter Verwendung von verschiedenen Mengen an Perfluorooctylbromid (PFC), einem Fluorkohlenstoff mit verhältnismäßig hohem Siedepunkt als Treibmittel, hergestellt wurden. Die PFC/PC-Verhältnisse werden unter jeder Untergruppe von Bildern, d. h. von [Fig. 1A](#) bis [Fig. 1F](#), bereitgestellt. Die Herstellungs- und Abbildungsbedingungen werden in den nachstehenden Beispielen I und II detaillierter diskutiert. Im Hinblick auf die mikroskopischen Aufnahmen zeigt die Spalte links die unversehrten Mikrostrukturen, während die Spalte rechts Querschnitte von zerbrochenen Mikrostrukturen aus denselben Zubereitungen veranschaulicht.

**[0073]** Wie aus [Fig. 1](#) leicht ersichtlich ist, stellt die Verwendung von höheren PFC/PC-Verhältnissen Strukturen einer hohleren und porösen Art bereit. Insbesondere neigen offensichtlich die Verfahren, welche ein PFC/PC-Verhältnis von mehr als etwa 4,8 verwendeten dazu, Strukturen bereitzustellen, die mit den hier offenbarten Trockenpulverformulierungen und Dispersionen besonders kompatibel sind. Entsprechend veranschaulicht [Fig. 3](#), eine mikroskopische Aufnahme, welche in dem nachstehenden Beispiel XII detaillierter diskutiert wird, eine bevorzugt poröse Morphologie, die unter Verwendung von Treibmitteln mit höherem Siedepunkt (in diesem Fall Perfluorodecalin) erhalten wurde.

**[0074]** Das Treibmittel kann während des anfänglichen Trocknungsverfahrens oder während eines Schrittes nach der Herstellung, wie Vakuumtrocknen oder Lösungsmittelextraktion, entfernt werden.

**[0075]** Unabhängig davon, welches Treibmittel schließlich ausgewählt wird, wurde festgestellt, dass unter Verwendung eines Minisprühtrockners von Büchi (Modell B-191, Schweiz) kompatible perforierte Mikrostrukturen besonders effizient hergestellt werden können. Wie es für Fachleute selbstverständlich ist, sind die Eingangstemperatur und die Ausgangstemperatur des Sprühtrockners nicht kritisch, weisen jedoch einen derartigen Wert auf, dass die gewünschte Teilchengröße bereitgestellt wird und sich ein Produkt ergibt, das die gewünschte Wirksamkeit des Medikaments aufweist. In dieser Hinsicht werden die Eingangs- und Ausgangstemperaturen abhängig von den Schmelzeigenschaften der Formulierungskomponenten und der Zusammensetzung des Beschickungsmaterials eingestellt. Die Eingangstemperatur kann somit zwischen 60°C und 170°C liegen, wobei die Ausgangstemperaturen von etwa 40°C bis 120°C von der Zusammensetzung der Beschickung und den gewünschten Teilcheneigenschaften abhängen. Diese Temperaturen reichen bevorzugt von 90°C bis 120°C für den Eingang und von 60°C bis 90°C für den Ausgang. Die Strömungsgeschwindigkeit, welche in der Sprühtrocknungsausrüstung verwendet wird, beträgt im Allgemeinen etwa 3 ml pro Minute bis etwa 15 ml pro Minute. Die Luftstromgeschwindigkeit im Zerstäuber variiert zwischen Werten von 25 l pro Minute bis etwa 50 l pro Minute. Im Handel erhältliche Sprühtrockner sind Fachleuten allgemein bekannt, und geeignete Einstellungen für eine beliebige spezielle Dispersion können durch empirische Standarduntersuchungen mit angemessener Bezugnahme auf die Beispiele, die folgen, leicht bestimmt werden. Natürlich können die Bedingungen so eingestellt werden, dass für größere Moleküle, wie Proteine oder Peptide, die biologische Wirksamkeit erhalten bleibt.

**[0076]** Die Verfahren der vorliegenden Erfindung umfassen Sprühtrocknungszubereitungen, die ein oberflächenaktives Mittel, wie ein Phospholipid, und mindestens einen Wirkstoff oder biologischen Wirkstoff umfassen. In anderen Ausführungsformen kann die Sprühtrocknungszubereitung zusätzlich zu einem beliebigen ausgewählten oberflächenaktiven Mittel ferner einen Exzipienten umfassen, der eine hydrophile Einheit, wie zum Beispiel ein Kohlenhydrat (d. h. Glucose, Lactose oder Stärke), umfasst. In dieser Hinsicht sind verschiedene Stärken und derivatisierte Stärken zur Verwendung in der vorliegenden Erfindung geeignet. Andere optionale Komponenten können herkömmliche Viskositätsmodifikatoren, Puffer, wie Phosphatpuffer oder andere herkömmliche biokompatible Puffer, oder Mittel zur Einstellung des pH-Werts, wie Säuren oder Basen, und osmotische Mittel (zur Bereitstellung von Isotonie, Hyperosmolarität oder Hyposmolarität) einschließen. Beispiele geeigneter Salze schließen Natriumphosphat (sowohl einbasig als auch zweibasig), Natriumchlorid, Calciumphosphat, Calciumchlorid und andere physiologisch verträgliche Salze ein.

**[0077]** Welche Komponenten auch immer ausgewählt werden, der erste Schritt bei der Teilchenherstellung umfasst typischerweise die Herstellung des Beschickungsmaterials. Der ausgewählte Arzneistoff wird bevorzugt in Wasser gelöst, um eine konzentrierte Lösung herzustellen. Der Arzneistoff kann auch, besonders im Fall von wasserunlöslichen Mitteln, direkt in der Emulsion dispergiert werden. In einer anderen Ausführungsform kann der Arzneistoff in Form einer Dispersion von Feststoffteilchen eingebracht werden. Die Konzentration des verwendeten biologischen Wirkstoffes hängt von der Menge des Mittels, die in dem Endpulver erfor-

derlich ist, und der Leistung der verwendeten Verabreichungsvorrichtung (z. B. der Dosis an feinen Teilchen für einen MDI oder DPI) ab. Soweit benötigt, können oberflächenaktive Hilfsmittel, wie Poloxamer 188 oder Span 80, in dieser Zusatzlösung dispergiert werden. Ferner können auch Exzipienten, wie Zucker und Stärken, zugegeben werden.

**[0078]** In ausgewählten Ausführungsformen wird dann in einem getrennten Behälter eine Öl-in-Wasser-Emulsion hergestellt. Das verwendete Öl ist bevorzugt ein Fluorkohlenstoff (z. B. Perfluorooctylbromid oder Perfluor-decalin), der unter Verwendung eines oberflächenaktiven Mittels, wie eines langkettigen, gesättigten Phospholipids, emulgiert wird. 1 g Phospholipid kann zum Beispiel unter Verwendung eines geeigneten mechanischen Mischers mit hoher Scherkraft (z. B. Mischer Modell T-25 von Ultra-Turrax) mit 8000 UpM 2 bis 5 Minuten in 150 g heißem, destilliertem Wasser (z. B. 60°C) homogenisiert werden. Typischerweise werden 5 bis 25 g des Fluorkohlenstoffes tropfenweise zu der Lösung des dispergierten oberflächenaktiven Mittels gegeben, während gemischt wird. Die so erhaltene Emulsion von Perfluorkohlenstoff in Wasser wird dann unter Verwendung eines Hochdruckhomogenisators verarbeitet, um die Teilchengröße zu verringern. Typischerweise wird die Emulsion bei 82,74 bis 124,11 MPa (12000 bis 18000 psi) in 5 getrennten Durchgängen verarbeitet und bei 50 bis 80°C gehalten.

**[0079]** Die Lösung des biologischen Wirkstoffes und die Perfluorkohlenstoffemulsion werden dann kombiniert und in den Sprühtrockner gefüllt. Typischerweise sind die zwei Zubereitungen mischbar, da die Emulsion bevorzugt eine wässrige, kontinuierliche Phase umfasst. Während der biologische Wirkstoff für die Zwecke der vorliegenden Diskussion getrennt löslich gemacht wird, ist es erkennbar, dass in anderen Ausführungsformen der biologische Wirkstoff direkt in der Emulsion löslich gemacht (oder dispergiert) werden kann. In derartigen Fällen wird die Emulsion des biologischen Wirkstoffes ohne Kombination mit einer getrennten Arzneistoffzubereitung einfach sprühgetrocknet.

**[0080]** Auf jeden Fall können die Betriebsbedingungen, wie die Eingangs- und Ausgangstemperatur, die Beschickungsgeschwindigkeit, der Zerstäubungsdruck, die Strömungsgeschwindigkeit der Trocknungsluft und die Düsenkonfiguration gemäß den Richtlinien des Herstellers eingestellt werden, um die erforderliche Teilchengröße und Herstellungsausbeute der so erhaltenen trockenen Mikrostrukturen zu erzeugen. Beispielhafte Einstellungen sind wie folgt: eine Eingangstemperatur der Luft zwischen 60°C und 170°C; eine Ausgangstemperatur der Luft zwischen 40°C und 120°C; eine Beschickungsgeschwindigkeit zwischen 3 ml und etwa 15 ml pro Minute; ein Ansaugluftstrom von 300 l/min und eine Luftstromgeschwindigkeit bei der Zerstäubung zwischen 25 und 50 l/min. Die Wahl der geeigneten Einrichtung und der Verarbeitungsbedingungen liegt angesichts der vorliegenden Lehre allgemein innerhalb des Gebiets eines Fachmanns und kann ohne übermäßiges Experimentieren erfolgen. Auf jeden Fall stellt die Verwendung dieser Verfahren und im Wesentlichen entsprechender Verfahren die Bildung von hohlen, porösen, aerodynamisch leichten Mikrokügelchen mit Teilchendurchmessern bereit, die zur Aerosolabscheidung von Mikrostrukturen, die sowohl hohl als auch porös sind und fast ein wabenförmiges oder schaumartiges Aussehen aufweisen, in die Lunge geeignet sind. In besonders bevorzugten Ausführungsformen umfassen die perforierten Mikrostrukturen sprühgetrocknete, hohle, poröse Mikrokügelchen.

**[0081]** Die so erhaltenen Pulver weisen mehrere vorteilhafte Eigenschaften auf, die sie mit der Verwendung in Vorrichtungen für Inhalationstherapien besonders kompatibel machen. Im besonderen machen die physikalischen Eigenschaften der perforierten Mikrostrukturen sie zur Verwendung in Trockenpulverinhalatoren und bei der Herstellung von stabilisierten Dispersionen, die in Verbindung mit Inhalatoren mit festgelegter Dosierung, Verneblern und der Instillation von flüssigen Dosen verwendet werden können, äußerst wirksam. Die perforierten Mikrostrukturen als solche erlauben die wirksame Verabreichung von biologischen Wirkstoffen über die Lunge.

**[0082]** Um die Dispergierbarkeit und die Dispersionsstabilität zu maximieren und die Verteilung nach der Verabreichung zu optimieren, beträgt die durchschnittliche geometrische Teilchengröße der perforierten Mikrostrukturen bevorzugt etwa 0,5–50 µm und stärker bevorzugt 1–30 µm. Es ist selbstverständlich, dass große Teilchen (d. h. größer als 50 µm) bei Anwendungen, bei denen ein Ventil oder eine kleine Öffnung verwendet wird, nicht bevorzugt sein können, da große Teilchen für eine Aggregation oder Abscheidung aus einer Suspension anfällig sind, was die Vorrichtung möglicherweise verstopfen könnte. In besonders bevorzugten Ausführungsformen beträgt die durchschnittliche geometrische Teilchengröße (oder der Durchmesser) der perforierten Mikrostrukturen weniger als 20 µm oder weniger als 10 µm. Stärker bevorzugt beträgt der durchschnittliche geometrische Durchmesser weniger als etwa 7 µm oder 5 µm und sogar stärker bevorzugt weniger als etwa 2,5 µm. Andere bevorzugte Ausführungsformen umfassen Zubereitungen, in denen der durchschnittliche geometrische Durchmesser der perforierten Mikrostrukturen zwischen etwa 1 µm und 5 µm beträgt. In beson-

ders bevorzugten Ausführungsformen umfassen die perforierten Mikrostrukturen ein Pulver aus trockenen, hohlen, porösen, mikrokugelförmigen Hüllen mit einem Durchmesser von ungefähr 1 bis 10  $\mu\text{m}$  oder 1 bis 5  $\mu\text{m}$  und mit Hüllendicken von ungefähr 0,1  $\mu\text{m}$  bis ungefähr 0,5  $\mu\text{m}$ . Ein besonderer Vorteil der vorliegenden Erfindung ist, dass die Teilchenkonzentration der Dispersionen und die Strukturmatrixkomponenten so eingestellt werden können, dass die Verabreichungseigenschaften der ausgewählten Teilchengröße optimiert werden.

**[0083]** Wie in der ganzen vorliegenden Beschreibung angedeutet, kann die Porosität der Mikrostrukturen bei der Einstellung der Dispergierbarkeit (z. B. in DPIs) oder Dispersionsstabilität (z. B. für MDIs oder Vernebler) eine wesentliche Rolle spielen. In dieser Hinsicht kann die durchschnittliche Porosität der perforierten Mikrostrukturen durch Elektronenmikroskopie gekoppelt mit modernen Abbildungsverfahren bestimmt werden. Insbesondere können elektronenmikroskopische Aufnahmen von repräsentativen Proben der perforierten Mikrostrukturen erhalten und digital analysiert werden, um die Porosität der Zubereitung quantitativ zu bestimmen. Ein derartiges Verfahren ist in dem Fachgebiet allgemein bekannt und kann ohne übermäßiges Experimentieren übernommen werden.

**[0084]** Für die Zwecke der vorliegenden Erfindung kann die durchschnittliche Porosität (d. h. der Prozentgehalt der Teilchenoberfläche, die zum Inneren und/oder einem zentralen Hohlraum offen ist) der perforierten Mikrostrukturen im Bereich von ungefähr 0,5% bis ungefähr 80% liegen. In stärker bevorzugten Ausführungsformen liegt die durchschnittliche Porosität im Bereich von ungefähr 2% bis ungefähr 40%. Bezogen auf ausgewählte Herstellungsparameter kann die durchschnittliche Porosität mehr als ungefähr 2%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25% oder 30% der Mikrostruktureoberfläche betragen. In anderen Ausführungsformen kann die durchschnittliche Porosität der Mikrostrukturen mehr als etwa 40%, 50%, 60%, 70% oder sogar 80% betragen. Was die Poren selbst anbetrifft, liegt ihre Größe typischerweise im Bereich von etwa 5 nm bis etwa 400 nm mit durchschnittlichen Porengrößen bevorzugt im Bereich von etwa 20 nm bis etwa 200 nm. In besonders bevorzugten Ausführungsformen liegt die durchschnittliche Porengröße im Bereich von etwa 50 nm bis etwa 100 nm. Wie aus **Fig. 1A1** bis **Fig. 1F2** ersichtlich ist und nachstehend detaillierter diskutiert wird, ist ein wesentlicher Vorteil der vorliegenden Erfindung, dass durch sorgfältige Wahl der eingebrachten Komponenten und Herstellungsparameter die Porengröße und Porosität genau reguliert werden können.

**[0085]** In dieser Hinsicht spielt die Teilchenmorphologie und/oder hohle Konstruktion der perforierten Mikrostrukturen auch eine wichtige Rolle bei der Dispergierbarkeit oder Kohäsionsfähigkeit der hier offenbarten Trockenpulverformulierungen. Das heißt, es wurde überraschenderweise festgestellt, dass der inhärent kohäsive Charakter von feinen Pulvern durch Verringerung der Van-der-Waals-Kräfte, der elektrostatischen Anziehungskräfte und der Brückenbildungskräfte durch Flüssigkeiten, die typischerweise zwischen trockenen Teilchen bestehen, überwunden werden kann. Insbesondere kann in Übereinstimmung mit der vorliegenden Lehre durch Entwicklung der Teilchenmorphologie und -dichte sowie Regulierung der Feuchtigkeit und Ladung eine verbesserte Pulverdispergierbarkeit bereitgestellt werden. Zu diesem Zweck umfassen die perforierten Mikrostrukturen Poren, Hohlräume, Vertiefungen, Defekte oder andere Zwischenräume, welche den Oberflächenkontakt zwischen den Teilchen verringern, wodurch die Kräfte zwischen den Teilchen minimiert werden. Ferner kann die Verwendung von oberflächenaktiven Mitteln, wie Phospholipiden, und fluorierten Treibmitteln gemäß der vorliegenden Lehre zu Verbesserungen der Rieseigenschaften der Pulver beitragen, indem die Ladung und Stärke der elektrostatischen Kräfte sowie der Feuchtigkeitsgehalt abgeschwächt werden.

**[0086]** Die meisten feinen Pulver (z. B.  $< 5 \mu\text{m}$ ) zeigen eine schlechte Dispergierbarkeit, die problematisch sein kann, wenn versucht wird, die Pulver zu verabreichen, in Aerosolform zu bringen und/oder zu verpacken. In dieser Hinsicht können die Hauptkräfte, welche die Teilchenwechselwirkungen regulieren, typischerweise in Kräfte mit langer und kurzer Reichweite eingeteilt werden. Kräfte mit langer Reichweite schließen Gravitationsanziehungskräfte und Elektrostatik ein, wobei die Wechselwirkung mit dem Quadrat des Trennabstandes oder Teilchendurchmessers variiert. Wichtige Kräfte mit kurzer Reichweite für Trockenpulver schließen Van-der-Waals-Wechselwirkungen, Wasserstoffbrückenbindungen und Flüssigkeitsbrücken ein. Die letzteren zwei Kräfte mit kurzer Reichweite unterscheiden sich von den anderen insofern, als sie vorkommen, wenn bereits ein Kontakt zwischen den Teilchen besteht. Ein Hauptvorteil der vorliegenden Erfindung ist, dass diese Anziehungskräfte durch die Verwendung der hier beschriebenen perforierten Mikrostrukturen wesentlich abgeschwächt oder verringert werden können.

**[0087]** Bei dem Versuch, diese Anziehungskräfte zu überwinden, umfassen typische Trockenpulverformulierungen für DPIs des Standes der Technik mikronisierte Arzneistoffteilchen, die auf großen Trägerteilchen (z. B. 30 bis 90  $\mu\text{m}$ ), wie Lactose oder agglomerierten Einheiten von reinen Arzneistoffteilchen oder einer Agglomeration von feinen Lactoseteilchen mit dem reinen Arzneistoff, abgeschieden werden, da sie leichter als reine Arzneistoffteilchen verwirbelt werden. Ferner beträgt die Masse des Arzneistoffes, die pro Betätigung



erforderlich ist, typischerweise weniger als 100 µg und ist somit zur Abmessung unannehmbar klein. Daher wirken die größeren Lactoseteilchen in Formulierungen des Standes der Technik sowohl als Trägerteilchen zum Überführen in Aerosolform als auch als Füllstoff zur Abmessung. Die Verwendung von großen Teilchen in diesen Formulierungen wird angewendet, da sich die Pulverdispergierbarkeit und die Leistung der Überführung in Aerosolform mit zunehmender Teilchengröße als Folge von verminderten Kräften zwischen den Teilchen verbessern (French, D. L., Edwards, D. A. und Niven, R. W., J. Aerosol Sci. 27, 769–783, 1996). Das heißt, Formulierungen des Standes der Technik verwenden oft große Teilchen oder Träger, um die grundsätzlichen Kräfte, welche die Dispergierbarkeit regulieren, wie Van-der-Waals-Kräfte, Brückenbildung in Flüssigkeiten und elektrostatische Anziehungskräfte, die zwischen den Teilchen bestehen, zu überwinden.

**[0088]** Für Fachleute ist es erkennbar, dass die Van-der-Waals-(VDW)-Anziehungskraft mit einer kurzen Reichweite auftritt und mindestens teilweise von dem Oberflächenkontakt zwischen den wechselwirkenden Teilchen abhängt. Wenn zwei trockene Teilchen sich nähern, nehmen die VDW-Kräfte mit einer Zunahme der Kontaktfläche zu. Für zwei trockene Teilchen kann die Größe der VDW-Wechselwirkungskraft  $F_{vdw}^0$  unter Verwendung der folgenden Gleichung berechnet werden:

$$F_{vdw}^0 = \frac{\hbar \omega}{8\pi d_0^2} \left[ \frac{r_1 r_2}{r_1 + r_2} \right]$$

wobei  $\hbar$  das Plancksche Wirkungsquantum ist,  $\omega$  die Winkelfrequenz ist,  $d_0$  der Abstand ist, bei dem die Haftkraft maximal ist, und  $r_1$  und  $r_2$  die Radien der zwei wechselwirkenden Teilchen sind. Folglich ist es selbstverständlich, dass ein Weg, die Größe und Stärke der VDW-Kraft für Trockenpulver zu minimieren, die Verkleinerung der Kontaktfläche zwischen den Teilchen ist. Es ist wichtig, anzumerken, dass die Größe  $d_0$  diese Kontaktfläche widerspiegelt. Eine minimale Kontaktfläche zwischen zwei gegenüberliegenden Körpern kommt vor, wenn die Teilchen perfekte Kugeln sind. Ferner wird die Kontaktfläche weiter minimiert, wenn die Teilchen hochporös sind. Folglich verringern die perforierten Mikrostrukturen den Kontakt zwischen den Teilchen und die entsprechenden VDW-Anziehungskräfte. Es ist wichtig anzumerken, dass diese Verringerung der VDW-Kräfte größtenteils vielmehr eine Folge der einzigartigen Teilchenmorphologie der Pulver als der Zunahme des geometrischen Teilchendurchmessers ist. In dieser Hinsicht ist es erkennbar, dass besonders bevorzugte Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung Verfahren zur Herstellung von Pulvern mit mittleren oder kleinen Teilchen (z. B. durchschnittlicher geometrischer Durchmesser < 10 µm), die verhältnismäßig niedrige VDW-Anziehungskräfte zeigen, bereitstellen. Umgekehrt üben massive, nicht-kugelförmige Teilchen, wie herkömmliche mikronisierte Arzneistoffe derselben Größe, größere Kräfte zwischen den Teilchen aus und zeigen daher eine schlechte Pulverdispergierbarkeit.

**[0089]** Ferner tritt, wie vorstehend gezeigt, die elektrostatische Kraft, welche die Pulver beeinflusst, auf, wenn eines oder beide Teilchen elektrisch geladen sind. Dieses Phänomen führt, abhängig von der Gleichartigkeit oder Ungleichartigkeit der Ladung, entweder zu einer Anziehung oder zu einer Abstoßung zwischen den Teilchen. Im einfachsten Fall können die elektrischen Ladungen unter Verwendung des Coulombschen Gesetzes beschrieben werden. Ein Weg zur Modulation oder Verringerung der elektrostatischen Kräfte zwischen den Teilchen besteht darin, dass eines oder beide Teilchen nicht-leitende Oberflächen aufweisen. Somit wird, wenn die Pulver aus perforierten Mikrostrukturen Exzipienten, oberflächenaktive Mittel oder Wirkstoffe umfassen, die verhältnismäßig nicht-leitend sind, eine beliebige in dem Teilchen erzeugte Ladung ungleichmäßig über die Oberfläche verteilt. Folglich ist die Halbwertszeit der Ladung der Pulver, die nicht-leitende Komponenten umfassen, verhältnismäßig kurz, da die Retention erhöhter Ladungen durch den spezifischen Widerstand des Materials vorgeschrieben ist. Widerstandsbehaftete oder nicht-leitende Komponenten sind Materialien, die weder als effizienter Elektronendonator noch als -akzeptor fungieren.

**[0090]** Derjaguin et al. (Muller, V. M., Yushchenko, V. S. und Derjaguin, B. V., J. Colloid Interface Sci. 1980, 77, 115–119) stellen eine Liste bereit, die Molekülgruppen hinsichtlich ihrer Fähigkeit, ein Elektron aufzunehmen oder abzugeben, einordnet. In dieser Hinsicht können beispielhafte Gruppen wie folgt eingeordnet werden: Donor:  $-\text{NH}_2 > -\text{OH} > -\text{OR} > -\text{COOR} > -\text{CH}_3 > -\text{C}_6\text{H}_5 > -\text{Halogen} > -\text{COOH} > -\text{CO} > -\text{CN}$  Akzeptor:

**[0091]** Die vorliegende Erfindung erlaubt die Verringerung von elektrostatischen Wirkungen in den offenbarten Pulvern durch die Verwendung von verhältnismäßig nicht-leitenden Materialien. Unter Verwendung der vorstehenden Einordnungen schließen bevorzugte nicht-leitende Materialien halogenierte und/oder hydrierte Komponenten ein. Materialien, wie Phospholipide und fluoridierte Treibmittel (die bis zu einem gewissen Grad in den sprühgetrockneten Pulvern zurückgehalten werden können), sind bevorzugt, da sie gegenüber einer Teilchenaufladung einen Widerstand bereitstellen können. Es ist selbstverständlich, dass die Retention von

verbliebenem Treibmittel in den Teilchen, sogar in verhältnismäßig geringen Mengen, dabei helfen kann, die Aufladung der perforierten Mikrostrukturen, wie sie typischerweise während des Sprühtrocknens und der Abscheidung in einem Zyklon entsteht, zu minimieren. Bezogen auf allgemeine elektrostatische Prinzipien und die vorliegende Lehre, kann ein Fachmann ohne übermäßiges Experimentieren zusätzliche Materialien identifizieren, die zur Verringerung der elektrostatischen Kräfte der offenbaren Pulver dienen. Ferner können die elektrostatischen Kräfte, falls notwendig, auch unter Verwendung von Elektrisierungs- und Aufladungsverfahren beeinflusst und minimiert werden.

**[0092]** Zusätzlich zu den überraschenden Vorteilen, die vorstehend beschrieben wurden, erlaubt die vorliegende Erfindung ferner die Abschwächung oder Verringerung von Wasserstoffbrückenbindungen und Brückenbindungen in Flüssigkeiten. Wie Fachleuten bekannt ist, können sich sowohl Wasserstoffbrückenbindungen als auch Brückenbildung durch Flüssigkeiten aus der Feuchtigkeit ergeben, die durch das Pulver absorbiert wird. Im Allgemeinen erzeugen höhere Feuchtigkeiten bei hydrophilen Oberflächen höhere Kräfte zwischen den Teilchen. Dies ist ein wesentliches Problem in Arzneimittelformulierungen für Inhalationstherapien des Standes der Technik, die dazu neigen, verhältnismäßig hydrophile Verbindungen, wie Lactose, zu verwenden. Gemäß der vorliegenden Lehre können jedoch die Adhäsionskräfte aufgrund von adsorbiertem Wasser moduliert oder verringert werden, indem die Hydrophobie der Kontaktoberflächen erhöht wird. Für einen Fachmann ist es erkennbar, dass eine Erhöhung der Teilchenhydrophobie durch die Wahl des Exzipienten und/oder die Verwendung eines Beschichtungsverfahrens durch Sprühtrocknung nach der Herstellung, wie es unter Verwendung eines Fließbettes angewendet wird, erzielt werden kann. Somit schließen bevorzugte Exzipienten hydrophobe oberflächenaktive Mittel, wie Phospholipide, Fettsäureseifen und Cholesterin, ein. Angesichts der vorliegenden Lehre wird festgestellt, dass ein Fachmann ohne übermäßiges Experimentieren Materialien identifizieren kann, die ähnliche wünschenswerte Eigenschaften zeigen.

**[0093]** Gemäß der vorliegenden Erfindung können Verfahren, wie der Gleitwinkel oder Scherindex, verwendet werden, um die Rieseigenschaften der Trockenpulver zu bewerten. Der Gleitwinkel ist als der Winkel definiert, der sich bildet, wenn ein Pulverkegel auf eine flache Oberfläche geschüttet wird. Pulver mit einem Gleitwinkel im Bereich von  $45^\circ$  bis  $20^\circ$  sind bevorzugt und zeigen eine geeignete Rieselfähigkeit des Pulvers. Insbesondere zeigen Pulver, die einen Gleitwinkel zwischen  $33^\circ$  und  $20^\circ$  besitzen, verhältnismäßig niedrige Scherkräfte und sind besonders in Arzneimittelzubereitungen zur Verwendung bei Inhalationstherapien (z. B. DPIs) verwendbar. Der Scherindex wird als zuverlässiger und leicht zu bestimmen angesehen, obwohl seine Messung zeitaufwändiger als die des Gleitwinkels ist. Für Fachleute ist es selbstverständlich, dass das von Amidon und Houghton umrissene experimentelle Verfahren (G. E. Amidon und M. E. Houghton, Pharm. Manuf., 2, 20, 1985) verwendet werden kann, um für die Zwecke der vorliegenden Erfindung den Scherindex abzuschätzen. Wie in S. Kocova und N. Pilpel, J. Pharm. Pharmacol. 8, 33–55, 1973, beschrieben, wird der Scherindex aus Pulverparametern, wie der Fließspannung, dem effektiven Winkel der inneren Reibung, der Zugfestigkeit und der spezifischen Kohäsion, abgeschätzt. In der vorliegenden Erfindung sind Pulver mit einem Scherindex von weniger als etwa 0,98 wünschenswert. Stärker bevorzugt weisen Pulver, die in den offenbaren Zusammensetzungen, Verfahren und Systemen verwendet wurden, Scherindizes von weniger als etwa 1,1 auf. In besonders bevorzugten Ausführungsformen beträgt der Scherindex weniger als etwa 1,3 oder sogar weniger als etwa 1,5. Natürlich können Pulver mit verschiedenen Scherindizes verwendet werden, mit der Maßgabe, dass das Ergebnis die wirksame Ablagerung des Wirkstoffes oder biologischen Wirkstoffes an der Stelle von Interesse ist.

**[0094]** Es ist auch erkennbar, dass von den Rieseigenschaften der Pulver gezeigt wurde, dass sie mit den Messungen der Schüttdichte gut korrelieren. In dieser Hinsicht war die herkömmliche Meinung des Standes der Technik (C. F. Harwood, J. Pharm. Sci., 60, 161–163, 1971), dass eine Erhöhung der Schüttdichte mit verbesserten Rieseigenschaften korreliert, wie es durch den Scherindex des Materials vorausgesagt wurde. Umgekehrt wurde überraschenderweise festgestellt, dass hinsichtlich der perforierten Mikrostrukturen der vorliegenden Erfindung bessere Rieseigenschaften von Pulvern mit verhältnismäßig niedrigen Schüttdichten gezeigt wurden. Das heißt, die hohlen, porösen Pulver zeigten im Gegensatz zu Pulvern, die im Wesentlichen ohne Poren waren, bessere Rieseigenschaften. In diesem Zusammenhang wurde festgestellt, dass es möglich ist, Pulver mit Schüttdichten von weniger als  $0,5 \text{ g/cm}^3$  bereitzustellen, die besonders günstige Rieseigenschaften zeigen. Noch überraschender wurde festgestellt, dass es möglich ist, Pulver aus perforierten Mikrostrukturen mit Schüttdichten von weniger als  $0,3 \text{ g/cm}^3$  oder sogar weniger als etwa  $0,1 \text{ g/cm}^3$  bereitzustellen, die ausgezeichnete Rieseigenschaften zeigen. Die Fähigkeit, Pulver mit niedriger Schüttdichte, die eine bessere Rieselfähigkeit aufweisen, herzustellen, betont weiter die neue und unerwartete Art der vorliegenden Erfindung.

**[0095]** Ferner ist es erkennbar, dass die verringerten Anziehungskräfte (z. B. Van-der-Waals-Kräfte, elektrostatische Kräfte, Wasserstoffbrückenbindungen und Brückenbindungen durch Flüssigkeiten etc.) und die ausgezeichnete Rieselfähigkeit, die durch die Pulver aus perforierten Mikrostrukturen bereitgestellt werden, sie in Zubereitungen für Inhalationstherapien (z. B. in Inhalationsvorrichtungen, wie DPIs, MDIs oder Verneblern) besonders nützlich machen. Die perforierte oder poröse und/oder hohle Konstruktion der Mikrostrukturen spielt zusammen mit der besseren Rieselfähigkeit auch eine wichtige Rolle bei den so erhaltenen Aerosoleigenschaften des Pulvers, wenn es freigesetzt wird. Dieses Phänomen bestätigt sich bei perforierten Mikrostrukturen, die als eine Suspension in Aerosolform vernebelt werden, wie im Fall eines MDI oder eines Verneblers oder einer Verabreichung von perforierten Mikrostrukturen in Trockenform wie im Fall eines DPI. In dieser Hinsicht ermöglichen es die perforierte Struktur und die verhältnismäßig große Oberfläche den dispergierten Mikroteilchen, in dem Gasstrom während der Inhalation über längere Entfernungen leichter als nicht-perforierte Teilchen vergleichbarer Größe mitgeführt zu werden.

**[0096]** Insbesondere wegen ihrer hohen Porosität ist die Dichte der Teilchen kleiner als  $0,5 \text{ g/cm}^3$ , häufiger in der Größenordnung von  $0,1 \text{ g/cm}^3$  und so niedrig wie  $0,01 \text{ g/cm}^3$ . Im Gegensatz zu der geometrischen Teilchengröße hängt die aerodynamische Teilchengröße,  $d_{\text{aer}}$ , der perforierten Mikrostruktur im Wesentlichen von der Teilchendichte  $\rho$  ab:  $d_{\text{aer}} = d_{\text{geo}} \rho$ , wobei  $d_{\text{geo}}$  der geometrische Durchmesser ist. Für eine Teilchendichte von  $0,1 \text{ g/cm}^3$  ist  $d_{\text{aer}}$  ungefähr dreimal kleiner als  $d_{\text{geo}}$ , was zu einer erhöhten Teilchenablagerung in den peripheren Bereichen der Lunge und einer entsprechend geringeren Ablagerung im Rachen führt. In dieser Hinsicht beträgt der durchschnittliche aerodynamische Durchmesser der perforierten Mikrostrukturen weniger als etwa  $5 \mu\text{m}$ , stärker bevorzugt weniger als etwa  $3 \mu\text{m}$  und in besonders bevorzugten Ausführungsformen weniger als etwa  $2 \mu\text{m}$ . Derartige Teilchenverteilungen erhöhen die Ablagerung des biologischen Wirkstoffes in der tieferen Lunge, sei es, dass er unter Verwendung eines DPI, MDI oder eines Verneblers verabreicht wird. Ferner bringt ein größerer geometrischer Durchmesser als aerodynamischer Durchmesser die Teilchen näher an die Wand der Alveole, was somit die Ablagerung von Teilchen mit einem kleinen aerodynamischen Durchmesser erhöht.

**[0097]** Wie nachfolgend in den Beispielen gezeigt wird, ist die Teilchengrößenverteilung der Aerosolformulierungen durch herkömmliche Verfahren, wie zum Beispiel Kaskadenimpaktoren, oder durch Flugzeit-Analyseverfahren messbar. Ferner erfolgte die Bestimmung der aus den Inhalationsvorrichtungen ausgestoßenen Dosis gemäß dem von der U.S.-Pharmakopöe vorgeschlagenen Verfahren (Pharmacopeial Previews, 22 (1996) 3065). Diese und verwandte Verfahren ermöglichen die Berechnung des "Anteils an feinen Teilchen" des Aerosols, welcher den Teilchen entspricht, die wahrscheinlich wirksam in der Lunge abgelagert werden. Der hier verwendete Ausdruck "Anteil an feinen Teilchen" bezieht sich auf den Prozentgehalt der Gesamtmenge des wirksamen Medikaments, der pro Betätigung aus dem Mundstück eines DPI, MDI oder Verneblers auf die Platten 2–7 eines Kaskadenimpaktors von Andersen mit 8 Stufen abgegeben wird. Bezogen auf derartige Messungen weisen die Formulierungen bevorzugt einen Anteil an feinen Teilchen von ungefähr 20% oder mehr, bezogen auf das Gewicht der perforierten Mikrostrukturen (Gew./Gew.), auf, stärker bevorzugt zeigen sie einen Anteil an feinen Teilchen von etwa 25% bis 80% Gew./Gew. und sogar stärker bevorzugt von etwa 30 bis 70% Gew./Gew.. In ausgewählten Ausführungsformen umfassen die gemäß der vorliegenden Erfindung hergestellten Pulver bevorzugt einen Anteil an feinen Teilchen von mehr als etwa 30%, 40%, 50%, 60%, 70% oder 80%, bezogen auf das Gewicht.

**[0098]** Ferner wurde auch festgestellt, dass die Formulierungen der gemäß der vorliegenden Erfindung hergestellten Pulver, verglichen mit Zubereitungen des Standes der Technik, am Einlasskanal und auf den Platten 0 und 1 des Impaktors verhältnismäßig geringe Ablagerungsraten zeigen. Eine Ablagerung auf diesen Komponenten ist mit einer Ablagerung im Rachen von Menschen verbunden. Insbesondere weisen die meistens im Handel erhältlichen MDIs und DPIs simulierte Ablagerungen im Rachen von ungefähr 40–70% (Gew./Gew.) der Gesamtdosis auf, während die Formulierungen der gemäß der vorliegenden Erfindung hergestellten Pulver typischerweise weniger als etwa 20% Gew./Gew. ablagern. Folglich weisen bevorzugte Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung simulierte Ablagerungen im Rachen von weniger als etwa 40%, 35%, 30%, 25%, 20%, 15% oder sogar 10% Gew./Gew. auf. Für Fachleute ist es erkennbar, dass eine wesentliche Verringerung der Ablagerung im Rachen, die durch die vorliegende Erfindung bereitgestellt wird, zu einer entsprechenden Verringerung von damit verbundenen lokalen Nebenwirkungen, wie Rachenreizung und Candidiasis, führt.

**[0099]** Was das vorteilhafte Ablagerungsprofil anbelangt, das durch die vorliegende Erfindung bereitgestellt wird, ist es allgemein bekannt, dass MDI-Treibmittel typischerweise suspendierte Teilchen mit einer hohen Geschwindigkeit aus der Vorrichtung gegen die Rückseite des Rachens drängen. Da Formulierungen des Standes der Technik typischerweise einen wesentlichen Prozentgehalt an großen Teilchen und/oder Aggregaten enthalten, können bis zu zwei Drittel oder mehr der ausgestoßenen Dosis auf den Rachen auftreffen. Ferner

wird das unerwünschte Verabreichungsprofil von herkömmlichen Pulverzubereitungen auch unter den Bedingungen einer niedrigen Teilchengeschwindigkeit gezeigt, wie sie bei DPI-Vorrichtungen vorkommt. Im Allgemeinen ist dieses Problem inhärent, wenn massive, dichte Teilchen, welche für eine Aggregation anfällig sind, in Aerosolform gebracht werden. Dennoch führen die neuen und unerwarteten Eigenschaften der stabilisierten Dispersionen, wie vorstehend diskutiert, nach der Verabreichung aus einer Inhalationsvorrichtung, wie einem DPI, MDI, Zerstäuber oder Vernebler, zu einer überraschend geringen Ablagerung im Rachen.

**[0100]** Ohne an irgendeine spezielle Theorie gebunden sein zu wollen, scheint es, dass sich die verringerte Ablagerung im Rachen, die durch die vorliegende Erfindung bereitgestellt wird, aus der Abnahme der Teilchenaggregation und aus der hohlen und/oder porösen Morphologie der eingebrachten Mikrostrukturen ergibt. Das heißt, die hohle und poröse Art der dispergierten Mikrostrukturen verlangsamt die Geschwindigkeit der Teilchen in dem Treibmittelstrom (oder Gasstrom im Fall von DPIs) ebenso wie sich ein hohler/poröser Whiffleball schneller als ein Baseball verlangsamt. Somit werden die sich verhältnismäßig langsam bewegenden Teilchen eher durch den Patienten eingeatmet, als dass sie auf der Rückseite des Rachens auftreffen und dort haften. Ferner ermöglicht die hochporöse Art der Teilchen ein schnelles Entweichen des Treibmittels innerhalb der perforierten Mikrostruktur und einen Abfall der Teilchendichte vor dem Auftreffen auf den Rachen. Folglich wird ein wesentlich höherer Prozentgehalt des verabreichten biologischen Wirkstoffes in den Atemwegen der Lunge abgelagert, wo er effizient absorbiert werden kann.

**[0101]** Was die Inhalationstherapien anbelangt, ist es für Fachleute erkennbar, dass die Pulver aus perforierten Mikrostrukturen besonders in DPIs verwendbar sind. Herkömmliche DPIs oder Trockenpulverinhalatoren umfassen pulverisierte Formulierungen und Vorrichtungen, mit denen eine vorher festgelegte Dosis eines Medikaments entweder allein oder in einer Mischung mit Lactoseträgerteilchen als feiner Nebel oder Aerosol eines Trockenpulvers zur Inhalation verabreicht wird. Das Medikament wird auf solche Art und Weise formuliert, dass es leicht in einzelne Teilchen in einem Größenbereich zwischen 0,5 und 20 µm dispergiert. Das Pulver wird entweder durch Einatmung oder durch irgendeine äußere Verabreichungskraft, wie Druckluft, ausgelöst. DPI-Formulierungen werden typischerweise in Einzeldosiseinheiten abgepackt oder sie verwenden Reservoirsysteme, die durch manuelle Überführung der Dosis in die Vorrichtung Mehrfachdosen abgeben können.

**[0102]** DPIs werden im Allgemeinen, bezogen auf das zur Verabreichung der Dosis verwendete System, in Klassen eingeteilt. In dieser Hinsicht umfassen die zwei Haupttypen von DPIs Verabreichungsvorrichtungen für eine Einheitsdosis und Verabreichungssysteme mit einem Massereservoir. Der hier verwendete Begriff "Reservoir" soll in einem weiten Sinn verwendet werden und beide Konfigurationen umfassen, wenn es nicht durch aus dem Kontext ersichtliche Einschränkungen anders vorgegeben ist. Auf jeden Fall erfordern Verabreichungssysteme für eine Einheitsdosis, dass die Dosis der Pulverformulierung der Vorrichtung als Einzeleinheit vorgelegt wird. Mit diesem System wird die Formulierung vorher in Dosierungsvertiefungen gefüllt, die in Folie verpackt oder in Blisterstreifen vorgelegt werden können, um ein Eindringen von Feuchtigkeit zu verhindern. Andere Einheitsdosisverpackungen schließen Hartgelatine kapseln ein. Die meisten Einheitsdosisbehälter, die für DPIs bestimmt sind, werden unter Verwendung eines Verfahrens mit festgelegtem Volumen gefüllt. Folglich bestehen physikalische Einschränkungen (hier die Dichte) bezüglich der minimalen Dosis, die in eine Einheitsverpackung abgemessen werden kann, welche durch die Rieselfähigkeit und Schüttdichte des Pulvers vorgegeben ist. Gegenwärtig liegt der Bereich des Trockenpulvers, der in einen Einheitsdosisbehälter gefüllt werden kann, im Bereich von 5 bis 15 mg, was einer Arzneistoffbeladung im Bereich von 25 bis 500 µg pro Dosis entspricht. Umgekehrt stellen Verabreichungssysteme mit einem Massereservoir eine genaue Menge des Pulvers, das bei der einzelnen Verabreichung abgemessen werden soll, für bis zu ungefähr 200 Dosen bereit. Wieder ähnlich wie bei den Einheitsdosissystemen wird das Pulver unter Verwendung einer Zelle oder Kammer mit festgelegtem Volumen, in die das Pulver gefüllt wird, abgemessen. Somit ist die Dichte des Pulvers ein Hauptfaktor, der die minimale Dosis, die mit dieser Vorrichtung verabreicht werden kann, einschränkt. Gegenwärtig können DPIs vom Massereservoirtyp zwischen 200 µg und 20 mg Pulver pro Betätigung abmessen.

**[0103]** DPIs sind so konstruiert, dass sie derart bedient werden können, dass sie während der Betätigung die Kapsel/den Blister aufbrechen oder Massepulver laden, gefolgt von der Dispergierung aus einem Mundstück oder einem Betätigungselement aufgrund der Einatmung des Patienten. Wenn die Formulierungen des Standes der Technik aus einer DPI-Vorrichtung ausgelöst werden, werden die Lactose/Arzneistoff-Aggregate in Aerosolform gebracht, und der Patient inhaliert den Nebel des Trockenpulvers. Während des Inhalationsvorgangs treffen die Trägerteilchen auf Scherkräfte, wodurch einige der mikronisierten Arzneistoffteilchen von der Oberfläche der Lactoseteilchen abgetrennt werden. Es ist erkennbar, dass die Arzneistoffteilchen nachfolgend in die Lunge transportiert werden. Die großen Lactoseteilchen verstopfen aufgrund der Größe und der Einschränkungen durch die Trägheitskraft den Rachen und die oberen Atemwege. Die Effizienz der Verabrei-

chung der Arzneistoffteilchen ist durch ihren Grad an Haftung auf den Trägerteilchen und ihre aerodynamische Eigenschaft vorgegeben.

**[0104]** Die Desaggregation kann durch Verbesserung der Formulierung, des Verfahrens und der Vorrichtungskonstruktion erhöht werden. Lactose aus feinen Teilchen (FPL) wird zum Beispiel oft mit groben Lactoseträgern gemischt, wobei die FPL energiereiche Bindungsstellen auf den Trägerteilchen besetzt. Dieses Verfahren stellt passivere Stellen für die Haftung der mikronisierten Arzneistoffteilchen bereit. Es zeigte sich, dass diese tertiäre Mischung mit dem Arzneistoff statistisch signifikante Erhöhungen des Anteils an feinen Teilchen bereitstellt. Andere Strategien schließen spezielle Verfahrensbedingungen ein, bei denen Arzneistoffteilchen mit FPL gemischt werden, um agglomerierte Einheiten herzustellen. Um die Teilchenablagerung weiter zu erhöhen, sind viele DPIs so konstruiert, dass sie eine Desaggregation bereitstellen, indem die Dosierungsform über Prallflächen oder durch gewundene Kanäle geleitet wird, welche die Rieseigenschaften stören.

**[0105]** Die Zugabe von FPL, die Agglomeration mit FPL und die spezielle Konstruktion der Vorrichtung stellen eine Verbesserung der Desaggregation der Formulierungen bereit, jedoch der klinisch wichtige Parameter ist die Dosis an feinen Teilchen, die der Patienten erhält. Obwohl Verbesserungen der Desaggregation bereitgestellt werden können, besteht mit den gegenwärtigen DPI-Vorrichtungen insofern noch ein erhebliches Problem, als sich mit einer erhöhten Einatmungsleistung eine Zunahme der einatembaren Dosis ergibt. Dies ist die Folge eines erhöhten Anteils an feinen Teilchen, welcher der erhöhten Desaggregation von Teilchenagglomeraten entspricht während der Luftstrom durch den Inhalator mit einer erhöhten Einatmungsleistung zunimmt. Folglich ist die Genauigkeit der Dosierung beeinträchtigt, was zu Komplikationen führt, wenn die Vorrichtungen zur Verabreichung von hochwirksamen Arzneistoffen an empfindliche Bevölkerungsgruppen, wie Kinder, Jugendliche und ältere Personen, verwendet werden. Ferner könnte die mit herkömmlichen Zubereitungen verbundene Dosierungsungenauigkeit die Arzneimittellizenz erschweren.

**[0106]** In völligem Gegensatz dazu beseitigen die durch die Verfahren der vorliegenden Erfindung hergestellten Pulver aus perforierten Mikrostrukturen viele der Schwierigkeiten, die mit Trägerzubereitungen des Standes der Technik verbunden sind. Das heißt, eine Verbesserung der DPI-Leistung kann durch Entwicklung der Teilchen, Größe, Aerodynamik, Morphologie und Dichte sowie Regulierung der Feuchtigkeit und Ladung bereitgestellt werden. In dieser Hinsicht stellt die vorliegende Erfindung Formulierungen bereit, in denen das Medikament und die Inzipienten oder Treibmittel bevorzugt mit den perforierten Mikrostrukturen verbunden sind oder diese umfassen. Wie vorstehend dargestellt, ergeben bevorzugte Verfahren gemäß der vorliegenden Erfindung typischerweise Pulver mit Schüttdichten von weniger als  $0,1 \text{ g/cm}^3$  und oft weniger als  $0,05 \text{ g/cm}^3$ . Es ist erkennbar, dass die Bereitstellung von Pulvern, die Schüttdichten aufweisen, die eine Größenordnung kleiner als bei herkömmlichen DPI-Formulierungen sind, viel niedrigere Dosen des ausgewählten biologischen Wirkstoffes, der in einen Einheitsdosisbehälter gefüllt werden soll oder durch DPIs auf Reservoirbasis abgemessen werden soll, ermöglicht. Die Fähigkeit, kleine Mengen wirksam abzumessen, ist für ein niedrig dosiertes Steroid, lang wirkende Bronchodilatoren und neue Protein- oder Peptidmedikamente, die für eine Verabreichung mit einem DPI vorgeschlagen wurden, von besonderer Bedeutung. Ferner vereinfacht die Fähigkeit, Teilchen ohne damit verbundene Trägerteilchen wirksam zu verabreichen, die Produktformulierung und das Einfüllen und verringert unerwünschte Nebenwirkungen.

**[0107]** Wie vorstehend diskutiert, zeigen die hohlen, porösen Pulver bessere Rieseigenschaften im Vergleich zu entsprechenden Pulvern, die im Wesentlichen keine Poren haben, was durch das hier beschriebene Gleitwinkel- oder Scherindexverfahren gemessen wurde. Das heißt, eine bessere Riesefähigkeit des Pulvers, die eine Funktion der Schüttdichte und Teilchenmorphologie zu sein scheint, wird bei den Pulvern beobachtet, die eine Schüttdichte von weniger als  $0,5 \text{ g/cm}^3$  aufweisen. Die Pulver weisen bevorzugt Schüttdichten von weniger als etwa  $0,3 \text{ g/cm}^3$ ,  $0,1 \text{ g/cm}^3$  oder sogar weniger etwa  $0,05 \text{ g/cm}^3$  auf. In dieser Hinsicht wird die Theorie aufgestellt, dass die perforierten Mikrostrukturen, die Poren, Hohlräume, Vertiefungen, Defekte oder andere Zwischenräume umfassen, zu den Rieseigenschaften des Pulvers beitragen, indem sie die Kontaktfläche zwischen den Teilchen verringern und die Kräfte zwischen den Teilchen minimieren. Ferner können die Verwendung von Phospholipiden in bevorzugten Ausführungsformen und die Retention von fluoridierten Treibmitteln ebenfalls zu Verbesserungen der Rieseigenschaften der Pulver beitragen, indem sie die Ladung und die Stärke der elektrostatischen Kräfte sowie den Feuchtigkeitsgehalt abschwächen.

**[0108]** Zusätzlich zu den vorstehend erwähnten Vorteilen zeigen die offenbarten Pulver günstige aerodynamische Eigenschaften, die sie zur Verwendung in DPIs besonders wirksam machen. Insbesondere ermöglichen es die perforierte Struktur und die verhältnismäßig große Oberfläche den Mikroteilchen, während der Inhalation leichter und über längere Entfernungen in den Gasströmen mitgetragen zu werden, als verhältnismäßig nicht-perforierte Teilchen vergleichbarer Größe. Wegen ihrer hohen Porosität und niedrigen Dichte erlaubt die Ver-

abreichung der perforierten Mikrostrukturen mit einem DPI eine erhöhte Teilchenablagerung in den peripheren Regionen der Lunge und folglich eine geringere Ablagerung im Rachen. Eine derartige Teilchenverteilung erhöht die Ablagerung des verabreichten Mittels in der tieferen Lunge, was zur systemischen Verabreichung bevorzugt ist. Ferner beseitigen die hochporösen Pulver mit niedriger Dichte der vorliegenden Erfindung in einer wesentlichen Verbesserung gegenüber DPI-Zubereitungen des Standes der Technik bevorzugt den Bedarf an Trägerteilchen. Da die großen Lactoseträgerteilchen aufgrund ihrer Größe im Rachen und den oberen Atemwegen auftreffen, minimiert die Beseitigung derartiger Teilchen die Ablagerung im Rachen und jede damit verbundene "Würge" wirkung, die mit herkömmlichen DPIs verbunden sind.

**[0109]** Zusammen mit ihrer Verwendung in einer Trockenpulverkonfiguration ist es erkennbar, dass die perforierten Mikrostrukturen in ein Suspensionsmedium eingebracht werden können, um stabilisierte Dispersionen bereitzustellen. Unter anderen Verwendungen erlauben die stabilisierten Dispersionen die wirksame Verabreichung von biologischen Wirkstoffen an die Atemwege der Lunge eines Patienten unter Verwendung von MDIs, Verneblern oder der Instillation von flüssigen Dosen (LDI-Verfahren).

**[0110]** Wie bei den DPI-Ausführungsformen kann die Verabreichung eines biologischen Wirkstoffes unter Verwendung eines MDI, Verneblers oder LDI-Verfahrens zur Behandlung von leichten, mäßigen oder starken, akuten oder chronischen Symptomen oder zur prophylaktischen Behandlung angezeigt sein. Ferner kann der biologische Wirkstoff zur Behandlung von lokalen oder systemischen Zuständen oder Erkrankungen verabreicht werden. Es ist erkennbar, dass die genaue verabreichte Dosis vom Alter und dem Zustand des Patienten, dem besonderen verwendeten Medikament und der Häufigkeit der Verabreichung abhängt und schließlich im Ermessen des behandelnden Arztes liegt. Wenn Kombinationen biologischer Wirkstoffe verwendet werden, ist die Dosis jeder Komponente der Kombination im Allgemeinen die für jede Komponente verwendete, wenn sie allein verwendet wird.

**[0111]** Für Fachleute ist es erkennbar, dass die erhöhte Stabilität der offenbarten Dispersionen oder Suspensionen größtenteils durch eine Verringerung der Van-der-Waals-Anziehungskräfte zwischen den suspendierten Teilchen und durch eine Verringerung der Dichteunterschiede zwischen dem Suspensionsmedium und den Teilchen erzielt wird. Gemäß der vorliegenden Lehre kann die Erhöhung der Suspensionsstabilität durch Entwicklung von perforierten Mikrostrukturen, welche dann in einem kompatiblen Suspensionsmedium dispergiert werden, hervorgerufen werden. Wie vorstehend diskutiert, umfassen die perforierten Mikrostrukturen Poren, Hohlräume, Vertiefungen, Defekte oder andere Zwischenräume, die es dem flüssigen Suspensionsmedium ermöglichen, die Teilchengrenze ungehindert zu durchdringen oder zu durchströmen. Besonders bevorzugte Ausführungsformen stellen perforierte Mikrostrukturen bereit, die sowohl hohl als auch porös sind und fast ein wabenförmiges oder schaumartiges Aussehen aufweisen. In besonders bevorzugten Ausführungsformen umfassen die perforierten Mikrostrukturen sprühgetrocknete, hohle, poröse Mikrokügelchen.

**[0112]** Wenn die perforierten Mikrostrukturen in das Suspensionsmedium (d. h. Treibmittel) gegeben werden, kann das Suspensionsmedium die Teilchen durchdringen, wodurch eine "Homodispersion" erzeugt wird, in der sowohl die kontinuierliche Phase als auch die dispergierte Phase nicht zu unterscheiden sind. Da die definierten oder "virtuellen" Teilchen (d. h. die das Volumen umfassen, das durch die Mikroteilchenmatrix begrenzt wird) fast ganz aus dem Medium bestehen, in dem sie suspendiert sind, werden die Kräfte, welche die Teilchenaggregation (Ausflockung) steuern, minimiert. Ferner werden die Dichteunterschiede zwischen den definierten Teilchen und der kontinuierlichen Phase minimiert, indem die Mikrostrukturen mit dem Medium gefüllt werden, wodurch das Aufrahmen oder die Sedimentation der Teilchen wirksam verlangsamt wird. Die perforierten Mikrokügelchen und die stabilisierten Suspensionen, die aus diesen Mikrokügelchen bereitgestellt wurden, sind so mit vielen Verfahren zum Überführen in Aerosolform, wie MDI und Vernebelung, besonders kompatibel. Ferner können die stabilisierten Dispersionen bei Anwendungen zur Instillation von flüssigen Dosen verwendet werden.

**[0113]** Typische Suspensionen des Standes der Technik (z. B. für MDIs) umfassen vorwiegend Feststoffteilchen und kleine Mengen ( $< 1\%$  Gew./Gew.) eines oberflächenaktiven Mittels (z. B. Lecithin, Span-85 oder Ölsäure), um die elektrostatische Abstoßung zwischen den Teilchen oder Polymeren zu erhöhen und die Teilchenwechselwirkung sterisch zu verringern. In deutlichem Gegensatz dazu sind die Suspensionen, die auf den Pulvern der vorliegenden Erfindung beruhen, so konstruiert, dass sie die Abstoßung zwischen den Teilchen nicht erhöhen, sondern eher die Anziehungskräfte zwischen den Teilchen verringern. Die Hauptkräfte, welche die Ausflockung in nicht-wässrigen Medien steuern, sind Van-der-Waals-Anziehungskräfte. Wie vorstehend diskutiert, sind VDW-Kräfte ursprünglich quantenmechanisch und können als Anziehungskräfte zwischen fluktuierenden Dipolen (d. h. Wechselwirkungen zwischen induzierten Dipolen) angesehen werden. Dispersionskräfte weisen eine äußerst kurze Reichweite auf und ändern sich mit der sechsten Potenz des Abstandes

zwischen den Atomen. Wenn zwei makroskopische Körper sich einander nähern, addieren sich die Dispersionsanziehungskräfte zwischen den Atomen. Die so erhaltene Kraft weist eine deutlich längere Reichweite auf und hängt von der Geometrie der wechselwirkenden Körper ab.

**[0114]** Insbesondere kann die Größenordnung des VDW-Potentials,  $V_A$ , für zwei kugelförmige Teilchen näherungsweise angegeben werden durch:

$$V_A = \frac{-A_{\text{eff}}}{6H_0} \frac{R_1 R_2}{(R_1 + R_2)}$$

wobei  $A_{\text{eff}}$  die effektive Hamaker-Konstante ist, welche für die Art der Teilchen und des Mediums berücksichtigt ist,  $H_0$  der Abstand zwischen den Teilchen ist, und  $R_1$  und  $R_2$  die Radien der kugelförmigen Teilchen 1 und 2 sind. Die effektive Hamaker-Konstante ist proportional zu dem Unterschied zwischen den Polarisierbarkeiten der dispergierten Teilchen und des Suspensionsmediums:

$$A_{\text{eff}} = \left( \sqrt{A_{\text{SM}}} - \sqrt{A_{\text{PART}}} \right)^2,$$

wobei  $A_{\text{SM}}$  und  $A_{\text{PART}}$  die Hamaker-Konstanten für das Suspensionsmedium beziehungsweise die Teilchen sind. Wenn sich die suspendierten Teilchen und das Dispersionsmedium in ihrer Art ähnlich werden, nähern sich die Größenordnungen von  $A_{\text{SM}}$  und  $A_{\text{PART}}$  an, und werden  $A_{\text{eff}}$  und  $V_A$  kleiner. Das heißt, durch Verringerung der Unterschiede zwischen der mit dem Suspensionsmedium verbundenen Hamaker-Konstante und der mit den dispergierten Teilchen verbundenen Hamaker-Konstante kann die effektive Hamaker-Konstante (und die entsprechenden van-der-Waals-Anziehungskräfte) verringert werden.

**[0115]** Ein Weg, um die Unterschiede zwischen den Hamaker-Konstanten zu minimieren, ist die Erzeugung einer "Homodispersion", das heißt, sowohl die kontinuierliche Phase als auch die dispergierte Phase werden, wie vorstehend diskutiert, im Wesentlichen ununterscheidbar gemacht. Neben der Ausnutzung der Morphologie der Teilchen, um die effektive Hamaker-Konstante zu verringern, werden die Komponenten der Strukturmatrix (welche die perforierten Mikrostrukturen definieren) bevorzugt so ausgewählt, dass sie eine Hamaker-Konstante zeigen, die der des ausgewählten Suspensionsmediums verhältnismäßig nahe kommt. In dieser Hinsicht kann man die tatsächlichen Werte der Hamaker-Konstanten des Suspensionsmediums und der teilchenförmigen Komponenten verwenden, um die Kompatibilität der Dispersionsbestandteile zu bestimmen und um einen guten Hinweis hinsichtlich der Stabilität der Zubereitung zu liefern. In einer anderen Ausführungsform kann man unter Verwendung von charakteristischen physikalischen Werten, die mit messbaren Hamaker-Konstanten übereinstimmen, jedoch leichter feststellbar sind, verhältnismäßig kompatible Komponenten aus perforierten Mikrostrukturen und Suspensionsmedien auswählen.

**[0116]** In dieser Hinsicht wurde festgestellt, dass die Brechungsindexwerte vieler Verbindungen dazu neigen, sich mit der entsprechenden Hamaker-Konstante zu ändern. Folglich können leicht messbare Brechungsindexwerte verwendet werden, um einen ziemlich guten Hinweis darauf zu liefern, welche Kombination aus Suspensionsmedium und teilchenförmigen Exzipienten eine Dispersion mit einer verhältnismäßig niedrigen effektiven Hamaker-Konstante und der damit verbundenen Stabilität bereitstellt. Es ist erkennbar, dass die Verwendung von derartigen Werten die Herstellung von stabilisierten Dispersionen gemäß der vorliegenden Erfindung ohne übermäßiges Experimentieren ermöglicht, da die Brechungsindizes von Verbindungen allgemein verfügbar sind oder leicht abgeleitet werden können. Lediglich zum Zweck der Veranschaulichung werden die Brechungsindizes mehrerer Verbindungen, die mit den offenbarten Dispersionen kompatibel sind, in Tabelle I direkt nachstehend bereitgestellt:

Tabelle I

Verbindung	Brechungsindex
HFA-134a	1,172
HFA-227	1,223
CFC-12	1,287
CFC-114	1,288
PFOB	1,305

Mannit	1,333
Ethanol	1,361
n-Octan	1,397
DMPC	1,43
Pluronic F-68	1,43
Sacchrose	1,538
Hydroxyethylstärke	1,54
Natriumchlorid	1,544

**[0117]** Übereinstimmend mit den vorstehend dargestellten kompatiblen Dispersionskomponenten ist es für Fachleute erkennbar, dass die Herstellung von Dispersionen, in denen die Komponenten eine Differenz im Brechungsindex von weniger als etwa 0,5 aufweisen, bevorzugt ist. Das heißt, der Brechungsindex des Suspensionsmediums unterscheidet sich bevorzugt um nicht mehr als etwa 0,5 von dem Brechungsindex, der mit den perforierten Teilchen oder Mikrostrukturen verbunden ist. Es ist ferner erkennbar, dass der Brechungsindex des Suspensionsmediums und der Teilchen direkt gemessen werden oder unter Verwendung der Brechungsindizes der Hauptkomponente in der jeweiligen Phase näherungsweise angegeben werden kann. Für die perforierten Mikrostrukturen kann die Hauptkomponente auf einer gewichtsprozentualen Basis bestimmt werden. Für das Suspensionsmedium wird die Hauptkomponente typischerweise auf einer volumenprozentualen Basis abgeleitet. Bei ausgewählten Anwendungen der vorliegenden Erfindung beträgt der Differenzwert des Brechungsindex bevorzugt weniger als etwa 0,45, etwa 0,4, etwa 0,35 oder sogar weniger als etwa 0,3. In Anbetracht der Tatsache, dass niedrigere Differenzen im Brechungsindex eine größere Dispersionsstabilität zur Folge haben, umfassen besonders bevorzugte Ausführungsformen Indexdifferenzen von weniger als etwa 0,28, etwa 0,25, etwa 0,2, etwa 0,15 oder sogar weniger als etwa 0,1. Es wird festgestellt, dass ein Fachmann in Anbetracht der vorliegenden Offenbarung ohne übermäßiges Experimentieren bestimmen kann, welche Exzipienten besonders kompatibel sind. Die endgültige Wahl bevorzugter Exzipienten wird auch durch andere Faktoren, einschließlich der Biokompatibilität, des Zulassungsstatus, der Leichtigkeit der Herstellung und der Kosten, beeinflusst.

**[0118]** Wie vorstehend diskutiert, hängt die Minimierung der Dichteunterschiede zwischen den Teilchen und der kontinuierlichen Phase größtenteils von der perforierten und/oder hohlen Art der Mikrostrukturen ab, so dass das Suspensionsmedium den größten Teil des Teilchenvolumens bildet. Der hier verwendete Begriff "Teilchenvolumen" entspricht dem Volumen des Suspensionsmediums, das durch die eingebrachten, hohlen, porösen Teilchen verdrängt würde, wenn sie massiv wären, d. h. dem durch die Teilchengrenze definierten Volumen. Zum Zweck der Erklärung und wie vorstehend diskutiert, können diese mit Flüssigkeit gefüllten Teilchenvolumina als "virtuelle Teilchen" bezeichnet werden. Das mittlere Volumen der Hülle oder Matrix des biologischen Wirkstoffes/Exzipienten (d. h. das Volumen des Mediums, das tatsächlich durch die perforierte Mikrostruktur verdrängt wurde) umfasst vorzugsweise weniger als 70% des mittleren Teilchenvolumens (oder weniger als 70% des virtuellen Teilchens). Stärker bevorzugt umfasst das Volumen der Mikroteilchenmatrix weniger als etwa 50%, 40%, 30% oder sogar 20% des mittleren Teilchenvolumens. Noch stärker bevorzugt umfasst das mittlere Volumen der Hülle/Matrix weniger als etwa 10%, 5%, 3% oder 1% des mittleren Teilchenvolumens. Für Fachleute ist es erkennbar, dass ein derartiges Matrix- oder Hüllenvolumen typischerweise wenig zu der Dichte des virtuellen Teilchens beiträgt, welche überwiegend durch das darin gefundene Suspensionsmedium vorgegeben ist. Natürlich können in ausgewählten Ausführungsformen die zur Herstellung der perforierten Mikrostruktur verwendeten Exzipienten so gewählt werden, dass sich die Dichte der so erhaltenen Matrix oder Hülle der Dichte des umgebenden Suspensionsmediums annähert.

**[0119]** Es ist ferner erkennbar, dass die Verwendung von derartigen Mikrostrukturen es ermöglicht, dass sich die scheinbare Dichte der virtuellen Teilchen der des Suspensionsmediums annähert, was die anziehenden Van-der-Waals-Kräfte im Wesentlichen beseitigt. Ferner werden, wie vorher diskutiert, die Komponenten der Mikroteilchenmatrix, soweit es in Anbetracht anderer Überlegungen möglich ist, bevorzugt so ausgewählt, dass sie sich der Dichte des Suspensionsmediums annähern. Folglich weisen bei bevorzugten Anwendungen der vorliegenden Erfindung die virtuellen Teilchen und das Suspensionsmedium eine Dichtedifferenz von weniger als etwa 0,6 g/cm<sup>3</sup> auf. Das heißt, die durchschnittliche Dichte der virtuellen Teilchen (wie durch die Matrixgrenze definiert) unterscheidet sich um nicht mehr als ungefähr 0,6 g/cm<sup>3</sup> von der des Suspensionmediums. Stärker bevorzugt unterscheidet sich die durchschnittliche Dichte der virtuellen Teilchen um nicht mehr als 0,5, 0,4, 0,3 oder 0,2 g/cm<sup>3</sup> von der des ausgewählten Suspensionmediums. Bei noch stärker bevorzugten Anwendungen beträgt die Dichtedifferenz weniger als etwa 0,1, 0,05, 0,01 oder sogar weniger als 0,005 g/cm<sup>3</sup>.



Zusätzlich zu den vorstehend erwähnten Vorteilen ermöglicht die Verwendung von hohlen, porösen Teilchen die Herstellung von fließfähigen Dispersionen, die viel größere Volumenanteile an Teilchen in der Suspension umfassen. Es sollte erkennbar sein, dass die Formulierung von Dispersionen des Standes der Technik mit Volumenanteilen, die sich einer dichten Packung nähern, im Allgemeinen zu drastischen Erhöhungen des viskoelastischen Verhaltens der Dispersion führt. Ein rheologisches Verhalten dieser Art ist für MDI-Anwendungen nicht geeignet. Für Fachleute ist es selbstverständlich, dass der Volumenanteil der Teilchen als das Verhältnis des scheinbaren Volumens der Teilchen (d. h. des Teilchenvolumens) zu dem Gesamtvolumen des Systems definiert werden kann. Jedes System weist einen maximalen Volumenanteil oder Packungsanteil auf. Teilchen in einer einfachen kubischen Anordnung erreichen zum Beispiel einen maximalen Packungsanteil von 0,52, während die in einer flächenzentrierten, kubisch/hexagonal dicht gepackten Konfiguration einen maximalen Packungsanteil von ungefähr 0,74 erreichen. Für nicht-kugelförmige Teilchen oder polydisperse Systeme sind die abgeleiteten Werte verschieden. Folglich wird der maximale Packungsanteil häufig als ein empirischer Parameter für ein bestimmtes System angesehen.

**[0120]** Hier wurde überraschenderweise festgestellt, dass die durch das Verfahren der vorliegenden Erfindung hergestellten porösen Strukturen sogar mit großen Volumenanteilen, die sich einer dichten Packung nähern, kein unerwünschtes viskoelastisches Verhalten zeigen. Im Gegensatz dazu bleiben sie, wenn sie mit entsprechenden Suspensionen, die Feststoffteilchen umfassen, verglichen werden, fließfähige Suspensionen mit niedriger Viskosität, die eine geringe oder keine Fließspannung aufweisen. Von der niedrigen Viskosität der offenbarten Suspensionen wird angenommen, dass sie zumindest größtenteils auf die verhältnismäßig niedrige Van-der-Waals-Anziehung zwischen den mit Flüssigkeit gefüllten, hohlen, porösen Teilchen zurückführbar ist. Bei ausgewählten Anwendungen ist der Volumenanteil der offenbarten Dispersionen somit größer als ungefähr 0,3. Andere Anwendungen können Packungswerte in der Größenordnung von 0,3 bis etwa 0,5 oder in der Größenordnung von 0,5 bis etwa 0,8 aufweisen, wobei sich die höheren Werte dem Zustand einer dichten Packung nähern. Da die Teilchensedimentation dazu neigt, auf natürliche Weise abzunehmen, wenn sich der Volumenanteil einer dichten Packung nähert, kann ferner die Herstellung von verhältnismäßig konzentrierten Dispersionen die Stabilität der Formulierung erhöhen.

**[0121]** Obwohl die durch das Verfahren der vorliegenden Erfindung hergestellten Zusammensetzungen zur Herstellung von verhältnismäßig konzentrierten Suspensionen verwendet werden können, funktionieren bei viel niedrigeren Packungsvolumina die Stabilisierungsfaktoren gleich gut, und es ist beabsichtigt, dass derartige Dispersionen innerhalb des Umfangs der vorliegenden Offenbarung liegen. In dieser Hinsicht ist es erkennbar, dass Dispersionen, die Anteile mit niedrigem Volumen umfassen, unter Verwendung von Verfahren des Standes der Technik äußerst schwierig zu stabilisieren sind. Umgekehrt sind Dispersionen, die perforierte Mikrostrukturen enthalten, die einen biologischen Wirkstoff, wie hier beschrieben, umfassen, sogar mit Anteilen mit niedrigem Volumen besonders stabil. Folglich ermöglicht die vorliegende Erfindung die Herstellung und Verwendung von stabilisierten Dispersionen und besonders respiratorischen Dispersionen mit Volumenanteilen von weniger als 0,3. Bei einigen bevorzugten Anwendungen beträgt der Volumenanteil ungefähr 0,0001–0,3 und stärker bevorzugt 0,001–0,01. Noch andere bevorzugte Anwendungen umfassen stabilisierte Suspensionen mit Volumenanteilen von ungefähr 0,01 bis ungefähr 0,1.

**[0122]** Die perforierten Mikrostrukturen können auch zur Stabilisierung von verdünnten Suspensionen von mikronisierten biologischen Wirkstoffen verwendet werden. Bei derartigen Anwendungen können die perforierten Mikrostrukturen zugegeben werden, um den Volumenanteil von Teilchen in der Suspension zu vergrößern, wodurch die Suspensionsstabilität gegenüber Aufräumen oder Sedimentation erhöht wird. Ferner können bei diesen Anwendungen die eingebrachten Mikrostrukturen auch eine enge Annäherung (Aggregation) der mikronisierten Arzneistoffteilchen verhindern.

**[0123]** Für Fachleute ist es ferner erkennbar, dass die stabilisierten Suspensionen oder Dispersionen, die auf den durch das Verfahren der vorliegenden Erfindung hergestellten Pulvern beruhen, durch Dispergieren der Mikrostrukturen in dem ausgewählten Suspensionsmedium hergestellt werden können, welches dann in einen Behälter oder in ein Reservoir gegeben werden kann. In dieser Hinsicht können die stabilisierten Zubereitungen durch einfache Kombination der Komponenten in ausreichender Menge, um die gewünschte Endkonzentration in der Dispersion zu erzeugen, hergestellt werden. Obwohl die Mikrostrukturen ohne mechanische Energie leicht dispergieren, ist die Anwendung von mechanischer Energie, um das Dispergieren zu unterstützen (z. B. mit Hilfe von Beschallung), besonders zur Herstellung von stabilen Emulsionen oder Umkehremulsionen beabsichtigt. In einer anderen Ausführungsform können die Komponenten durch einfaches Schütteln oder eine andere Art der Bewegung gemischt werden. Das Verfahren wird bevorzugt unter wasserfreien Bedingungen durchgeführt, um jegliche nachteiligen Wirkungen von Feuchtigkeit auf die Suspensionsstabilität zu vermeiden.

Sobald sich die Dispersion gebildet hat, weist sie eine verringerte Anfälligkeit gegenüber Ausflockung und Sedimentation auf.

**[0124]** Wie in der ganzen vorliegenden Beschreibung angegeben, sind die Dispersionen bevorzugt stabilisiert. In einem weiten Sinn soll der Begriff "stabilisierte Dispersion" eine beliebige Dispersion bedeuten, die sich einer Aggregation, Ausflockung oder Aufräumen bis zu dem Grad widersetzt, der erforderlich ist, um die wirksame Verabreichung eines biologischen Wirkstoffes zu erlauben. Während es für Fachleute erkennbar ist, dass es mehrere Verfahren gibt, die zur Bewertung der Stabilität einer bestimmten Dispersion verwendet werden können, umfasst ein bevorzugtes Verfahren die Bestimmung der Aufräumungs- oder Sedimentationszeit unter Verwendung eines Verfahrens der dynamischen Photosedimentation. Wie aus Beispiel IX und [Fig. 2](#) ersichtlich ist, umfasst ein bevorzugtes Verfahren, dass die suspendierten Teilchen einer Zentrifugalkraft unterzogen werden, und die Extinktion der Suspension als Funktion der Zeit gemessen wird. Eine schnelle Abnahme der Extinktion identifiziert eine Suspension mit schlechter Stabilität. Es wird festgestellt, dass Fachleute ohne übermäßiges Experimentieren das Verfahren an spezielle Suspensionen anpassen können.

**[0125]** Die Aufräumungszeit soll als die Zeit definiert werden, in der die suspendierten Arzneistoffteilchen bis zur Hälfte des Volumens des Suspensionsmediums aufräumen. Entsprechend kann die Sedimentationszeit als die Zeit definiert werden, welche die Teilchen benötigen, um bis zur Hälfte des Volumens des flüssigen Mediums zu sedimentieren. Neben dem vorstehend beschriebenen Photosedimentationsverfahren ist eine verhältnismäßig einfache Art zur Bestimmung der Aufräumungszeit einer Zubereitung die Bereitstellung der Teilchensuspension in einem verschlossenen Glasfläschchen. Die Fläschchen werden bewegt oder geschüttelt, um verhältnismäßig homogene Dispersionen bereitzustellen, die dann beiseite gestellt und unter Verwendung einer geeigneten Apparatur oder durch visuelle Prüfung beobachtet werden. Die Zeit, die erforderlich ist, damit die suspendierten Teilchen bis zur Hälfte des Volumens des Suspensionsmediums aufräumen (d. h. bis zur oberen Hälfte des Suspensionsmediums ansteigen) oder innerhalb der Hälfte des Volumens sedimentieren (d. h. sich bis zur Hälfte des Mediums am Boden absetzen) wird dann notiert. Suspensionsformulierungen mit einer Aufräumungszeit von mehr als 1 Minute sind bevorzugt und zeigen eine geeignete Stabilität. Stärker bevorzugt umfassen die stabilisierten Dispersionen Aufräumungszeiten von mehr als 1, 2, 5, 10, 15, 20 oder 30 Minuten. In besonders bevorzugten Ausführungsformen zeigen die stabilisierten Dispersionen Aufräumungszeiten von mehr als etwa 1, 1,5, 2, 2,5 oder 3 Stunden. Im Wesentlichen entsprechende Zeitspannen für die Sedimentationszeiten zeigen kompatible Dispersionen an.

**[0126]** Wie hier diskutiert, können die hier offenbarten stabilisierten Dispersionen bevorzugt durch Überführen in Aerosolform, wie mit einem Inhalator mit festgelegter Dosierung, an die Atemwege der Nase oder Lunge eines Patienten verabreicht werden. Die Verwendung von derartigen stabilisierten Zubereitungen stellt, wie vorstehend beschrieben, eine bessere Reproduzierbarkeit der Dosis und eine verbesserte Ablagerung in der Lunge bereit. MDIs sind in dem Fachgebiet allgemein bekannt und können ohne übermäßiges Experimentieren leicht zur Verabreichung der beanspruchten Dispersionen verwendet werden. Durch die Atmung aktivierte MDIs sowie diejenigen, die andere Arten von Verbesserungen, die entwickelt wurden oder werden, umfassen, sind ebenfalls mit den stabilisierten Dispersionen und der vorliegenden Erfindung kompatibel. Es sollte jedoch betont werden, dass die stabilisierten Dispersionen mit einem MDI unter Verwendung von mehreren verschiedenen Wegen, welche die topischen, nasalen, pulmonalen oder oralen einschließen, jedoch nicht darauf beschränkt sind, verabreicht werden können. Für Fachleute ist es erkennbar, dass derartige Wege allgemein bekannt sind, und dass die Dosierungs- und Verabreichungsverfahren für die stabilisierten Dispersionen der vorliegenden Erfindung leicht abgeleitet werden können.

**[0127]** MDI-Kanister umfassen im Allgemeinen einen Behälter oder ein Reservoir, das dem Dampfdruck des verwendeten Treibmittels standhalten kann, wie eine Kunststoffflasche oder eine mit Kunststoff überzogene Glasflasche, oder bevorzugt eine Metalldose oder zum Beispiel eine Aluminiumdose, die gegebenenfalls eloxiert, mit Lack und/oder mit Kunststoff überzogen werden kann, wobei der Behälter mit einem Dosierventil verschlossen wird. Die Dosierventile sind so konstruiert, dass sie pro Betätigung eine abgemessene Menge der Formulierung abgeben. Die Ventile enthalten eine Dichtung, um ein Auslaufen des Treibmittels durch das Ventil zu verhindern. Die Dichtung kann ein beliebiges geeignetes gummiartiges Material, wie zum Beispiel Hochdruckpolyethylen, Chlorbutyl, schwarze und weiße Butadienacrylnitrilkautschuke, Butylkautschuk und Neopren, umfassen. Geeignete Ventile sind von Herstellern, die in der Aerosolindustrie allgemein bekannt sind, zum Beispiel von Valois, Frankreich (z. B. DF10, DF30, DF 31/50 ACT, DF60), Bepak plc, LTK (z. B. BK300, BK356) und 3M-Neotechnic Ltd., LIK (z. B. Spraymiser) im Handel erhältlich.

**[0128]** Jeder gefüllte Kanister wird günstigerweise vor der Verwendung in eine geeignete Leitungsvorrichtung oder ein geeignetes Betätigungselement eingepasst, um einen Inhalator mit festgelegter Dosierung zur Verab-

reichung des Medikaments in die Lunge oder Nasenhöhle eines Patienten herzustellen. Geeignete Leitungsvorrichtungen umfassen zum Beispiel ein Ventilbetätigungselement und einen zylindrischen oder kegelartigen Kanal, durch den das Medikament aus dem gefüllten Kanister durch das Dosierventil, z. B. ein Mundstückbetätigungselement, in die Nase oder den Mund eines Patienten verabreicht werden kann. Inhalatoren mit festgelegter Dosierung sind so konstruiert, dass sie pro Betätigung eine festgelegte Einheitsdosis eines Medikaments, wie zum Beispiel in einem Bereich von 10 bis 5000 µg eines biologischen Wirkstoffes, verabreichen. Typischerweise stellt ein einmal gefüllter Kanister dutzende oder sogar hunderte Stöße oder Dosen bereit.

**[0129]** Was MDIs anbelangt, ist ein Vorteil der Pulverzusammensetzungen der vorliegenden Erfindung, dass ein beliebiges biokompatibles Suspensionsmedium mit einem entsprechenden Dampfdruck verwendet werden kann, um als Treibmittel zu wirken. Besonders bevorzugte Suspensionsmedien sind mit der Verwendung in einem Inhalator mit festgelegter Dosierung kompatibel. Das heißt, sie können nach der Aktivierung des Dosierventils und der damit verbundenen Druckfreisetzung Aerosole bilden. Im Allgemeinen sollte das ausgewählte Suspensionsmedium biokompatibel (d. h. verhältnismäßig nicht-toxisch) und in Bezug auf die suspendierten perforierten Mikrostrukturen, die den biologischen Wirkstoff umfassen, nicht-reaktiv sein. Bevorzugt wirkt das Suspensionsmedium nicht als wesentliches Lösungsmittel für beliebige Komponenten, die in die perforierten Mikrokügelchen eingebracht wurden. Ausgewählte Anwendungen der Erfindung umfassen Suspensionsmedien, die aus Fluorkohlenstoffen (einschließlich der mit anderen Halogenatomen substituierten), Fluorwasserstoffalkanen, Perfluorkohlenstoffen, Kohlenwasserstoffen, Alkoholen, Ethern oder Kombinationen davon ausgewählt sind. Es ist selbstverständlich, dass das Suspensionsmedium ein Gemisch aus verschiedenen Verbindungen umfassen kann, die ausgewählt wurden, um spezielle Eigenschaften zu verleihen.

**[0130]** Zur Verwendung in den MDI-Suspensionsmedien besonders geeignete Treibmittel sind die Treibmitteltgase, die unter Druck bei Raumtemperatur verflüssigt werden können und nach der Inhalation oder topischen Verwendung sicher, toxikologisch unschädlich und frei von Nebenwirkungen sind. In dieser Hinsicht können kompatible Treibmittel einen beliebigen Kohlenwasserstoff, Fluorkohlenstoff, Wasserstoff enthaltenden Fluorkohlenstoff oder Gemische davon umfassen, die einen ausreichenden Dampfdruck aufweisen, um nach der Aktivierung eines Inhalators mit festgelegter Dosierung wirksam Aerosole zu bilden. Die Treibmittel, die typischerweise als Fluorwasserstoffalkane oder HFAs bezeichnet werden, sind besonders kompatibel. Geeignete Treibmittel umfassen zum Beispiel kurzkettige Kohlenwasserstoffe Wasserstoff enthaltende C<sub>1-4</sub>-Chlorfluorkohlenstoffe, wie CH<sub>2</sub>ClF, CCl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>CHClF, CF<sub>3</sub>CHClF, CHF<sub>2</sub>CClF<sub>2</sub>, CHClFCHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>Cl und CClF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; Wasserstoff enthaltende C<sub>1-4</sub>-Fluorkohlenstoffe (z. B. HFAs), wie CHF<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> und CF<sub>3</sub>CHFCF<sub>3</sub>; und Perfluorkohlenstoffe, wie CF<sub>3</sub>CF<sub>3</sub> und CF<sub>3</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>. Bevorzugt wird ein einzelner Perfluorkohlenstoff oder Wasserstoff enthaltender Fluorkohlenstoff als Treibmittel verwendet. Als Treibmittel besonders bevorzugt sind 1,1,1,2-Tetrafluorethan (CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>F) (HFA-134a) und 1,1,1,2,3,3,3-Heptafluor-n-propan (CF<sub>3</sub>CHFCF<sub>3</sub>) (HFA-227), Perfluorethan, Monochlordifluormethan, 1,1-Difluorethan und Kombinationen davon. Es ist wünschenswert, dass die Formulierungen keine Komponenten enthalten, welche das stratosphärische Ozon abbauen. Im besonderen ist es wünschenswert, dass die Formulierungen im Wesentlichen frei von Chlorfluorkohlenstoffen wie CCl<sub>3</sub>F, CCl<sub>2</sub>F<sub>2</sub> und CF<sub>3</sub>CCl<sub>3</sub> sind.

**[0131]** Spezielle Fluorkohlenstoffe oder Klassen von fluorierten Verbindungen, die in den Suspensionsmedien verwendbar sind, schließen Fluorheptan, Fluorcycloheptan, Fluormethylcycloheptan, Fluorhexan, Fluorcyclohexan, Fluorpentan, Fluorcyclopentan, Fluormethylcyclopentan, Fluordimethylcyclopentane, Fluormethylcyclobutan, Fluordimethylcyclobutan, Fluortrimethylcyclobutan, Fluorbutan, Fluorcyclobutan, Fluorpropan, Fluorether, Fluorpolyether und Fluortriethylamine ein, sind jedoch nicht darauf beschränkt. Es ist erkennbar, dass diese Verbindungen allein oder in Kombination mit mehreren flüchtigen Treibmitteln verwendet werden können. Es ist ein klarer Vorteil, dass derartige Verbindungen im Allgemeinen umweltfreundlich und biologisch nicht-reaktiv sind.

**[0132]** Zusätzlich zu den vorstehend erwähnten Fluorkohlenstoffen und Fluorwasserstoffalkanen können verschiedene Chlorfluorkohlenstoffe und substituierte fluorierte Verbindungen ebenfalls als Suspensionsmedien gemäß der vorliegenden Lehre verwendet werden. In dieser Hinsicht sind FC-11 (CCl<sub>3</sub>F), FC-11B1 (CBrCl<sub>2</sub>F), FC-11B2 (CBr<sub>2</sub>ClF), FC12B2 (CF<sub>2</sub>Br<sub>2</sub>), FC21 (CHCl<sub>2</sub>F), FC21B1 (CHBrClF), FC-21B2 (CHBr<sub>2</sub>F), FC-31B1 (CH<sub>2</sub>BrF), FC113A (CCl<sub>3</sub>CF<sub>3</sub>), FC-122 (CClF<sub>2</sub>CHCl<sub>2</sub>), FC-123 (CF<sub>3</sub>CHCl<sub>2</sub>), FC-132 (CHClFCHClF), FC-133 (CHClFCHF<sub>2</sub>), FC-141 (CH<sub>2</sub>ClCHClF), FC-141B (CCl<sub>2</sub>FCH<sub>3</sub>), FC-142 (CHF<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl), FC-151 (CH<sub>2</sub>FCH<sub>2</sub>Cl), FC-162 (CH<sub>2</sub>FCH<sub>2</sub>F), FC-1112 (CClF-CClF), FC-1121 (CHCl-CFCl) und FC-1131 (CHCl=CHF) trotz möglicher damit verbundener Umweltbedenken alle mit der vorliegenden Lehre kompatibel. Jede dieser Verbindungen kann somit allein oder in Kombination mit anderen Verbindungen (d. h. weniger flüchtigen Fluorkohlenstoffen) verwendet werden, um die stabilisierten respiratorischen Dispersionen der vorliegenden Erfindung, die auf den Pulverzusammensetzungen der vorliegenden Erfindung beruhen, herzustellen.

**[0133]** Zusammen mit den vorstehend erwähnten Ausführungsformen können die stabilisierten Dispersionen auch in Verbindung mit Verneblern verwendet werden, um ein in Aerosolform vorliegendes Medikament bereitzustellen, das an die Atemwege der Lunge eines Patienten, der es benötigt, verabreicht werden kann. Vernebler sind in dem Fachgebiet allgemein bekannt und können ohne übermäßiges Experimentieren leicht zur Verabreichung der beanspruchten Dispersionen verwendet werden. Durch die Atmung aktivierte Vernebler sowie diejenigen, die andere Arten von Verbesserungen, die entwickelt wurden oder werden, umfassen, sind ebenfalls mit den stabilisierten Dispersionen und den Pulverzusammensetzungen der vorliegenden Erfindung kompatibel.

**[0134]** Vernebler funktionieren, indem sie Aerosole bilden, das heißt eine Massenflüssigkeit in kleine Tröpfchen umwandeln, die in einem einatembaren Gas suspendiert sind. Hier umfasst das in Aerosolform vernebelte Medikament, das verabreicht werden soll (bevorzugt an die Atemwege der Lunge), kleine Tröpfchen des Suspensionsmediums, das mit den perforierten Mikrostrukturen, die einen biologischen Wirkstoff umfassen, verbunden ist. Die stabilisierten Dispersionen werden typischerweise in ein Flüssigkeitsreservoir gegeben, das betriebsbereit mit einem Vernebler verbunden ist. Die speziellen Volumina der bereitgestellten Zubereitung, die Vorrichtungen zum Füllen des Reservoirs etc. hängen größtenteils von der Wahl des einzelnen Verneblers ab und liegen allgemein innerhalb des Gebiets eines Fachmanns. Die vorliegende Erfindung ist natürlich mit Einzeldosisverneblern und Mehrfachdosisverneblern gänzlich kompatibel.

**[0135]** Zubereitungen für traditionelle Vernebler des Standes der Technik umfassen typischerweise wässrige Lösungen des ausgewählten Arzneimittels. Für derartige Zubereitungen für Vernebler des Standes der Technik ist schon lange anerkannt, dass eine Schädigung der eingebrachten therapeutischen Verbindung die Wirksamkeit stark verringern kann. Bei herkömmlichen, wässrigen Zubereitungen für Mehrfachdosisvernebler ist zum Beispiel eine bakterielle Verunreinigung ein konstantes Problem. Ferner kann das löslich gemachte Medikament ausfallen oder sich mit der Zeit zersetzen, was das Verabreichungsprofil nachteilig beeinflusst. Dies trifft besonders für größere, instabilere Biopolymere, wie Enzyme oder andere Arten von Proteinen, zu. Die Fällung des eingebrachten biologischen Wirkstoffes kann zu einem Teilchenwachstum führen, das eine wesentliche Verringerung des Eindringen in die Lunge und eine entsprechende Abnahme der Bioverfügbarkeit zur Folge hat. Derartige Dosierungsmißverhältnisse verringern deutlich die Wirksamkeit jeder Behandlung.

**[0136]** Die vorliegende Erfindung überwindet diese und andere Schwierigkeiten, indem sie Verfahren zur Herstellung von Pulvern zur Herstellung von stabilisierten Dispersionen mit einem Suspensionsmedium bereitstellt, das bevorzugt eine fluorierte Verbindung (d. h. eine Fluorchemikalie, Fluorkohlenstoff oder Perfluorkohlenstoff) umfasst. Besonders bevorzugte Anwendungen der vorliegenden Erfindung umfassen Fluorchemikalien, die bei Raumtemperatur flüssig sind. Wie vorstehend gezeigt, stellt die Verwendung von derartigen Verbindungen, ob als kontinuierliche Phase oder als Suspensionsmedium, mehrere Vorteile gegenüber Zubereitungen zur Inhalation von Flüssigkeiten des Standes der Technik bereit. In dieser Hinsicht ist es allgemein anerkannt, dass viele Fluorchemikalien nachgewiesenermaßen sicher und biokompatibel in der Lunge sind. Im Gegensatz zu wässrigen Lösungen beeinflussen Fluorchemikalien ferner den Gasaustausch nach der Verabreichung über die Lunge nicht negativ. Im Gegenteil können sie tatsächlich den Gasaustausch verbessern und aufgrund ihrer einzigartigen Benetzungseigenschaften können sie einen in Aerosolform vorliegenden Strom von Teilchen tiefer in die Lunge transportieren, wodurch die systemische Verabreichung des gewünschten Arzneistoffes verbessert wird. Ferner verzögert die verhältnismäßig nicht-reaktive Art von Fluorchemikalien jegliche Zersetzung eines eingebrachten biologischen Wirkstoffes. Schließlich sind viele Fluorchemikalien auch bakteriostatisch, wodurch die Möglichkeit für ein mikrobielles Wachstum in kompatiblen Verneblervorrichtungen verringert wird.

**[0137]** Auf jeden Fall erfordert ein mittels Vernebler durchgeführtes Überführen in Aerosolform typischerweise eine Energiezufuhr, um die vergrößerte Oberfläche der Tröpfchen zu erzeugen, und in einigen Fällen, um den Transport des zerstäubten oder in Aerosolform vorliegenden Medikaments bereitzustellen. Eine übliche Art des Überführens in Aerosolform besteht darin, einen Ausstoß eines Flüssigkeitsstroms aus einer Düse zu erzwingen, wodurch Tröpfchen gebildet werden. Was die Verabreichung in vernebelter Form anbelangt, wird in der Regel zusätzliche Energie angewendet, um Tröpfchen bereitzustellen, die ausreichend klein sind, um tief in die Lunge transportiert zu werden. Somit wird zusätzliche Energie benötigt, wie sie durch einen Hochgeschwindigkeitsgasstrom oder einen piezoelektrischen Kristall bereitgestellt wird. Zwei weit verbreitete Arten von Verneblern, Strahlvernebler und Ultraschallvernebler, stützen sich auf die vorstehend erwähnten Verfahren der Anwendung von zusätzlicher Energie auf die Flüssigkeit während der Zerstäubung.

**[0138]** Bezogen auf die Verabreichung von biologischen Wirkstoffen über die Lunge an den systemischen Kreislauf durch Vernebelung, konzentrierte sich die jüngste Forschung auf die Verwendung von tragbaren Handultraschallverneblern, die auch als abgemessene Lösungen bezeichnet werden. Diese Vorrichtungen, die im

Allgemeinen als Einzelbolusvernebler bekannt sind, Überführen einen einzelnen Bolus einer Arzneimittelverabreichung in einer wässrigen Lösung mit einer Teilchengröße, die eine Verabreichung an die tiefere Lunge in einem oder zwei Atemzügen bewirkt, in Aerosolform. Diese Vorrichtungen fallen in drei allgemeine Kategorien. Die erste Kategorie umfasst reine piezoelektrische Einzelbolusvernebler, wie die von Mütterlein et al. (J. Aerosol Med. 1988; 1:231) beschriebenen. In einer anderen Kategorie kann der erwünschte Aerosolnebel durch Einzelbolusvernebler mit Mikrokanalextrusion, wie die in dem U.S.-Pat. Nr. 3,812,854 beschriebenen, erzeugt werden. Schließlich umfasst eine dritte Kategorie Vorrichtungen, die von Robertson et al. (WO 92/11050) beispielhaft angegeben wurden, die Einzelbolusvernebler mit cyclischer Druckbeaufschlagung beschreiben. Die meisten Vorrichtungen werden manuell betätigt, es existieren jedoch einige Vorrichtungen, die durch die Atmung betätigt werden. Durch die Atmung betätigte Vorrichtungen funktionieren, indem sie ein Aerosol freisetzen, wenn die Vorrichtung das Einatmen des Patienten durch einen Schaltkreis wahrnimmt. Durch die Atmung betätigte Vernebler können auch in Reihe auf den Ventilationskreislauf eines Beatmungsgerätes gesetzt werden, um ein Aerosol in den Luftstrom freizusetzen, der die Einatmungsgase für einen Patienten umfasst.

**[0139]** Ohne Rücksicht darauf, welche Art von Vernebler verwendet wird, ist ein Vorteil der vorliegenden Erfindung, dass biokompatible, nicht-wässrige Verbindungen als Suspensionsmedien verwendet werden können. Bevorzugt können sie nach der Anwendung von Energie Aerosole bilden. Im Allgemeinen sollte das ausgewählte Suspensionsmedium biokompatibel (d. h. verhältnismäßig nicht-toxisch) und bezüglich der suspendierten perforierten Mikrostrukturen, welche den biologischen Wirkstoff umfassen, nicht-reaktiv sein. Bevorzugte Anwendungen umfassen Suspensionsmedien, die aus Fluorchemikalien, Fluorkohlenstoffen (einschließlich der mit anderen Halogenatomen substituierten), Perfluorkohlenstoffen, Fluorkohlenstoff/Kohlenwasserstoff-Zweiblockverbindungen, Kohlenwasserstoffen, Alkoholen, Ethern oder Kombinationen davon ausgewählt sind. Es ist erkennbar, dass das Suspensionsmedium ein Gemisch aus verschiedenen Verbindungen umfassen kann, die ausgewählt wurden, um spezielle Eigenschaften zu verleihen. Es ist ebenfalls erkennbar, dass die perforierten Mikrostrukturen bevorzugt in dem Suspensionsmedium unlöslich sind, wodurch stabilisierte Medikamententeilchen bereitgestellt werden, und ein ausgewählter biologischer Wirkstoff wirksam vor einer Zersetzung geschützt wird, wie sie während einer längeren Lagerung in wässriger Lösung vorkommen könnte. Das ausgewählte Suspensionsmedium ist bevorzugt bakteriostatisch. Die Suspensionsformulierung schützt auch den biologischen Wirkstoff vor der Zersetzung während des Vernebelungsverfahrens.

**[0140]** Wie vorstehend gezeigt, können die Suspensionsmedien eine beliebige von mehreren verschiedenen Verbindungen, einschließlich Kohlenwasserstoffen, Fluorkohlenstoffen oder Kohlenwasserstoff/Fluorkohlenstoff-Zweiblockverbindungen, umfassen. Im Allgemeinen können die beabsichtigten Kohlenwasserstoffe oder hochfluorierten oder perfluorierten Verbindungen lineare, verzweigte oder cyclische, gesättigte oder ungesättigte Verbindungen sein. Es ist ebenfalls beabsichtigt, dass herkömmliche Strukturderivate dieser Fluorchemikalien und Kohlenwasserstoffe ebenso innerhalb des Umfangs der vorliegenden Erfindung liegen. Ausgewählte Anwendungen, welche diese vollständig oder teilweise fluorierten Verbindungen umfassen, können ein oder mehrere Heteroatome und/oder Brom- oder Chloratome enthalten. Diese Fluorchemikalien umfassen bevorzugt 2 bis 16 Kohlenstoffatome und schließen lineare, cyclische oder polycyclische Perfluoralkane, Bis(perfluoralkyl)alkene, Perfluorether, Perfluoramine, Perfluoralkylbromide und Perfluoralkylchloride, wie Dichloroctan, ein, sind jedoch nicht darauf beschränkt. Zur Verwendung in dem Suspensionsmedium besonders bevorzugte fluorierte Verbindungen können Perfluoroctylbromid  $C_8F_{17}Br$  (PFOB oder Perflubron), Dichlorfluoroctan  $C_8F_{16}Cl_2$  und das Fluorwasserstoffalkan Perfluoroctylethan  $C_8F_{17}C_2H_5$  (PFDE) umfassen. Was die anderen Anwendungen anbelangt, ist die Verwendung von Perfluorhexan oder Perfluorpentan als Suspensionsmedium besonders bevorzugt.

**[0141]** Im Allgemeinen schließen beispielhafte Fluorchemikalien, die zur Verwendung mit den Pulvern der vorliegenden Erfindung beabsichtigt sind, allgemein halogenierte Fluorchemikalien (d. h.  $C_nF_{2n+1}X$  oder  $XC_nF_{2n}X$ , wobei  $n = 2-10$  und  $X = Br, Cl$  oder  $I$ ) und im besonderen 1-Brom-F-butan ( $n-C_4F_9Br$ ), 1-Brom-F-hexan ( $n-C_6F_{13}Br$ ), 1-Brom-F-heptan ( $n-C_7F_{15}Br$ ), 1,4-Dibrom-F-butan und 1,6-Dibrom-F-hexan ein. Andere verwendbare bromierte Fluorchemikalien sind in dem U.S.-Patent Nr. 3,975,512 von Long offenbart und sind hier durch Bezugnahme aufgenommen. Spezielle Fluorchemikalien mit Chloridsubstituenten, wie Perfluoroctylchlorid ( $n-C_8F_{17}Cl$ ), 1,8-Dichlor-F-octan ( $n-ClC_8F_{16}Cl$ ), 1,6-Dichlor-F-hexan ( $n-ClC_6F_{12}Cl$ ) und 1,4-Dichlor-F-butan ( $n-ClC_4F_8Cl$ ), sind ebenfalls bevorzugt.

**[0142]** Fluorkohlenstoffe, Fluorkohlenstoff-Kohlenwasserstoff-Verbindungen und halogenierte Fluorchemikalien, die andere Verknüpfungsgruppen enthalten, wie Ester, Thioether und Amine, sind ebenfalls zur Verwendung als Suspensionmedien in der vorliegenden Erfindung geeignet. Verbindungen der allgemeinen Formel  $C_nF_{2n+1}OC_mF_{2m+1}$  oder  $C_nF_{2n+1}CH=CHC_mF_{2m+1}$  (wie zum Beispiel  $C_4F_9CH=CHC_4F_9$  (F-44E),  $i-C_3F_9CH=CHC_6F_{13}$  (F-i36E) und  $C_6F_{13}CH=CHC_6F_{13}$  (F-66E)), wobei  $n$  und  $m$  gleich oder verschieden und ganze Zah-

len von etwa 2 bis etwa 12 sind, sind beispielsweise mit der vorliegenden Lehre kompatibel. Verwendbare fluorchemische Kohlenwasserstoff-Zweiblock- und -Dreiblockverbindungen schließen die mit den allgemeinen Formeln  $C_nF_{2n+1}-C_mH_{2m+1}$  und  $C_nF_{2n+1}-C_mH_{2m+1}$ , wobei  $n = 2-12$  und  $m = 2-16$ , oder  $C_nH_{2n+1}-C_nF_{2n}-C_mH_{2m+1}$ , wobei  $p = 1-12$ ,  $m = 1-12$  und  $n = 2-12$ , ein. Bevorzugte Verbindungen dieser Art schließen  $C_8F_{17}C_2H_5$ ,  $C_6F_{13}C_{10}H_{21}$ ,  $C_8F_{17}C_8H_{17}$ ,  $C_6F_{13}CH=CHC_6H_{13}$  und  $C_8F_{17}CH=CHC_{10}H_{21}$  ein. Substituierte Ether oder Polyether (d. h.  $XC_nF_{2n}OC_mF_{2m}X$  oder  $XCFOC_nF_{2n}OCF_2X$ , wobei  $n$  und  $m = 1-4$ , und  $X = Br, Cl$  oder  $I$ ) und fluorchemische Kohlenwasserstoffether-Zweiblock- oder -Dreiblockverbindungen (d. h.  $C_nF_{2n+1}-O-C_mH_{2m+1}$ , wobei  $n = 2-10$  und  $m = 2-16$ , oder  $C_nH_{2n+1}-O-C_nF_{2n}-O-C_mH_{2m+1}$ , wobei  $p = 2-12$ ,  $m = 1-12$  und  $n = 2-12$ ) sowie  $C_nF_{2n+1}-O-C_mF_{2m}-O-C_pH_{2p+1}$ , wobei  $n$ ,  $m$  und  $p = 1-12$  sind, können ebenfalls verwendet werden. Ferner können, abhängig von der Anwendung, perfluoralkylierte Ether oder Polyether mit den beanspruchten Dispersionen kompatibel sein.

**[0143]** Polycyclische und cyclische Fluorchemikalien, wie  $C_{10}F_{18}$  (F-Decalin oder Perfluordecalin), Perfluorperhydrophenanthren, Perfluortetramethylcyclohexan (AP-144) und Perfluor-n-butyldecalin, liegen ebenfalls innerhalb des Umfangs der Erfindung. Zusätzliche verwendbare Fluorchemikalien schließen perfluorierte Amine, wie F-Tripropylamin ("FTPA") und F-Tributylamin ("FTBA"), F-4-Methyloctahydrochinolin ("FMOQ"), F-N-Methyldecahydroisochinolin ("FMIQ"), F-N-Methyldecahydrochinolin ("FHQ"), F-N-Cyclohexylpyrrolidin ("FCHP") und F-2-Butyltetrahydrofuran ("FC-75" oder "FC-77"), ein. Noch andere verwendbare fluorierte Verbindungen schließen Perfluorphenanthren, Perfluormethyldecalin, Perfluordimethylethylcyclohexan, Perfluordimethyldecalin, Perfluordiethyldecalin, Perfluormethyladamantan und Perfluordimethyladamantan ein. Andere beabsichtigte Fluorchemikalien mit fluorfreien Substituenten, wie Perfluoroctylhydrid, und ähnliche Verbindungen mit verschiedenen Anzahlen von Kohlenstoffatomen sind ebenfalls verwendbar. Für Fachleute ist es ferner erkennbar, dass andere unterschiedlich modifizierte Fluorchemikalien von der allgemeinen Definition von Fluorchemikalien umfasst werden, wie sie in der vorliegenden Anmeldung verwendet wird und zur Verwendung in der vorliegenden Erfindung geeignet sind. Jede der vorangehenden Verbindungen kann somit allein oder in Kombination mit anderen Verbindungen verwendet werden, um stabilisierte Dispersionen herzustellen.

**[0144]** Spezielle Fluorkohlenstoffe oder Klassen von fluorierten Verbindungen, die als Suspensionsmedien verwendet werden können, schließen Fluorheptan, Fluorcycloheptan Fluormethylcycloheptan, Fluorhexan, Fluorcyclohexan, Fluorpentan, Fluorcyclopentan, Fluormethylcyclopentan, Fluordimethylcyclopentan, Fluormethylcyclobutan, Fluordimethylcyclobutan, Fluortrimethylcyclobutan, Fluorbutan, Fluorcyclobutan, Fluorpropan, Fluorether, Fluorpolyether und Fluortriethylamine ein, sind jedoch nicht darauf beschränkt. Derartige Verbindungen sind im Allgemeinen umweltfreundlich und biologisch nicht-reaktiv.

**[0145]** Während eine beliebige flüssige Verbindung, die nach der Anwendung von Energie ein Aerosol erzeugen kann, in Verbindung mit der vorliegenden Erfindung verwendet werden kann, weist das ausgewählte Suspensionsmedium bevorzugt einen Dampfdruck von weniger als etwa  $506,6 \times 10^3$  Pa (5 Atmosphären) und stärker bevorzugt von weniger als etwa  $202,7 \times 10^3$  Pa (2 Atmosphären) auf. Wenn es nicht anders angegeben ist, werden alle hier dargestellten Dampfdrücke bei  $25^\circ\text{C}$  gemessen. Bevorzugte Verbindungen der Suspensionsmedien weisen Dampfdrücke in der Größenordnung von etwa  $0,66 \times 10^3$  Pa (5 Torr) bis etwa  $101,3 \times 10^3$  Pa (760 Torr) auf, wobei stärker bevorzugte Verbindungen Dampfdrücke in der Größenordnung von etwa  $1,07 \times 10^3$  Pa (8 Torr) bis etwa  $80,0 \times 10^3$  Pa (600 Torr) aufweisen, während noch stärker bevorzugte Verbindungen Dampfdrücke in der Größenordnung von etwa  $1,33 \times 10^3$  Pa (10 Torr) bis etwa  $46,7 \times 10^3$  Pa (350 Torr) aufweisen. Derartige Suspensionsmedien können in Verbindung mit Druckluftverneblern, Ultraschallverneblern oder mit mechanischen Zerstäubern verwendet werden, um eine wirksame Beatmungstherapie bereitzustellen. Ferner können mehrere flüchtige Verbindungen mit Komponenten mit niedrigerem Dampfdruck gemischt werden, um Suspensionsmedien mit bestimmten physikalischen Eigenschaften bereitzustellen, die zur weiteren Verbesserung der Stabilität oder Erhöhung der Bioverfügbarkeit des dispergierten biologischen Wirkstoffes ausgewählt wurden.

**[0146]** Auf Vernebler gerichtete andere Anwendungen der vorliegenden Erfindung umfassen Suspensionsmedien, die bei ausgewählten Temperaturen unter Umgebungsbedingungen (d. h. 1 atm) siedend. Bevorzugte Anwendungen umfassen zum Beispiel Verbindungen der Suspensionsmedien, die über  $0^\circ\text{C}$ , über  $5^\circ\text{C}$ , über  $10^\circ\text{C}$ , über  $15^\circ\text{C}$  oder über  $20^\circ\text{C}$  siedend. In anderen Ausführungsformen kann die Verbindung der Suspensionsmedien bei oder über  $25^\circ\text{C}$  oder bei oder über  $30^\circ\text{C}$  siedend. In noch anderen Ausführungsformen kann die Verbindung der ausgewählten Suspensionsmedien bei oder oberhalb der Temperatur des menschlichen Körpers (d. h.  $37^\circ\text{C}$ ), über  $45^\circ\text{C}$ ,  $55^\circ\text{C}$ ,  $65^\circ\text{C}$ ,  $75^\circ\text{C}$ ,  $85^\circ\text{C}$  oder über  $100^\circ\text{C}$  siedend.

**[0147]** Es ist erkennbar, dass die stabilisierten Dispersionen zusammen mit MDIs und Verneblern in Verbindung mit der Instillation von flüssigen Dosen oder LDI-Verfahren verwendet werden können. Die Instillation

von flüssigen Dosen umfasst die direkte Verabreichung einer stabilisierten Dispersion an die Lunge. In dieser Hinsicht ist besonders die direkte Verabreichung von biologisch wirksamen Verbindungen über die Lunge bei der Behandlung von Krankheiten wirksam, besonders wenn eine schlechte Gefäßzirkulation von erkrankten Teilen einer Lunge die Wirksamkeit der intravenösen Arzneistoffverabreichung verringert. Was die LDI anbelangt, werden die stabilisierten Dispersionen bevorzugt in Verbindung mit teilweiser Beatmung mit einer Flüssigkeit oder vollständiger Beatmung mit einer Flüssigkeit verwendet. Ferner kann die vorliegende Erfindung zusätzlich das Einleiten einer therapeutisch nützlichen Menge eines physiologisch verträglichen Gases (wie Stickstoffoxid oder Sauerstoff) in die pharmazeutische Mikrodispersion vor oder während oder im Anschluss an die Verabreichung umfassen.

**[0148]** Für die LDI können die Dispersionen unter Verwendung eines Kanals zur pulmonalen Verabreichung an die Lunge verabreicht werden. Für Fachleute ist es selbstverständlich, dass der hier verwendete Begriff "Kanal zur pulmonalen Verabreichung" in einem weiten Sinn eine beliebige Vorrichtung oder Einrichtung oder eine Komponente davon umfasst, welche die Instillation oder Verabreichung einer Flüssigkeit in die Lunge erlaubt. In dieser Hinsicht soll ein pulmonaler Verabreichungskanal oder ein Verabreichungskanal eine beliebige Bohrung, Hohlraum, Katheter, Rohr, Kanal, Spritze, Betätigungselement, Mundstück, Endotrachealtubus oder Bronchoskop bedeuten, das die Verabreichung oder Instillation der offenbarten Dispersionen an mindestens einen Teil der Atemwege der Lunge eines Patienten, der sie benötigt, erlaubt. Es ist selbstverständlich, dass der Verabreichungskanal mit einem Beatmungsgerät für Flüssigkeiten oder einem Beatmungsgerät für Gase verbunden sein kann. Bei besonders bevorzugten Anwendungen soll der Verabreichungskanal einen Endotrachealtubus oder ein Bronchoskop umfassen.

**[0149]** Hier muss betont werden, dass die Dispersionen, die auf den durch das Verfahren der vorliegenden Erfindung hergestellten Pulvern beruhen, an beatmete (z. B. diejenigen, die mit einem mechanischen Beatmungsgerät verbunden sind) oder nicht-beatmete Patienten (z. B. diejenigen, die spontan Atmen) verabreicht werden können. Folglich können bei bevorzugten Anwendungen die Verfahren und Systeme unter Verwendung der Pulver der vorliegenden Erfindung die Verwendung oder die Einbeziehung eines mechanischen Beatmungsgerätes umfassen. Ferner können die stabilisierten Dispersionen auch als Spülmittel zur Entfernung von Geweberesten aus der Lunge oder für diagnostische Spülverfahren verwendet werden. Auf jeden Fall ist die Einführung von Flüssigkeiten, besonders Fluorchemikalien, in die Lunge eines Patienten allgemein bekannt und kann durch einen Fachmann, der in Besitz der vorliegenden Beschreibung ist, ohne übermäßiges Experimentieren erfolgen.

**[0150]** Für Fachleute ist es erkennbar, dass Suspensionsmedien, die mit LDI-Verfahren kompatibel sind, denen entsprechen, die vorstehend zur Verwendung in Verbindung mit Verneblern dargestellt wurden. Folglich sollen für die Zwecke der vorliegenden Anmeldung Suspensionsmedien für Dispersionen, die mit einer LDI kompatibel sind, denen entsprechen, die vorstehend in Verbindung mit der Verwendung in Verneblern aufgezählt wurden. Auf jeden Fall ist es erkennbar, dass in besonders bevorzugten LDI-Ausführungsformen das ausgewählte Suspensionsmedium eine Fluorchemikalie, die unter Umgebungsbedingungen flüssig ist, umfassen soll.

**[0151]** Es ist selbstverständlich, dass in Verbindung mit der vorliegenden Erfindung die offenbarten Dispersionen bevorzugt direkt an mindestens einen Teil der Atemwege der Lunge eines Säugers verabreicht werden. Die hier verwendeten Begriffe "direkte Instillation" oder "direkte Verabreichung" sollen die Einführung einer stabilisierten Dispersion in die Lungenhöhle eines Säugers bedeuten. Das heißt, die Dispersion wird als verhältnismäßig freifließende Flüssigkeit, die durch einen Verabreichungskanal und in die Atemwege der Lunge fließt, bevorzugt durch die Luftröhre eines Patienten und in die Lunge verabreicht. In dieser Hinsicht kann der Fluß der Dispersion durch die Schwerkraft unterstützt oder durch einen induzierten Druck, wie durch eine Pumpe oder die Komprimierung eines Spritzenkolbens, aufgebracht werden. Auf jeden Fall kann die Menge der verabreichten Dispersion durch mechanische Vorrichtungen, wie Durchflussmesser, oder durch visuelle Prüfung überwacht werden.

**[0152]** Während die stabilisierten Dispersionen bis zur funktionellen Restkapazität der Lunge eines Patienten verabreicht werden können, ist es selbstverständlich, dass ausgewählte Anwendungen die Verabreichung von viel kleineren Volumina (z. B. in der Größenordnung von einem Milliliter oder weniger) über die Lunge umfassen. Abhängig von der zu behandelnden Krankheit kann zum Beispiel das verabreichte Volumen in der Größenordnung von 1, 3, 5, 10, 20, 50, 100, 200 oder 500 Milliliter liegen. Das Flüssigkeitsvolumen beträgt bevorzugt weniger als 0,25 oder 0,5 Prozent der FRC (functional residual capacity). Für besonders bevorzugte Anwendungen beträgt das Flüssigkeitsvolumen 0,1 Prozent der FRC oder weniger. Was die Verabreichung von verhältnismäßig geringen Volumina an stabilisierten Dispersionen anbelangt, ist es selbstverständlich, das

die Benetzungs- und Ausbreitungseigenschaften der Suspensionsmedien (besonders der Fluorchemikalien) sogar die Verteilung des biologischen Wirkstoffes in der Lunge erleichtern. In anderen Ausführungsformen kann jedoch die Verabreichung der Suspensionen in Volumina von mehr als 0,5, 0,75 oder 0,9 Prozent der FRC bevorzugt sein. Auf jeden Fall stellt die hier offenbarte LDI-Behandlung eine neue Alternative für kritisch kranke Patienten an mechanischen Beatmungsgeräten dar und öffnet die Tür zur Behandlung von weniger kranken Patienten durch bronchoskopische Verabreichung.

**[0153]** Es ist ebenfalls erkennbar, dass in den stabilisierten Dispersionen andere Komponenten eingeschlossen sein können. Es können zum Beispiel osmotische Mittel, Stabilisatoren, Chelatbildner, Puffer, Viskositätsmodulatoren, Salze und Zucker zur Feinabstimmung der stabilisierten Dispersionen auf eine maximale Haltbarkeit und leichte Verabreichung zugegeben werden. Derartige Komponenten können direkt oder verbunden mit oder eingebracht in die perforierten Mikrostrukturen zu dem Suspensionsmedium gegeben werden. Überlegungen, wie die Sterilität, Isotonie und Biokompatibilität, können die Verwendung von herkömmlichen Zusätzen in den offenbarten Zusammensetzungen bestimmen. Die Verwendung von derartigen Mitteln ist für Fachleute selbstverständlich, und die speziellen Mengen, Verhältnisse und Arten der Mittel können ohne übermäßiges Experimentieren empirisch bestimmt werden.

**[0154]** Während die stabilisierten Dispersionen zur Verabreichung von biologischen Wirkstoffen über die Lunge besonders geeignet sind, können sie ferner auch zur lokalisierten oder systemischen Verabreichung von Verbindungen an eine beliebige Stelle des Körpers verwendet werden. Folglich sollte betont werden, dass in bevorzugten Ausführungsformen die Formulierungen unter Verwendung von mehreren verschiedenen Wegen verabreicht werden können, die den Gastrointestinaltrakt, den Respirationstrakt, topisch, intramuskulär, intraperitoneal, nasal, vaginal, rektal, aural, oral oder ocular einschließen, jedoch nicht darauf beschränkt sind. Meistens können die stabilisierten Dispersionen verwendet werden, um Mittel topisch oder durch Verabreichung an eine nicht die Lunge betreffende Körperhöhle zu verabreichen. Bei bevorzugten Anwendungen ist die Körperhöhle aus dem Peritoneum, der Sinushöhle, dem Rektum, der Harnröhre, dem Gastrointestinaltrakt, der Nasenhöhle, der Vagina, dem Gehörgang, der Mundhöhle, der Wangentasche und der Pleura ausgewählt. Unter anderen Indikationen können stabilisierte Dispersionen, die den geeigneten biologischen Wirkstoff (z. B. ein Antibiotikum oder ein entzündungshemmendes Mittel) umfassen, zur Behandlung von Infektionen des Auges, Nebenhöhlenentzündung, Infektionen des Gehörtrakts und sogar Infektionen oder Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts verwendet werden. Was den letzteren anbelangt, können die Dispersionen verwendet werden, um Arzneimittel selektiv an die Auskleidung des Magens zur Behandlung von Infektionen mit *H. pylori* oder anderen mit Geschwüren verbundenen Erkrankungen zu verabreichen.

**[0155]** Was die hier offenbarten Pulver aus perforierten Mikrostrukturen und stabilisierten Dispersionen anbelangt, ist es für Fachleute erkennbar, dass sie vorteilhafterweise in einer sterilen, abgepackten Form oder in Form eines Kits dem Arzt oder einem anderen Fachmann der medizinischen Versorgung bereitgestellt werden. Insbesondere können die Formulierungen als stabile Pulver oder vorgeformte Dispersionen bereitgestellt werden, die zur Verabreichung an den Patienten bereit sind. Umgekehrt können sie als getrennte mischfertige Komponenten bereitgestellt werden. Wenn die Pulver oder Dispersionen in einer gebrauchsfertigen Form bereitgestellt werden, können sie in Behältern oder Reservoirs für eine Einfachverwendung sowie in Behältern oder Reservoirs für eine Mehrfachverwendung abgepackt werden. In jedem Fall kann der Behälter oder das Reservoir mit der ausgewählten Inhalations- oder Verabreichungsvorrichtung verbunden und, wie hier beschrieben, verwendet werden. Wenn die stabilisierten Zubereitungen als einzelne Komponenten (z. B. als pulverisierte Mikrokügelchen und als reines Suspensionsmedium) bereitgestellt werden, können sie darin zu einer beliebigen Zeit vor der Verwendung durch einfache Kombination der Inhalte der Behälter, wie vorgeschrieben, erzeugt werden. Ferner können derartige Kits mehrere mischfertige oder abgepackte Dosierungseinheiten enthalten, so dass der Verwender sie dann, wie benötigt, verabreichen kann.

**[0156]** Es ist ebenfalls beabsichtigt, dass Anwendungen, die fein verteilte Teilchen in nicht-wässrigen Suspensionsmedien erfordern (d. h. fest, flüssig oder gasförmig) innerhalb des Umfangs der vorliegenden Erfindung liegen. Wie hier erklärt, minimiert die Verwendung von perforierten Mikrostrukturen, um eine "Homodispersion" bereitzustellen, die Teilchen-Teilchen-Wechselwirkungen.

**[0157]** Die vorangehende Beschreibung wird durch Bezugnahme auf die folgenden Beispiele besser verstanden. Derartige Beispiele stellen jedoch nur bevorzugte Verfahren zur Durchführung der vorliegenden Erfindung dar und sollen nicht als Einschränkung des Umfangs der Erfindung verstanden werden.



## I. Herstellung von hohlen, porösen Gentamicinsulfatteilchen durch Sprühtrocknen

**[0158]** 40 bis 60 ml der folgenden Lösungen wurden zum Sprühtrocknen hergestellt:  
 50% Gew./Gew. hydriertes Phosphatidylcholin, E-100-3 (Lipoid KG, Ludwigshafen, Deutschland)  
 50% Gew./Gew. Gentamicinsulfat (Amresco, Solon, OH)  
 Perfluorooctylbromid, Perflubron (NMK, Japan)  
 Entionisiertes Wasser

**[0159]** Perforierte Mikrostrukturen, die Gentamicinsulfat umfassen, wurden durch ein Sprühtrocknungsverfahren unter Verwendung eines Minisprühtrockners B-191 (Büchi, Flawil, Schweiz) unter den folgenden Bedingungen hergestellt: Ansaugen: 100%; Eingangstemperatur: 85°C; Ausgangstemperatur: 61°C; Beschickungspumpe: 10%; N<sub>2</sub>-Strom: 2800 l/h. Änderungen der Pulverporosität wurden als Funktion der Treibmittelkonzentration untersucht.

**[0160]** Fluorkohlenstoff-in-Wasser-Emulsionen von Perfluorooctylbromid, die Phosphatidylcholin (PC) und Gentamicinsulfat in einem Gew./Gew.-Verhältnis von 1:1 enthielten, wurden hergestellt, indem nur das PFC/PC-Verhältnis geändert wurde. 1,3 g hydriertes Eiphasphatidylcholin wurden unter Verwendung eines Ultra-Turrax-Mischers (Modell T-25) mit 8000 UpM 2 bis 5 Minuten (T = 60–70°C) in 25 ml entionisiertem Wasser dispergiert. Perflubron wurde in einem Bereich von 0 bis 40 g während des Mischens tropfenweise zugegeben (T = 60–70°C). Nachdem die Zugabe beendet war, wurde die Fluorkohlenstoff-in-Wasser-Emulsion für eine weitere Dauer von nicht weniger als 4 Minuten gemischt. Die so erhaltenen Rohemulsionen wurden dann mit einem Homogenisator von Avestin (Ottawa, Kanada) unter Hochdruck bei 103,4 MPa (15000 psi) in 5 Durchgängen homogenisiert. Gentamicinsulfat wurde in ungefähr 4 bis 5 ml entionisiertem Wasser gelöst und nachfolgend direkt vor dem Sprühtrocknungsverfahren mit der Perflubronemulsion gemischt. Die Gentamicinpulver wurden dann durch Sprühtrocknen unter Anwendung der vorstehend beschriebenen Bedingungen erhalten. Mit allen Perflubronenthaltenden Formulierungen wurde ein rieselfähiges, blassgelbes Pulver erhalten. Die Ausbeute für jede der verschiedenen Formulierungen lag im Bereich von 35% bis 60%.

## II. Morphologie der sprühgetrockneten Gentamicinsulfatpulver

**[0161]** Eine starke Abhängigkeit der Pulvermorphologie, des Porositätsgrades und der Herstellungsausbeute wurde als Funktion des PFC/PC-Verhältnisses durch Rasterelektronenmikroskopie (SEM) beobachtet. Eine Reihe von sechs mikroskopischen Aufnahmen durch SEM, die diese Beobachtungen veranschaulichen und als **Fig. 1A1** bis **Fig. 1F1** gekennzeichnet sind, sind in der linken Spalte von **Fig. 1** gezeigt. Wie aus diesen mikroskopischen Aufnahmen ersichtlich ist, wurde festgestellt, dass die Porosität und Oberflächenrauigkeit stark von der Konzentration des Treibmittels abhängen, wobei sich die Oberflächenrauigkeit und die Zahl und Größe der Poren mit zunehmenden PFC/PC-Verhältnissen erhöhten. Die Formulierung ohne Perfluorooctylbromid erzeugte zum Beispiel Mikrostrukturen, die offensichtlich hochagglomeriert waren und leicht an die Oberfläche des Glasfläschchens hafteten. Entsprechend wurden glatte, kugelförmige Mikroteilchen erhalten, wenn verhältnismäßig wenig Treibmittel (PFC/PC-Verhältnis = 1,1 oder 2,2) verwendet wurde. Da das PFC/PC-Verhältnis erhöht wurde, nahmen die Porosität und die Oberflächenrauigkeit drastisch zu.

**[0162]** Wie in der rechten Spalte von **Fig. 1** gezeigt, wurde die hohle Art der Mikrostrukturen auch durch das Einbringen von zusätzlichem Treibmittel verstärkt. Insbesondere zeigt die Reihe von sechs mikroskopischen Aufnahmen, die als **Fig. 1A2** bis **Fig. 1F2** gekennzeichnet sind, Querschnitte von gebrochenen Mikrostrukturen, was durch Transmissions-Elektronenmikroskopie (TEM) offenbart wurde. Jedes dieser Bilder wurde unter Verwendung derselben Mikrostrukturzubereitung hergestellt, wie sie zur Herstellung der entsprechenden mikroskopischen Aufnahme durch SEM in der linken Spalte verwendet wurde. Sowohl die hohle Art als auch die Wanddicke der so erhaltenen perforierten Mikrostrukturen hingen offensichtlich größtenteils von der Konzentration des ausgewählten Treibmittels ab. Das heißt, die hohle Art der Zubereitung nahm offensichtlich zu, und die Dicke der Teilchenwände nahm offenbar ab, während sich das PFC/PC-Verhältnis erhöhte. Wie aus **Fig. 1A2** bis **Fig. 1C2** ersichtlich ist, wurden im Wesentlichen massive Strukturen aus den Formulierungen erhalten, die wenig oder kein Fluorkohlenstofftreibmittel enthielten. Umgekehrt erwiesen sich die perforierten Mikrostrukturen, die unter Verwendung eines verhältnismäßig hohen PFC/PC-Verhältnisses von ungefähr 45 (in **Fig. 1F2** gezeigt) hergestellt wurden, als äußerst hohl mit einer verhältnismäßig dünnen Wand im Bereich von etwa 43,5 bis 261 nm. Beide Arten von Teilchen sind mit der Verwendung in der vorliegenden Erfindung kompatibel.

### III. Herstellung von sprühgetrockneten Gentamicinsulfatteilchen unter Verwendung von verschiedenen Treibmitteln

**[0163]** 40 ml der folgenden Lösungen wurden zum Sprühtrocknen hergestellt:  
 50% Gew./Gew. hydriertes Phosphatidylcholin, E-100-3 (Lipoid KG, Ludwigshafen, Deutschland)  
 50% Gew./Gew. Gentamicinsulfat (Amresco, Solon, Ohio)  
 Entionisiertes Wasser

#### Treibmittel:

Perfluordecalin, FDC (Air Products, Allenton, PA)  
 Perfluoroctylbromid, Perflubron (Atochem, Paris, Frankreich)  
 Perfluorhexan, PFH (3M, St. Paul, MN) (Vergleichsbeispiel)

**[0164]** 1,1,2-Trichlortrifluorethan, Freon 113 (Baxter, McGaw Park, IL) (Vergleichsbeispiel) Hohle, poröse Mikrokügelchen mit einem hydrophilen Modellarzneistoff, z. B. Gentamicinsulfat, wurden durch Sprühtrocknen hergestellt. Das Treibmittel in diesen Formulierungen bestand aus einem emulgierten, fluorchemischen (FC) Öl. Mit den folgenden FCs wurden Emulsionen hergestellt: PFH, Freon 113, Perflubron und FDC. 1,3 g hydriertes Eiphsphatidylcholin wurden unter Verwendung eines Ultra-Turrax-Mischers (Modell T-25) mit 8000 UpM 2 bis 5 Minuten ( $T = 60-70^{\circ}\text{C}$ ) in 25 ml entionisiertem Wasser dispergiert. 25 g FC wurden während des Mischen tropfenweise zugegeben ( $T = 60-70^{\circ}\text{C}$ ). Nachdem die Zugabe beendet war, wurde die FC-in-Wasser-Emulsion insgesamt nicht weniger als 4 Minuten gemischt. Die so erhaltenen Emulsionen wurden dann unter Verwendung eines Hochdruckhomogenisators von Avestin (Ottawa, Kanada) bei 15000 psi und in 5 Durchgängen weiter verarbeitet. Gentamicinsulfat wurde in ungefähr 4 bis 5 ml entionisiertem Wasser gelöst und nachfolgend mit der FC-Emulsion gemischt. Die Gentamicinpulver wurden durch Sprühtrocknen (Büchi, Minisprühtrockner 191) erhalten. Jede Emulsion wurde mit einer Geschwindigkeit von 2,5 ml/min zugeführt. Die Eingangs- und Ausgangstemperatur des Sprühtrockners betrugen  $85^{\circ}\text{C}$  beziehungsweise  $55^{\circ}\text{C}$ . Die Vernebelungsluft und die Ansaugströme betrugen 2800 l/h beziehungsweise 100%.

**[0165]** Mit allen Formulierungen wurde ein rieselfähiges, blassgelbes Pulver erhalten. Die Ausbeute für die verschiedenen Formulierungen lag im Bereich von 35% bis 60%. Die verschiedenen Gentamicinsulfatpulver wiesen einen durchschnittlichen volumengewichteten Teilchendurchmesser im Bereich von 1,52 bis 4,91  $\mu\text{m}$  auf.

### IV. Wirkung des Treibmittels auf die Morphologie der sprühgetrockneten Gentamicinsulfatpulver

**[0166]** Eine starke Abhängigkeit der Pulvermorphologie, Porosität und Herstellungsausbeute (Menge des im Zyklon aufgefangenen Pulvers) wurde als Funktion des Siedepunkts des Treibmittels beobachtet. In dieser Hinsicht wurden die in Beispiel III hergestellten Pulver unter Verwendung von Rasterelektronenmikroskopie betrachtet. Das Sprühtrocknen einer fluorchemischen (FC) Emulsion mit einem Siedepunkt unter der Ausgangstemperatur von  $55^{\circ}\text{C}$  (z. B. Perfluorhexan [PFH] oder Freon 113) ergab amorph geformte Pulver (zusammengeschrumpft oder luftleer), die wenig oder keine Poren enthielten. Dagegen erzeugten Emulsionen, die mit höher siedenden FCs (z. B. Perflubron, Perfluordecalin oder FDC) formuliert wurden, kugelförmige, poröse Teilchen. Pulver, die mit höher siedenden Treibmitteln hergestellt wurden, wiesen auch Herstellungsausbeuten auf, die ungefähr zweimal größer als bei Pulvern waren, die unter Verwendung von Treibmitteln mit verhältnismäßig niedrigem Siedepunkt hergestellt wurden. Die ausgewählten Treibmittel und ihre Siedepunkte sind in Tabelle II direkt nachstehend gezeigt.

Tabelle II

Treibmittel	(Sdp. $^{\circ}\text{C}$ )
Freon 113*	47,6
PFH*	56
FDC	141
Perflubron	141

\* (Vergleichsbeispiel)

**[0167]** Beispiel IV veranschaulicht, dass die physikalischen Eigenschaften des Treibmittels (d. h. der Siedepunkt) die Fähigkeit zur Bereitstellung von perforierten Mikroteilchen stark beeinflussen. Ein besonderer Vorteil der vorliegenden Erfindung ist die Fähigkeit, die Morphologie der Mikrostruktur und die Porosität durch Modifikation der Bedingungen und der Art des Treibmittels zu ändern.

V. Herstellung von sprühgetrockneten Albuterolsulfatteilchen  
unter Verwendung von verschiedenen Treibmitteln

**[0168]** Ungefähr 185 ml der folgenden Lösungen wurden zum Sprühtrocknen hergestellt:  
49% Gew./Gew. hydriertes Phosphatidylcholin, E-100-3 (Lipoid KG, Ludwigshafen, Deutschland)  
50% Gew./Gew. Albuterolsulfat (Accurate Chemical, Westbug, NY)  
1% Gew./Gew. Poloxamer 188, MF-Qualität (Mount Olive, NJ)  
Entionisiertes Wasser

Treibmittel:

Perfluorodecalin, FDC (Air Products, Allenton, PA)  
Perfluorooctylbromid, Perflubron (Atochem, Paris)  
Perfluorbutylethan F4H2 (F-Tech, Japan) (Bezugsbeispiel)  
Perfluortributylamin FTBA (3M, St. Paul, MN)

**[0169]** Albuterolsulfatpulver wurde durch ein Sprühtrocknungsverfahren unter Verwendung eines Minisprühtrockners B-191 (Büchi, Flawil, Schweiz) unter den folgenden Bedingungen hergestellt:

Ansaugen: 100%  
Eingangstemperatur: 85°C  
Ausgangstemperatur: 61°C  
Beschickungspumpe: 2,5 ml/min  
N<sub>2</sub>-Strom: 47 l/min

**[0170]** Die Beschickungslösung wurde durch Mischen der Lösungen A und B vor dem Sprühtrocknen hergestellt.

**[0171]** Lösung A: 20 g Wasser wurden zum Lösen von 1,0 g Albuterolsulfat und 0,021 g Poloxamer 188 verwendet.

**[0172]** Lösung B stellte eine Emulsion eines Fluorkohlenstoffes in Wasser dar, die durch ein Phospholipid stabilisiert und auf folgende Art und Weise hergestellt wurde. 1,0 g hydriertes Phosphatidylcholin wurde unter Verwendung eines Ultra-Turrax-Mischers (Modell T-25) mit 8000 UpM 2 bis 5 Minuten (T = 60–70°C) in 150 g heißem, entionisiertem Wasser (T = 50 bis 60°C) homogenisiert. 25 g Perflubron (Atochem, Paris, Frankreich) wurden während des Mischens tropfenweise zugegeben. Nachdem die Zugabe beendet war, wurde die Fluorchemikalie-in-Wasser-Emulsion mindestens 4 Minuten gemischt. Die so erhaltene Emulsion wurde dann unter Verwendung eines Hochdruckhomogenisators von Avestin (Ottawa, Kanada) bei 124,1 MPa (18000 psi) und in 5 Durchgängen verarbeitet. Die Lösungen A und B wurden kombiniert und unter den vorstehend beschriebenen Bedingungen in den Sprühtrockner gefüllt. Ein rieselfähiges, weißes Pulver wurde, wie es für diesen Sprühtrockner der Standard ist, in dem Zyklonabscheider gesammelt. Die Albuterolsulfatpulver wiesen durchschnittliche volumengewichtete Teilchendurchmesser im Bereich von 1,28 bis 2,77 µm auf, was mit einem Aerosizer (Amherst Process Instruments, Amherst, MA) bestimmt wurde. Die sprühgetrockneten Albuterolsulfat/Phospholipid-Pulver waren kugelförmig und hochporös, was durch SEM bestimmt wurde.

**[0173]** Beispiel V zeigt ferner die breite Auswahl an Treibmitteln, die zur Bereitstellung von perforierten Mikroteilchen verwendet werden können. Ein besonderer Vorteil der vorliegenden Erfindung ist die Fähigkeit, die Morphologie der Mikrostruktur und die Porosität durch Manipulation der Formulierung und der Sprühtrocknungsbedingungen zu ändern. Ferner zeigt Beispiel V die durch die vorliegende Erfindung erzielte Mannigfaltigkeit der Teilchen, und die Fähigkeit, viele verschiedene Arzneimittel wirksam darin einzubringen.

VI. Herstellung von hohlen, porösen PVA-Teilchen durch  
Sprühtrocknen einer Wasser-in-Öl-Emulsion (Bezugsbeispiel).

**[0174]** 100 ml der folgenden Lösungen wurden zum Sprühtrocknen hergestellt:  
80% Gew./Gew. Bis-(2-ethylhexyl)sulfobernsteinsäurenatriumsalz (Aerosol OT, Kodak, Rochester, NY)

20% Gew./Gew. Polyvinylalkohol, mittleres Molekulargewicht = 30000–70000 (Sigma Chemicals, St. Louis, MO)

Tetrachlorkohlenstoff (Aldrich Chemicals, Milwaukee, WI)

Entionisiertes Wasser

**[0175]** Aerosol OT/Polyvinylalkohol-Teilchen wurden durch ein Sprühtrocknungsverfahren unter Verwendung eines Minisprühtrockners B-191 (Büchi, Flawil, Schweiz) unter den folgenden Bedingungen hergestellt:

Ansaugen: 85%

Eingangstemperatur: 60°C

Ausgangstemperatur: 43°C

Beschickungspumpe: 7,5 ml/min N<sub>2</sub>-Ström: 36 l/min

**[0176]** Lösung A: 20 g Wasser wurden zum Lösen von 500 mg Polyvinylalkohol (PVA) verwendet.

**[0177]** Lösung B stellte eine durch Aerosol OT stabilisierte Emulsion von Tetrachlorkohlenstoff in Wasser dar, die auf folgende Art und Weise hergestellt wurde. 2 g Aerosol OT wurden unter Verwendung eines Ultra-Turrax-Mischers (Modell T-25) mit 8000 UpM 2 bis 5 Minuten (T = 15° bis 20°C) in 80 g Tetrachlorkohlenstoff dispergiert. 20 g eines 2,5%igen Gew./Vol. PVA wurden während des Mischen tropfenweise zugegeben. Nachdem die Zugabe beendet war, wurde die Wasser-in-Öl-Emulsion insgesamt nicht weniger als 4 Minuten (T = 15° bis 20°C) gemischt. Die so erhaltene Emulsion wurde dann unter Verwendung eines Hochdruckhomogenisators von Avestin (Ottawa, Kanada) bei 82,7 MPa (12000 psi) und in 2 Durchgängen verarbeitet. Die Emulsion wurde dann unter den vorstehend beschriebenen Bedingungen in den Sprühtrockner gefüllt. Ein rieselfähiges, weißes Pulver wurde, wie es für diesen Sprühtrockner der Standard ist, in dem Zyklonabscheider gesammelt. Das Pulver aus Aerosol OT/PVA wies einen durchschnittlichen volumengewichteten Teilchendurchmesser von  $5,28 \pm 3,27 \mu\text{m}$  auf, was mit einem Aerosizer (Amherst Process Instruments, Amherst, MA) bestimmt wurde.

**[0178]** Beispiel VI zeigt ferner die verschiedenen Emulsionssysteme (hier umgekehrt Wasser-in-Öl), Formulierungen und Bedingungen, die zur Bereitstellung von perforierten Mikroteilchen verwendet werden können. Ein besonderer Vorteil der vorliegenden Erfindung ist die Fähigkeit, die Formulierungen und/oder Bedingungen zu ändern, um Zusammensetzungen mit einer Mikrostruktur mit ausgewählter Porosität herzustellen. Dieses Prinzip wird in dem folgenden Beispiel weiter veranschaulicht.

#### VII. Herstellung von hohlen, porösen Polycaprolactonteilchen durch Sprühtrocknen einer Wasser-in-Öl-Emulsion (Bezugsbeispiel)

**[0179]** 100 ml der folgenden Lösungen wurden zum Sprühtrocknen hergestellt:

80% Gew./Gew. Sorbitanmonostearat, Span 60 (Aldrich Chemicals, Milwaukee, WI)

20% Gew./Gew. Polycaprolacton, mittleres Molekulargewicht = 65000 (Aldrich Chemicals, Milwaukee, WI)

Tetrachlorkohlenstoff (Aldrich Chemicals, Milwaukee, WI)

Entionisiertes Wasser

**[0180]** Span 60/Polycaprolacton-Teilchen wurden durch ein Sprühtrocknungsverfahren unter Verwendung eines Minisprühtrockners B-191 (Büchi, Flawil, Schweiz) unter den folgenden Bedingungen hergestellt:

Ansaugen: 85%

Eingangstemperatur: 50°C

Ausgangstemperatur: 38°C

Beschickungspumpe: 7,5 ml/min

N<sub>2</sub>-Strom: 36 l/min

**[0181]** Eine Wasser-in-Tetrachlorkohlenstoff-Emulsion wurde auf folgende Art und Weise hergestellt. 2 g Span 60 wurden unter Verwendung eines Ultra-Turrax-Mischers (Modell T-25) mit 8000 UpM 2 bis 5 Minuten (T = 15 bis 20°C) in 80 g Tetrachlorkohlenstoff dispergiert. 20 g entionisiertes Wasser wurden während des Mischens tropfenweise zugegeben. Nachdem die Zugabe beendet war, wurde die Wasser-in-Öl-Emulsion insgesamt nicht weniger als 4 Minuten gemischt (T = 15 bis 20°C). Die so erhaltene Emulsion wurde dann unter Verwendung eines Hochdruckhomogenisators von Avestin (Ottawa, Kanada) bei 82,7 MPa (12000 psi) in 2 Durchgängen weiter verarbeitet. 500 mg Polycaprolacton wurden direkt zu der Emulsion gegeben und gemischt, bis sie völlig gelöst waren. Die Emulsion wurde dann unter den vorstehend beschriebenen Bedingungen in den Sprühtrockner gefüllt. Ein rieselfähiges, weißes Pulver wurde, wie es für diesen Trockner der Standard ist, in dem Zyklonabscheider gesammelt. Das so erhaltene Span 60/Polycaprolacton-Pulver wies einen durchschnittlichen volumengewichteten Teilchendurchmesser von  $3,15 \pm 2,17 \mu\text{m}$  auf. Wieder zeigt das vorliegende

Beispiel die Vielseitigkeit der vorliegenden Erfindung im Hinblick auf das Beschickungsmaterial, das zur Bereitstellung der gewünschten perforierten Mikrostruktur verwendet wurde.

VIII. Herstellung eines hohlen, porösen Pulvers durch  
Sprühtrocknen einer Gas-in-Wasser-Emulsion (Bezugsbeispiel)

**[0182]** Die folgenden Lösungen wurden mit Wasser zur Injektion hergestellt:

Lösung 1:

3,9% Gew./Vol.	m-HES-Hydroxyethylstärke (Ajinomoto, Tokio, Japan)
3,25% Gew./Vol.	Natriumchlorid (Mallinckrodt, St. Louis, MO)
2,83% Gew./Vol.	Natriumphosphat, zweibasig (Mallinckrodt, St. Louis, MO)
0,42% Gew./Vol.	Natriumphosphat, einbasig (Mallinckrodt, St. Louis, MO)

Lösung 2:

0,45% Gew./Vol.	Poloxamer 188 (BASF, Mount Olive, NJ)
1,35% Gew./Vol.	hydriertes Eiphasphatidylcholin, EPC-3 (Lipoid KG, Ludwigshafen, Deutschland)

**[0183]** Die Bestandteile von Lösung 1 wurden unter Verwendung einer Rührplatte in warmem Wasser gelöst. Die oberflächenaktiven Mittel in Lösung 2 wurden unter Verwendung eines Mischers mit hoher Scherkraft in Wasser dispergiert. Die Lösungen wurden nach der Emulgierung kombiniert und vor dem Sprühtrocknen mit Stickstoff gesättigt.

**[0184]** Das so erhaltene trockene, rieselfähige, hohle, kugelförmige Produkt wies einen durchschnittlichen Teilchendurchmesser von  $2,6 \pm 1,5 \mu\text{m}$  auf. Die Teilchen waren kugelförmig und porös, was durch SEM bestimmt wurde.

**[0185]** Dieses Beispiel veranschaulicht den Punkt, dass viele Treibmittel (hier Stickstoff) zur Bereitstellung von Mikrostrukturen, welche die gewünschte Morphologie zeigen, verwendet werden können. Tatsächlich ist einer der Hauptvorteile der vorliegenden Erfindung die Fähigkeit, die Herstellungsbedingungen so zu ändern, dass die biologische Wirksamkeit (d. h. mit Proteinen) erhalten bleibt oder Mikrostrukturen mit einer ausgewählten Porosität hergestellt werden.

IX. Suspensionsstabilität von sprühgetrockneten Gentamicinsulfatpulvern

**[0186]** Die Suspensionsstabilität wurde als die Beständigkeit von Pulvern gegenüber Aufräumen in einem nicht-wässrigen Medium unter Verwendung eines Verfahrens der dynamischen Photosedimentation definiert. Jede Probe wurde in einer Konzentration von 0,8 mg/ml in Perflubron suspendiert. Die Aufräumungsgeschwindigkeiten wurden unter Verwendung eines Photosedimentations-Teilchengrößenanalysators CAPA-700 von Horiba (Irvine, CA) unter den folgenden Bedingungen gemessen:

D (max)	3,00 $\mu\text{m}$
D (min)	0,30 $\mu\text{m}$
D (Div)	0,10 $\mu\text{m}$
Rotorgeschwindigkeit	3000 UpM
X	10 mm

**[0187]** Die suspendierten Teilchen wurden einer Zentrifugalkraft unterworfen, und die Extinktion der Suspension wurde als Funktion der Zeit gemessen. Eine schnelle Abnahme der Extinktion identifiziert eine Suspension mit schlechter Stabilität. Die Extinktionswerte wurden gegen die Zeit aufgetragen, und die Fläche unter der Kurve wurde zwischen 0,1 und 1 min integriert, was als relative Messung der Stabilität genommen wurde. [Fig. 2](#) stellt die Suspensionsstabilität als Funktion des PFC/PC-Verhältnisses oder der Porosität graphisch dar. In

diesem Fall wurde festgestellt, dass sich die Pulverporosität mit zunehmendem PFC/PC erhöht. Eine maximale Suspensionsstabilität wurde mit Formulierungen mit PFC/PC-Verhältnissen zwischen 3 und 15 beobachtet. Größtenteils erscheinen diese Formulierungen für eine Dauer von mehr als 30 Minuten stabil, wobei Verfahren der visuellen Prüfung verwendet wurden. An Punkten über diesem Verhältnis flockten die Suspensionen schnell aus, was eine verringerte Stabilität anzeigte. Ähnliche Ergebnisse wurden unter Verwendung des Verfahrens zur Bestimmung des Verhältnisses der Aufräumungsschicht beobachtet, wobei beobachtet wurde, dass Suspensionen mit PFC/PC-Verhältnissen zwischen 3 und 15 eine verringerte Dicke der Aufräumungsschicht aufwiesen, was eine günstige Suspensionsstabilität anzeigte.

#### X. Herstellung von hohlen, porösen Albuterolsulfateilchen durch Sprühtrocknen

**[0188]** Hohle, poröse Albuterolsulfateilchen wurden durch ein Sprühtrocknungsverfahren mit einem Minisprühtrockner B-191 (Büchi, Flawil, Schweiz) unter den folgenden Sprühbedingungen hergestellt: Ansaugen: 100%; Eingangstemperatur: 85°C; Ausgangstemperatur: 81°C; Beschickungspumpe: 10%; N<sub>2</sub>-Strom: 2800 l/h. Die Beschickungslösung wurde durch Mischen der zwei Lösungen A und B direkt vor dem Sprühtrocknen hergestellt.

**[0189]** Lösung A: 20 g Wasser wurden zum Lösen von 1 g Albuterolsulfat (Accurate Chemical, Westburg, NY) und 0,021 g Poloxamer 188, NF-Qualität (BASF, Mount Olive, NJ) verwendet.

**[0190]** Lösung B: Eine durch Phospholipid stabilisierte Fluorkohlenstoff-in-Wasser-Emulsion wurde auf folgende Art und Weise hergestellt. 1 g des Phospholipids EPC-100-3 (Lipoid KG, Ludwigshafen, Deutschland) wurde unter Verwendung eines Ultra-Turrax-Mischers (Modell T-25) mit 8000 UpM 2 bis 5 Minuten (T = 60–70°C) in 150 g heißem, entionisiertem Wasser (T = 50 bis 60°C) homogenisiert, wobei 25 g Perfluorooctylbromid (Atochem, Paris, Frankreich) während des Mischers tropfenweise zugegeben wurden. Nach der Zugabe des Fluorkohlenstoffes wurde die Emulsion für eine Dauer von nicht weniger als 4 Minuten gemischt. Die so erhaltene Rohemulsion wurde dann in 5 Durchgängen durch einen Hochdruckhomogenisator (Avestin, Ottawa, Kanada) bei 124,1 MPa (18000 psi) geleitet.

**[0191]** Die Lösungen A und B wurden kombiniert und unter den vorstehend beschriebenen Bedingungen in den Sprühtrockner gefüllt. Ein rieselfähiges, weißes Pulver wurde in dem Zyklonabscheider gesammelt. Die hohlen, porösen Albuterolsulfateilchen wiesen einen durchschnittlichen volumengewichteten aerodynamischen Durchmesser von  $1,18 \pm 1,42 \mu\text{m}$  auf, was durch ein Flugzeitanalysenverfahren (Aerosizer, Amherst Process Instruments, Amherst, MA) bestimmt wurde. Eine Analyse durch Rasterelektronenmikroskopie (SEM) zeigte, dass die Pulver kugelförmig und hochporös waren. Die Klopfdichte des Pulvers wurde mit weniger als  $0,1 \text{ g/cm}^3$  bestimmt.

**[0192]** Dieses vorstehende Beispiel dient zur Veranschaulichung der innewohnenden Variabilität der vorliegenden Erfindung als Plattform zur Arzneistoffverabreichung, die ein beliebiges von mehreren Arzneimitteln wirksam einbringen kann. Das Prinzip wird im nächsten Beispiel weiter veranschaulicht.

#### XI. Herstellung von hohlen, porösen BDP-Teilchen durch Sprühtrocknen

**[0193]** Perforierte Mikrostrukturen, die Teilchen von Beclomethasondipropionat (BOP) umfassen, wurden durch ein Sprühtrocknungsverfahren mit einem Minisprühtrockner B-191 (Büchi, Flawil, Schweiz) unter den folgenden Sprühbedingungen hergestellt: Ansaugen: 100%; Eingangstemperatur: 85°C; Ausgangstemperatur: 61°C; Beschickungspumpe: 10%; N<sub>2</sub>-Strom: 2800 l/h. Das Beschickungsmaterial wurde durch Mischen von 0,11 g Lactose mit einer Fluorkohlenstoff-in-Wasser-Emulsion direkt vor dem Sprühtrocknen hergestellt. Die Emulsion wurde durch das nachstehend beschriebene Verfahren hergestellt.

**[0194]** 74 mg BDP (Sigma, Chemical Co., St. Louis, MO), 0,5 g EPC-100-3 (Lipoid KG, Ludwigshafen, Deutschland), 15 mg Natriumoleat (Sigma) und 7 mg Poloxamer 188 (BASF, Mount Olive, NJ) wurden in 2 ml heißem Methanol gelöst. Das Methanol wurde dann abgezogen, wobei ein dünner Film des Phospholipid/Steroid-Gemisches erhalten wurde. Das Phospholipid/Steroid-Gemisch wurde dann unter Verwendung eines Ultra-Turrax-Mischers (Modell T-25) mit 8000 UpM 2 bis 5 Minuten (T = 60–70°C) in 64 g heißem, entionisiertem Wasser (T = 50 bis 60°C) dispergiert. 8 g Perflubron (Atochem, Paris, Frankreich) wurden während des Mischens tropfenweise zugegeben. Nachdem die Zugabe beendet war, wurde die Emulsion für eine weitere Dauer von nicht weniger als 4 Minuten gemischt. Die so erhaltene Rohemulsion wurde dann in 5 Durchgängen durch einen Hochdruckhomogenisator (Avestin, Ottawa, Kanada) bei 124,1 MPa (18000 psi) geleitet. Diese Emulsion wurde dann verwendet, um das Beschickungsmaterial herzustellen, welches wie vorstehend

beschrieben sprühgetrocknet wurde. Ein rieselfähiges, weißes Pulver wurde in dem Zyklonabscheider gesammelt. Die hohlen, porösen BDP-Teilchen wiesen eine Klopfdichte von weniger als  $0,1 \text{ g/cm}^3$  auf.

## XII. Herstellung von hohlen, porösen Cromolynnatriumteilchen durch Sprühtrocknen

**[0195]** Perforierte Mikrostrukturen, die Cromolynnatrium umfassen, wurden durch ein Sprühtrocknungsverfahren mit einem Minisprühtrockner B-191 (Büchi, Flawil, Schweiz) unter den folgenden Sprühbedingungen hergestellt: Ansaugen: 100%; Eingangstemperatur:  $85^\circ\text{C}$ ; Ausgangstemperatur:  $61^\circ\text{C}$ ; Beschickungspumpe: 10%;  $\text{N}_2$ -Strom: 2800 l/h. Die Beschickungslösung wurde durch Mischen der zwei Lösungen A und B direkt vor dem Sprühtrocknen hergestellt.

**[0196]** Lösung A: 20 g Wasser wurden zum Lösen von 1 g Cromolynnatrium (Sigma Chemical Co, St. Louis, MO) und 0,021 g Poloxamer 188, NF-Qualität (BASF, Mount Olive, NJ) verwendet.

**[0197]** Lösung B: Eine durch Phospholipid stabilisierte Fluorkohlenstoff-in-Wasser-Emulsion wurde auf folgende Art und Weise hergestellt. 1 g des Phospholipids EPC-100-3 (Lipoid KG, Ludwigshafen, Deutschland) wurde unter Verwendung eines Ultra-Turrax-Mischers (Modell T-25) mit 8000 UpM 2 bis 5 Minuten ( $T = 60\text{--}70^\circ\text{C}$ ) in 150 g heißem, entionisiertem Wasser ( $T = 50$  bis  $60^\circ\text{C}$ ) homogenisiert, wobei 27 g Perfluordecalin (Air Products, Allentown, PA) während des Mischens tropfenweise zugegeben wurden. Nach der Zugabe des Fluorkohlenstoffes wurde die Emulsion mindestens 4 Minuten gemischt. Die so erhaltene Rohemulsion wurde dann in 5 Durchgängen durch einen Hochdruckhomogenisator (Avestin, Ottawa, Kanada) bei 124,1 MPa (18000 psi) geleitet.

**[0198]** Die Lösungen A und B wurden kombiniert und unter den vorstehend beschriebenen Bedingungen in den Sprühtrockner gefüllt. Ein rieselfähiges, blassgelbes Pulver wurde in dem Zyklonabscheider gesammelt. Die hohlen, porösen Cromolynnatriumteilchen wiesen einen durchschnittlichen volumengewichteten aerodynamischen Durchmesser von  $1,23 \pm 1,31 \text{ }\mu\text{m}$  auf, was durch ein Flugzeitanalyseverfahren (Aerosizer, Amherst Process Instruments, Amherst, MA) bestimmt wurde. Eine Analyse durch Rasterelektronenmikroskopie (SEM) zeigte, dass die Pulver, wie in [Fig. 3](#) gezeigt, sowohl hohl als auch porös waren. Die Klopfdichte des Pulvers wurde mit weniger als  $0,1 \text{ g/cm}^3$  bestimmt.

## XIII. Herstellung von hohlen, porösen Teilchen von DNase I durch Sprühtrocknen

**[0199]** Hohle, poröse Teilchen von DNase I wurden durch ein Sprühtrocknungsverfahren mit einem Minisprühtrockner B-191 (Büchi, Flawil, Schweiz) unter den folgenden Bedingungen hergestellt: Ansaugen: 100%; Eingangstemperatur:  $80^\circ\text{C}$ ; Ausgangstemperatur:  $61^\circ\text{C}$ ; Beschickungspumpe: 10%;  $\text{N}_2$ -Strom: 2800 l/h. Die Beschickung wurde durch Mischen der zwei Lösungen A und B direkt vor dem Sprühtrocknen hergestellt.

**[0200]** Lösung A: 20 g Wasser wurden zum Lösen von 0,5 g DNase I aus menschlichem Pankreas (Calbiochem, San Diego, CA) und 0,021 g Poloxamer 188, NF-Qualität (BASF, Mount Olive, NJ) verwendet.

**[0201]** Lösung B: Eine durch Phospholipid stabilisierte Fluorkohlenstoff-in-Wasser-Emulsion wurde auf folgende Art und Weise hergestellt. 0,52 g des Phospholipids EPC-100-3 (Lipoid KG, Ludwigshafen, Deutschland) wurden unter Verwendung eines Ultra-Turrax-Mischers (Modell T-25) mit 8000 UpM 2 bis 5 Minuten ( $T = 60\text{--}70^\circ\text{C}$ ) in 87 g heißem, entionisiertem Wasser ( $T = 50$  bis  $60^\circ\text{C}$ ) homogenisiert. 13 g Perflubron (Atochem, Paris, Frankreich) wurden während des Mischens tropfenweise zugegeben. Nach der Zugabe des Fluorkohlenstoffes wurde die Emulsion mindestens 4 Minuten gemischt. Die so erhaltene Rohemulsion wurde dann in 5 Durchgängen durch einen Hochdruckhomogenisator (Avestin, Ottawa, Kanada) bei 124,1 MPa (18000 psi) geleitet.

**[0202]** Die Lösungen A und B wurden kombiniert und unter den vorstehend beschriebenen Bedingungen in den Sprühtrockner gefüllt. Ein rieselfähiges, blassgelbes Pulver wurde in dem Zyklonabscheider gesammelt. Die hohlen, porösen Teilchen der DNase I wiesen einen durchschnittlichen volumengewichteten aerodynamischen Durchmesser von  $1,29 \pm 1,40 \text{ }\mu\text{m}$  auf, was durch ein Flugzeitanalyseverfahren (Aerosizer, Amherst Process Instruments, Amherst, MA) bestimmt wurde. Eine Analyse durch Rasterelektronenmikroskopie (SEM) zeigte, dass die Pulver sowohl hohl als auch porös waren. Die Klopfdichte des Pulvers wurde mit weniger als  $0,1 \text{ g/cm}^3$  bestimmt.

**[0203]** Das vorstehende Beispiel veranschaulicht ferner die außergewöhnliche Kompatibilität der vorliegenden Erfindung mit verschiedenen biologischen Wirkstoffen. Das heißt, die Zubereitungen der vorliegenden Er-

findung können so formuliert werden, dass sie zusätzlich zu verhältnismäßig kleinen, robusten Verbindungen, wie Steroiden, größere, zerbrechliche Moleküle, wie Proteine und genetisches Material, wirksam einbauen.

#### XIV. Herstellung von perforierten polymeren Tintenteilchen durch Sprühtrocknen (Bezugsbeispiel)

**[0204]** In dem folgenden hypothetischen Beispiel werden unter Verwendung der folgenden Formulierung gemäß der vorliegenden Lehre fein verteilte, poröse, kugelförmige Harzteilchen hergestellt, die einen farbgebenden Stoff, wie ein Pigment, einen Farbstoff etc., enthalten können:

Formulierung		
Butadien	7,5 g	Co-Monomer
Styrol	2,5 g	Co-Monomer
Wasser	18,0 g	Träger
Fettsäureseife	0,5 g	Emulgator
n-Dodecylmercaptan	0,050 g	Modifikator
Kaliumpersulfat	0,030 g	Initiator
Ruß	0,50 g	Pigment

**[0205]** Man läßt die Reaktion 8 Stunden bei 50°C ablaufen. Die Reaktion wird dann durch Sprühtrocknen der Emulsion unter Verwendung einer Hochdruckflüssigkeitschromatographie-(HPLC)-Pumpe beendet. Die Emulsion wird durch ein Edelstahlrohr mit 200 × 0,030 Inch i. D. in einen tragbaren Sprühtrockner mit Zerstäuber von Niro (Niro Atomize, Kopenhagen, Dänemark), der mit einer Zweiflüssigkeitsdüse (0,01" i. D.) ausgestattet ist, gepumpt, wobei die folgenden Einstellungen verwendet werden:

Strömungsgeschwindigkeit der heißen Luft	39,5 CFM
Temperatur der Eingangsluft	180°C
Temperatur der Ausgangsluft	80°C
Stickstoffstrom im Zerstäuber	45 l/min, 1800 psi
Beschickungsgeschwindigkeit der Flüssigkeit	33 ml/mm

**[0206]** Es ist erkennbar, dass nicht umgesetzte Monomere als Treibmittel dienen, welche die perforierte Mikrostruktur erzeugen. Die beschriebene Formulierung und die beschriebenen Bedingungen ergeben rieselfähige, poröse, polymere Teilchen im Bereich von 0,1–100 µm, die in Tintenformulierungen verwendet werden können. Gemäß der vorliegenden Lehre weisen die Mikroteilchen den Vorteil auf, dass sie das Pigment direkt in die Polymermatrix einbringen. Das Verfahren ermöglicht durch Modifikation der Komponenten und der Sprühtrocknungsbedingungen die Herstellung von verschiedenen Teilchengrößen, wobei der Teilchendurchmesser des Pigments größtenteils durch den Durchmesser der Copolymerharzteilchen vorgegeben ist.

#### Test mit einem Impaktor von Andersen zur Beurteilung der MDI- und DPI-Leistung

**[0207]** Die MDIs und DPIs wurden unter Verwendung von allgemein anerkannten pharmazeutischen Verfahren untersucht. Das verwendete Verfahren entsprach dem Verfahren der United States Pharmacopöe (USP) (Pharmacopeial Previews (1996) 22: 3065–3098), das hier durch Bezugnahme aufgenommen ist. Nach 5 verworfenen Stößen wurden 20 Stöße aus dem Test-MDI in einen Andersen-Impaktor durchgeführt. Die Zahl der Stöße, die zur Beurteilung der DPI-Formulierungen verwendet wurden, war durch die Arzneistoffkonzentration vorgegeben und lag im Bereich von 10 bis 20 Betätigungen.

**[0208]** Extraktionsverfahren. Die Extraktion von allen Platten, dem Einlasskanal und dem Betätigungselement wurden in geschlossenen Fläschchen mit 10 ml eines geeigneten Lösungsmittels durchgeführt. Das Filter wurde eingesetzt, jedoch nicht untersucht, weil das Polyacrylbindemittel die Analyse störte. Die Massenbilanz und die Trends der Teilchengrößenverteilung zeigten, dass die Ablagerung auf dem Filter vernachlässigbar klein war. Methanol wurde zur Extraktion von Beclomethasondipropionat verwendet. Entionisiertes Wasser wurde für Albuterolsulfat und Cromolynnatrium verwendet. Für Albuterol-MDIs wurden 0,5 ml 1 M Natriumhydroxid zu dem Plattenextrakt gegeben, welches zur Umwandlung des Albuterols in die Phenolatform verwendet wurde.



**[0209]** Verfahren zur quantitativen Bestimmung. Alle Arzneistoffe wurden durch Absorptionsspektroskopie (Spektrophotometer DU640 von Beckman), bezogen auf eine externe Standardkurve, mit dem Extraktionslösungsmittel als Leerwert quantitativ bestimmt. Beclomethasondipropionat wurde durch Messung der Extinktion der Plattenextrakte bei 238 nm quantitativ bestimmt. Albuterol-MDIs wurden durch Messung der Extinktion der Extrakte bei 243 nm quantitativ bestimmt, während Cromolynnatrium unter Verwendung des Absorptionspeaks bei 326 nm quantitativ bestimmt wurde.

**[0210]** Berechnungsverfahren. Für jeden MDI wurde die Masse des Arzneistoffes im Ansatzrohr (Komponente 3), Betätigungselement (-2), Einlasskanal (-1) und auf den Platten (0-7), wie vorstehend beschrieben, quantitativ bestimmt. Für den DPI wurden die Stufen -3 und -2 nicht quantitativ bestimmt, da diese Vorrichtung nur ein Prototyp war. Das Hauptinteresse galt der Beurteilung der aerodynamischen Eigenschaften des Pulvers, welches diese Vorrichtung verlässt. Die Dosis an feinen Teilchen und der Anteil an feinen Teilchen wurden gemäß dem vorstehend erwähnten USP-Verfahren berechnet. Die Ablagerung im Rachen wurde als die Masse des Arzneistoffes definiert, die im Einlasskanal und auf den Platten 0 und 1 gefunden wurde. Die durchschnittlichen aerodynamischen Massendurchmesser (MMAD) und die geometrischen Standarddurchmesser (GSD) wurden durch Anpassung einer logarithmischen Normalverteilung an die experimentelle kumulative Funktion unter Verwendung einer Anpassungsroutine mit zwei Parameter bewertet. Die Ergebnisse dieser Experimente sind in den nachfolgenden Beispielen dargestellt.

#### XVI. Herstellung von Inhalatoren mit festgelegter Dosierung, die hohle, poröse Teilchen enthalten

**[0211]** Eine vorher abgewogene Menge der hohlen, porösen Teilchen, die in den Beispielen I, X, XI und XII hergestellt wurden, wurde in Aluminiumdosen mit 10 ml gegeben und 3-4 Stunden bei 40°C in einem Vakuumofen unter einem Stickstoffstrom getrocknet. Die Menge des in die Dose gefüllten Pulvers wurde durch die Menge des Arzneistoffes, der für die therapeutische Wirkung erforderlich war, bestimmt. Danach wurde die Dose unter Verwendung eines 50 l Ventils DF31/50act (Valois of America, Greenwich, CT) durch Crimpen verschlossen und durch das Ansatzrohr unter Überdruck mit dem Treibmittel HFA-134a (DuPont, Wilmington, DE) gefüllt. Die Menge des Treibmittels in der Dose wurde durch Wiegen der Dose vor und nach der Füllung bestimmt.

#### XVII. Wirkung der Pulverporosität auf die MDI-Leistung

**[0212]** Um die Wirkung zu untersuchen, welche die Pulverporosität auf die Suspensionsstabilität und den aerodynamischen Durchmesser hat, wurden MDIs wie in Beispiel XVI mit verschiedenen Zubereitungen der perforierten Mikrostrukturen hergestellt, die Gentamicinformulierungen, wie in Beispiel I beschrieben, umfassen. MDIs, die 0,48 Gew.-% sprühgetrocknete Pulver in HFA 134a enthielten, wurden untersucht. Wie in Beispiel I dargestellt, zeigen die sprühgetrockneten Pulver unterschiedliche Porosität. Die Formulierungen wurden in durchsichtige Glasfläschchen gefüllt, um eine visuelle Untersuchung zu ermöglichen.

**[0213]** Eine starke Abhängigkeit der Suspensionsstabilität und des durchschnittlichen volumengewichteten aerodynamischen Durchmessers wurde als Funktion des PFC/PC-Verhältnisses und/oder der Porosität beobachtet. Mit zunehmender Porosität nahm der durchschnittliche volumengewichtete aerodynamische Durchmesser (VMAD) ab, und die Suspensionsstabilität nahm zu. Die Pulver, die massiv und glatt erschienen, was durch SEM- und TEM-Verfahren gezeigt wurde, wiesen die schlechteste Suspensionsstabilität und den größten durchschnittlichen aerodynamischen Durchmesser auf. MDIs, die mit hochporösen und hohlen, perforierten Mikrostrukturen formuliert wurden, wiesen die größte Beständigkeit gegenüber Aufräumen und die kleinsten aerodynamischen Durchmesser auf. Die gemessenen VMAD-Werte für die in Beispiel I hergestellten Trockenpulver sind in Tabelle III direkt nachstehend gezeigt.

Tabelle III

PFC/PC	Pulver VMAD, µm
0	6,1
1,1	5,9
2,2	6,4

4,8	3,9
18,8	2,6
44,7	1,8

## XVIII. Vergleich der Aufrahmungsgeschwindigkeiten in Cromolynnatriumformulierungen

**[0214]** Ein Vergleich der Aufrahmungsgeschwindigkeiten der kommerziellen Intal-Formulierung (Rhone-Poulenc Rorer) und der sprühgetrockneten, hohlen, porösen Teilchen, die in HFA-134a gemäß Beispiel XII (d. h. siehe [Fig. 3](#)) formuliert wurden, ist in den **Fig. 4A** bis **Fig. 4D** gezeigt. In jedem der Bilder, die 0 Sekunden, 30 Sekunden, 60 Sekunden und zwei Stunden nach dem Schütteln aufgenommen wurden, befindet sich die kommerzielle Formulierung links, und die Dispersion mit perforierten Mikrostrukturen, die gemäß der vorliegenden Erfindung hergestellt wurde, befindet sich rechts. Während die kommerzielle Intal-Formulierung ein Aufrahmen innerhalb von 30 Sekunden während des Mischens zeigt, wird in den sprühgetrockneten Teilchen nach 2 Stunden nahezu kein Aufrahmen bemerkt. Ferner trat nach 4 Stunden ein geringes Aufrahmen in der Formulierung mit den perforierten Mikrostrukturen auf (nicht gezeigt). Dieses Beispiel veranschaulicht deutlich das Gleichgewicht in der Dichte, das erzielt werden kann, wenn die hohlen, porösen Teilchen mit dem Suspensionsmedium gefüllt sind (d. h. bei der Bildung einer Homodispersion).

## XIX. Ergebnisse des Kaskadenimpaktors von Andersen hinsichtlich Cromolynnatrium-MDI-Formulierungen

**[0215]** Die Ergebnisse der Kaskadenimpaktortests für ein im Handel erhältliches Produkt (Intal, Rhone-Poulenc Rorer) und ein entsprechendes sprühgetrocknetes, hohles, poröses Pulver in HFA-134a, das gemäß den Beispielen XII und XVI hergestellt wurde, sind in Tabelle IV nachstehend gezeigt. Die Tests wurden unter Verwendung der in Beispiel XV dargestellten Vorschrift durchgeführt.

Tabelle IV

Cromolynnatrium-MDIs				
	MMAD (GSD)	Ablagerung im Rachen, µg	Anteil an feinen Teilchen, %	Dosis an feinen Teilchen, g
Intal, CFC (n = 4) (Rhone Poulenc), Dosis 800 µg	4,7 ± 0,5 (1,9 ± 0,06)	629	24,3 ± 2,1	202 ± 27
sprühgetrocknetes, hohles, poröses Pulver, HFA (Alliance) (n = 3), Dosis 300 µg	3,4 ± 0,2 (2,0 ± 0,3)	97	67,3 ± 5,5	200 ± 11

**[0216]** Es wurde festgestellt, dass der mit perforierten Mikrostrukturen formulierte MDI, verglichen mit Intal, eine bessere Aerosolleistung aufwies. Bei einer vergleichbaren Dosis an feinen Teilchen besaßen die sprühgetrockneten Cromolynformulierungen einen wesentlich höheren Anteil an feinen Teilchen (~67%) und eine deutlich verringerte Ablagerung im Rachen (6-fach), zusammen mit einem kleineren MMAD-Wert. Es ist wichtig, anzumerken, dass die wirksame Verabreichung, die durch die vorliegende Erfindung bereitgestellt wurde, eine Dosis an feinen Teilchen ermöglichte, die ungefähr dieselbe wie die der kommerziellen Formulierung des Standes der Technik war, obwohl die Menge der verabreichten perforierten Mikrostrukturen (300 µg) ungefähr ein Drittel der verabreichten Intal-Dosis (800 µg) betrug.

## XX. Vergleich der Ergebnisse des Kaskadenimpaktors von Andersen hinsichtlich aus DPIs und MDIs verabreichten Albuterolsulfatmikrokügelchen

**[0217]** Die aerodynamischen in vitro Eigenschaften von hohlen, porösen Albuterolsulfatmikrokügelchen, wie sie in Beispiel X hergestellt wurden, wurden unter Verwendung eines Kaskadenimpaktors Mark II von Andersen (Andersen Sampler, Atlanta, GA) und eines Aerosizers von Amherst (Amherst Instruments, Amherst, MA) charakterisiert.

**[0218]** DPI-Untersuchung. Ungefähr 300 µg der sprühgetrockneten Mikrokügelchen wurden in eine Markeninhalationsvorrichtung gefüllt. Die Aktivierung und nachfolgende Erzeugung einer Wolke des Trockenpulvers wurden durch die Auslösung von 50 µl druckbeaufschlagtem HFA 134a durch ein langes Ansaugrohr erzielt. Das druckbeaufschlagte HFA 134a zwang Luft durch das Ansaugrohr in Richtung der Probenkammer und

brachte nachfolgend eine Wolke des Trockenpulvers in Aerosolform in die Luft. Die Trockenpulverwolke wurde dann mittels des Luftstroms, der durch die Untersuchungsvorrichtung gesaugt wurde, in den Kaskadenimpaktor eingeführt. Zur Analyse der Teilchengröße wurde eine einzige Betätigung in die Probenkammer des Aerosizers freigesetzt. Zehn Betätigungen wurden aus der Vorrichtung in den Impaktor freigesetzt. Ein Abstand von 30 Sekunden wurde zwischen jeder Betätigung verwendet. Die Ergebnisse wurden, wie in Beispiel XV beschrieben, quantitativ bestimmt.

**[0219]** MDI-Untersuchung. Eine MDI-Zubereitung von Albuterolsulfatmikrokügelchen wurde wie in Beispiel XVI hergestellt. Zur Analyse der Teilchengröße wurde eine einzige Betätigung in die Probenkammer des Aerosizers freigesetzt. Zwanzig Betätigungen wurden aus der Vorrichtung in den Impaktor freigesetzt. Ein Abstand von 30 Sekunden wurde zwischen jeder Betätigung verwendet. Die Ergebnisse wurden wieder, wie in Beispiel XV beschrieben, quantitativ bestimmt.

**[0220]** Die Ergebnisse, welche die Analyse der Teilchengröße des reinen Albuterolsulfatpulvers und des entweder aus einem DPI oder MDI freigesetzten Albuterolsulfatpulvers vergleichen, sind in Tabelle V nachstehend gezeigt. Das aus dem DPI verabreichte Albuterolsulfatpulver war nicht von dem reinen Pulver zu unterscheiden, was zeigt, dass während der Betätigung eine geringe oder keine Aggregation stattfand. Andererseits wurde unter Verwendung eines MDI eine gewisse Aggregation beobachtet, was durch den größeren aerodynamischen Durchmesser der aus der Vorrichtung verabreichten Teilchen gezeigt wurde.

Tabelle V

Probe	durchschnittliche Größe (µm)	% unter 5,4 µm	95% unter (µm)
reines Pulver	1,2	100	2,0
MDI	2,4	96,0	5,1
DPI	1,1	100	1,8

**[0221]** Ähnliche Ergebnisse wurden beobachtet, wenn die zwei Dosierungsformen unter Verwendung eines Kaskadenimpaktors von Andersen verglichen wurden ([Fig. 5](#)). Das sprühgetrocknete Albuterolsulfatpulver, das aus dem DPI verabreicht wurde, wies, verglichen mit dem MDI, eine erhöhte Ablagerung in der tieferen Lunge und eine minimierte Ablagerung im Rachen auf. Die MDI-Formulierung wies einen Anteil an feinen Teilchen (FPF) von 79% und eine Dosis an feinen Teilchen (FPD) von 77 µg/Betätigung auf, während der DPI einen FPF von 87% und eine FPD von 100 µg/Betätigung aufwies.

**[0222]** [Fig. 5](#) und das vorstehende Beispiel veranschaulichen die ausgezeichneten Riesel- und aerodynamischen Eigenschaften der hier beschriebenen sprühgetrockneten Pulver, die aus einem DPI verabreicht wurden. Tatsächlich ist einer der Hauptvorteile der vorliegenden Erfindung die Fähigkeit zur Herstellung von kleinen, aerodynamisch leichten Teilchen, die leicht in Aerosolform übergehen und ausgezeichnete Inhalationseigenschaften aufweisen. Diese Pulver weisen einzigartige Eigenschaften auf, die es ihnen ermöglichen, wirksam und effizient entweder aus einem MDI oder DPI verabreicht zu werden. Dieses Prinzip wird in dem nächsten Beispiel weiter veranschaulicht.

#### XXI. Vergleich der Ergebnisse des Kaskadenimpaktors von Andersen hinsichtlich aus DPIs und MDIs verabreichten Beclomethasondipropionatmikrokügelchen

**[0223]** Die aerodynamischen in vitro Eigenschaften von hohlen, porösen Mikrokügelchen aus Beclomethasondipropionat (BDP), wie sie in Beispiel XI hergestellt wurden, wurden unter Verwendung eines Kaskadenimpaktors Mark II von Andersen (Andersen Sampler, Atlanta, GA) und eines Aerosizers von Amherst (Amherst Instruments, Amherst, MA) charakterisiert.

**[0224]** DPI-Untersuchung. Ungefähr 300 µg der sprühgetrockneten Mikrokügelchen wurden in eine gesetzlich geschützte Inhalationsvorrichtung gefüllt. Die Aktivierung und nachfolgende Erzeugung einer Wolke des Trockenpulvers wurden durch die Auslösung von 50 µl druckbeaufschlagtem HFA 134a durch ein langes Ansaugrohr erzielt. Das druckbeaufschlagte HFA 134a zwang Luft durch das Ansaugrohr in Richtung der Probenkammer und brachte nachfolgend eine Wolke des Trockenpulvers in Aerosolform in die Luft. Die Trockenpulverwolke wurde dann mittels des Luftstroms, der durch die Untersuchungsvorrichtung gesaugt wurde, in

den Kaskadenimpaktor eingeführt. Zur Analyse der Teilchengröße wurde eine einzige Betätigung in die Probenkammer des Aerosizers freigesetzt. Zehn Betätigungen wurden aus der Vorrichtung in den Impaktor freigesetzt. Ein Abstand von 30 Sekunden wurde zwischen jeder Betätigung verwendet.

**[0225]** MDI-Untersuchung. Eine MDI-Zubereitung von Mikrokügelchen aus Beclomethasondipropionat wurde wie in Beispiel XVI hergestellt. Zur Analyse der Teilchengröße wurde eine einzige Betätigung in die Probenkammer des Aerosizers freigesetzt. Zwanzig Betätigungen wurden aus der Vorrichtung in den Impaktor freigesetzt. Ein Abstand von 30 Sekunden wurde zwischen jeder Betätigung verwendet.

**[0226]** Die Ergebnisse, welche die Analyse der Teilchengröße des reinen BDP-Pulvers und des entweder aus einem DPI oder MDI freigesetzten BDP-Pulvers verglichen, sind in Tabelle VI direkt nachstehend gezeigt.

Tabelle VI

Probe	durchschnittliche Größe (µm)	% unter 5,4 µm	95% unter (µm)
reines Pulver	1,3	100	2,1
MDI	2,2	98,1	4,6
DPI	1,2	99,8	2,2

**[0227]** Wie in Beispiel XX war das aus dem DPI verabreichte BDP-Pulver nicht von dem reinen Pulver zu unterscheiden, was zeigt, dass während der Betätigung eine geringe oder keine Aggregation stattfand. Andererseits wurde unter Verwendung eines MDI eine gewisse Aggregation beobachtet, was durch den größeren aerodynamischen Durchmesser der aus der Vorrichtung verabreichten Teilchen gezeigt wurde.

**[0228]** Das sprühgetrocknete BDP-Pulver, das aus dem DPI verabreicht wurde, wies, verglichen mit dem MDI, eine erhöhte Ablagerung in der tieferen Lunge und eine minimierte Ablagerung im Rachen auf. Die MDI-Formulierung wies einen Anteil an feinen Teilchen (FPF) von 79% und eine Dosis an feinen Teilchen (FPD) von 77 µg/Betätigung auf, während der DPI einen FPF von 87% und eine FPD von 100 µg/Betätigung aufwies.

**[0229]** Dieses vorstehende Beispiel dient zur Veranschaulichung der innewohnenden Variabilität der vorliegenden Erfindung zur Bereitstellung einer Plattform zur Arzneistoffverabreichung, die ein beliebiges von mehreren Arzneimitteln wirksam einbringen kann und wirksam aus verschiedenen Arten von Verabreichungsvorrichtungen (hier MDI und DPI), die gegenwärtig auf dem pharmazeutischen Gebiet verwendet werden, verabreicht. Die ausgezeichneten Riesel- und aerodynamischen Eigenschaften der in den vorangehenden Beispielen gezeigten Trockenpulver werden in dem nächsten Beispiel weiter veranschaulicht.

#### XXII. Vergleich der Ergebnisse des Kaskadenimpaktors von Andersen hinsichtlich Albuterolsulfatmikrokügelchen und Rotacaps von Ventolin aus einer Rotahaler-Vorrichtung

**[0230]** Es wurde das folgende Verfahren angewandt, um die Inhalationseigenschaften der Rotocaps von Ventolin (eine im Handel erhältliche Formulierung) mit hohlen, porösen Albuterolsulfatmikrokügelchen, die gemäß der vorliegenden Erfindung hergestellt wurden, zu vergleichen. Beide Zubereitungen wurden aus einer Rotahaler-Vorrichtung in einen Kaskadenimpaktor Mark II mit 8 Stufen von Andersen, der mit einem Durchfluss von 60 l/min betrieben wurde, freigesetzt. Die Herstellung der Albuterolsulfatmikrokügelchen ist in Beispiel X beschrieben, wobei die Albuterolsulfatmikrokügelchen im Kaskadenimpaktor, wie in Beispiel XV beschrieben, analysiert wurde. Ungefähr 300 µg Albuterolsulfatmikrokügelchen wurden manuell in leere Rotocap-Gelatine kapseln von Ventolin gefüllt. Das in der Packungsbeilage beschriebene Verfahren zum Einfüllen und Auslösen der Arzneistoffkapseln mit einer Rotahaler-Vorrichtung wurde befolgt. Zehn Betätigungen wurden aus der Vorrichtung in den Impaktor freigesetzt. Ein Abstand von 30 Sekunden wurde zwischen jeder Betätigung verwendet.

**[0231]** Die Ergebnisse, welche die Kaskadenimpaktoranalyse der Rotocaps von Ventolin und der hohlen, porösen Albuterolsulfatmikrokügelchen, die aus einer Rotahaler-Vorrichtung freigesetzt wurden, verglichen, sind in Tabelle VII direkt nachstehend gezeigt.

Tabelle VII

Probe	MMAD (GSD)	Anteil an feinen Teilchen, %	Dosis an feinen Teilchen (µg/Dosis)
Rotacaps von Ventolin (n = 2)	7,869 (1,6064)	20	15
Albuterolsulfatmikrokügelchen (n = 3)	4,822 (1,9082)	63	60

**[0232]** Das hohle, poröse Albuterolsulfatpulver, das aus der Rotohaler-Vorrichtung verabreicht wurde, wies, verglichen mit den Rotacaps von Ventolin, einen wesentlich höheren Anteil an feinen Teilchen (3-fach) und einen kleineren MMAD-Wert auf. In dieser Hinsicht wies die im Handel erhältliche Rotocap-Formulierung von Ventolin einen Anteil an feinen Teilchen (FPF) von 20% und eine Dosis an feinen Teilchen (FPD) von 15 µg/Betätigung auf, während die hohlen, porösen Albuterolsulfatmikrokügelchen einen FPF von 83% und eine FPD von 60 µg/Betätigung aufwiesen.

**[0233]** Das vorstehende Beispiel veranschaulicht die ausgezeichneten Riesel- und aerodynamischen Eigenschaften der sprühgetrockneten Pulver, die aus einer Rotohaler-Vorrichtung verabreicht wurden. Ferner zeigt dieses Beispiel, dass die feinen Pulver ohne Trägerteilchen wirksam verabreicht werden können.

XXIII. Vernebelung von porösen Teilchenstrukturen, umfassend Phospholipide und Cromolynnatrium in Perfluorooctylethan, unter Verwendung eines MicroMist-Verneblers

**[0234]** 40 mg der Mikrokügelchen auf Lipidbasis, die 50 Gew.-% Cromolynnatrium enthielten (wie aus Beispiel XII), wurden durch Schütteln in 10 ml Perfluorooctylethan (PFOE) dispergiert, wobei eine Suspension gebildet wurde. Die Suspension wurde unter Verwendung eines Einmalverneblers MicroMist (DeVilbiss) und eines Druckluftkompressors PulmoAide (DeVilbiss) vernebelt, bis die Fluorkohlenstoffflüssigkeit abgegeben oder verdampft war. Wie vorstehend in Beispiel XV beschrieben, wurde ein Kaskadenimpaktor von Andersen zur Messung der so erhaltenen Teilchengrößenverteilung verwendet. Insbesondere wurde durch UV-Absorption bei 326 nm der Cromolynnatriumgehalt gemessen. Der Anteil an feinen Teilchen ist das Verhältnis der in den Stufen 2 bis 7 abgelagerten Teilchen zu denen, die in allen Stufen des Impaktors abgelagert wurden. Die Masse an feinen Teilchen ist das Gewicht des in den Stufen 2 bis 7 abgelagerten Materials. Der Anteil in der tieferen Lunge ist das Verhältnis der in den Stufen 5 bis 7 des Impaktors abgelagerten Teilchen (die mit den Alveolen korrelieren) zu denen, die in allen Stufen abgelagert wurden. Die Masse in der tieferen Lunge ist das Gewicht des in den Stufen 5 bis 7 abgelagerten Materials. Tabelle VIII direkt nachstehend stellt eine Zusammenfassung der Ergebnisse bereit.

Tabelle VIII

Anteil an feinen Teilchen	Masse an feinen Teilchen	Anteil in der tieferen Lunge	Masse in der tieferen Lunge
90%	6 mg	75%	5 mg

XXIV. Vernebelung von porösen Teilchenstrukturen, umfassend Phospholipide und Cromolynnatrium in Perfluorooctylethan, unter Verwendung eines Raindrop-Verneblers

**[0235]** Eine Menge von Mikrokügelchen auf Lipidbasis, die 50% Cromolynnatrium enthielten, wie aus Beispiel XII, mit einem Gewicht von 40 mg wurde durch Schütteln in 10 ml Perfluorooctylethan (PFOE) dispergiert, wobei eine Suspension gebildet wurde. Die Suspension wurde unter Verwendung eines Einmalverneblers Raindrop (Nellcor Puritan Bannett), der mit einem Druckluftkompressor PulmoAide (DeVilbiss) verbunden war, vernebelt, bis die Fluorkohlenstoffflüssigkeit abgegeben oder verdampft war. Ein Kaskadenimpaktor von Andersen wurde zur Messung der so erhaltenen Teilchengrößenverteilung auf die in den Beispielen XV und XXIII beschriebene Art und Weise verwendet. Tabelle IX direkt nachstehend stellt eine Zusammenfassung der Ergebnisse bereit.

Tabelle IX

Anteil an feinen Teilchen	Masse an feinen Teilchen	Anteil in der tieferen Lunge	Masse in der tieferen Lunge
90%	4 mg	80%	3 mg

## XXV. Vernebelung einer wässrigen Cromolynnatriumlösung

**[0236]** Der Inhalt eines Plastikfläschchens, das eine Einheitsdosis einer Inhalationslösung von 20 mg Cromolynnatrium in 2 ml gereinigtem Wasser (Dey Laboratories) enthielt, wurde unter Verwendung eines Einmalverneblers MicroMist (DeVilbiss) und eines Druckluftkompressors PulmoAide (DeVilbiss) vernebelt. Die Cromolynnatriumlösung wurde 30 Minuten vernebelt. Ein Kaskadenimpaktor von Andersen wurde zur Messung der so erhaltenen Größenverteilung der vernebelten Teilchen durch das vorstehend in Beispiel XV beschriebene Verfahren verwendet. Tabelle X direkt nachstehend stellt eine Zusammenfassung der Ergebnisse bereit.

Tabelle X

Anteil an feinen Teilchen	Masse an feinen Teilchen	Anteil in der tieferen Lunge	Masse in der tieferen Lunge
90%	7 mg	60%	5 mg

**[0237]** Was die vorliegenden Ergebnisse anbelangt, ist es selbstverständlich, dass die Formulierungen, die aus Fluorkohlenstoffsuspensionsmedien in den Beispielen XXIII und XXIV vernebelt wurden, einen größeren Prozentgehalt der Ablagerung in tieferer Lunge als die wässrige Lösung bereitstellten. Derartige hohe Ablagerungsraten tief in der Lunge sind besonders wünschenswert, wenn Mittel an den systemischen Kreislauf eines Patienten verabreicht werden.

## Patentansprüche

1. Ein Verfahren zur Herstellung eines Pulvers, das perforierte Mikrostrukturen umfasst, durch Sprühtrocknen, umfassend die Schritte:

Bereitstellen eines flüssigen Ausgangsmaterials, umfassend ein bioaktives Mittel, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Antiallergika, Bronchodilatoren, pulmonaren Lungensurfaktanten, Analgetika, Antibiotika, Antinfektiva, Leukotrienhemmern oder – antagonist, Antihistaminika, antiinflammatorisch wirksamen Substanzen, Antineoplastika, Anticholinergika, Anästhetika, Tuberkulosemitteln, kardiovaskulären Mitteln, Enzymen, Steroiden, genetischem Material, viralen Vektoren, Antisense-Mitteln, Proteinen, Peptiden und Kombinationen davon, ein oberflächenaktives Mittel und 2 bis 50% Vol./Vol. eines Treibmittels, ausgewählt aus fluoridierten Verbindungen mit einem Siedepunkt von höher als 100°C;

Zerstäuben des flüssigen Ausgangsmaterials, um dispergierte Tröpfchen herzustellen; und Trocknen der Tröpfchen, um perforierte Mikrostrukturen herzustellen, welche das bioaktive Mittel und das oberflächenaktive Mittel enthalten und Sammeln der perforierten Mikrostrukturen.

2. Das Verfahren nach Anspruch 1, wobei das oberflächenaktive Mittel ein Phospholipid, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Dilauroylphosphatidylcholin, Dioleoylphosphatidylcholin, Dipalmitoylphosphatidylcholin, Distearoylphosphatidylcholin, Dibehenoylphosphatidylcholin, Diarachidoylphosphatidylcholin und Kombinationen davon, ist.

3. Das Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, wobei das Treibmittel Perfluorooctylbromid umfasst.

4. Das Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei der mittlere aerodynamische Durchmesser der gesammelten perforierten Mikrostrukturen zwischen 0,5 und 5,0 µm liegt.

5. Das Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei die perforierten Mikrostrukturen einen mittleren geometrischen Durchmesser von 1–30 µm aufweisen.

6. Das Verfahren nach Anspruch 5, wobei die perforierten Mikrostrukturen einen mittleren geometrischen Durchmesser von weniger als 5 µm aufweisen.

7. Das Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei die perforierten Mikrostrukturen eine Schüttdichte von weniger als  $0,1 \text{ g/cm}^3$  umfassen.

8. Das Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, wobei die perforierten Mikrostrukturen hohle poröse Mikrokügelchen umfassen.

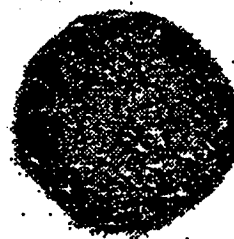
Es folgen 6 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen



1A1

PFC/PC = 0



1A2

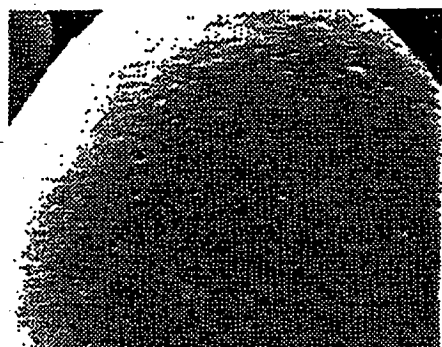


1B1

PFC/PC = 1,1

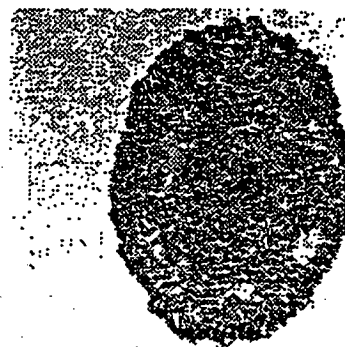


1B2



1C1

PFC/PC = 2,2



1C2

FIG. 1 (BLATT 1 VON 2)



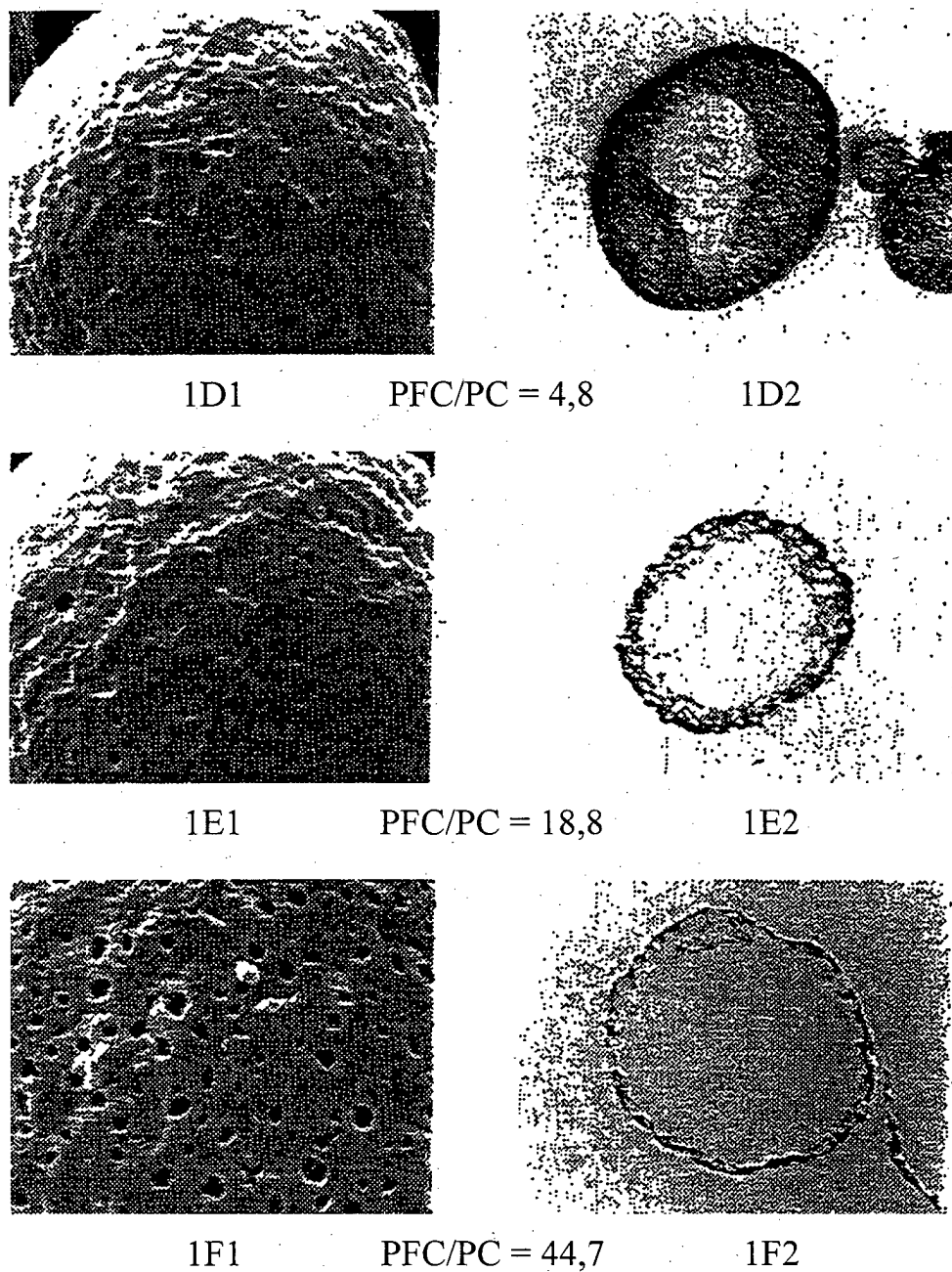


FIG. 1 (BLATT 2 VON 2)

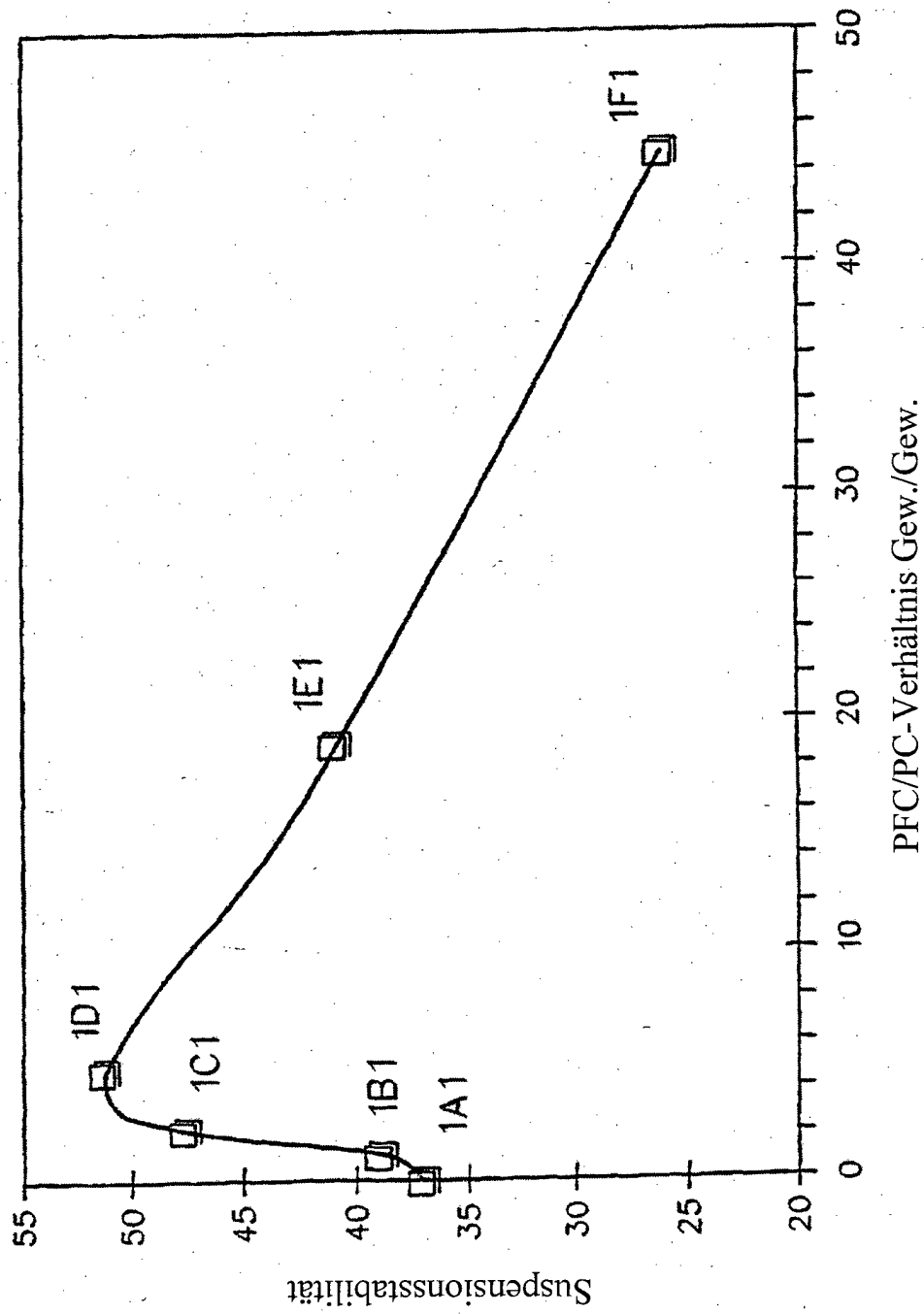


FIG. 2

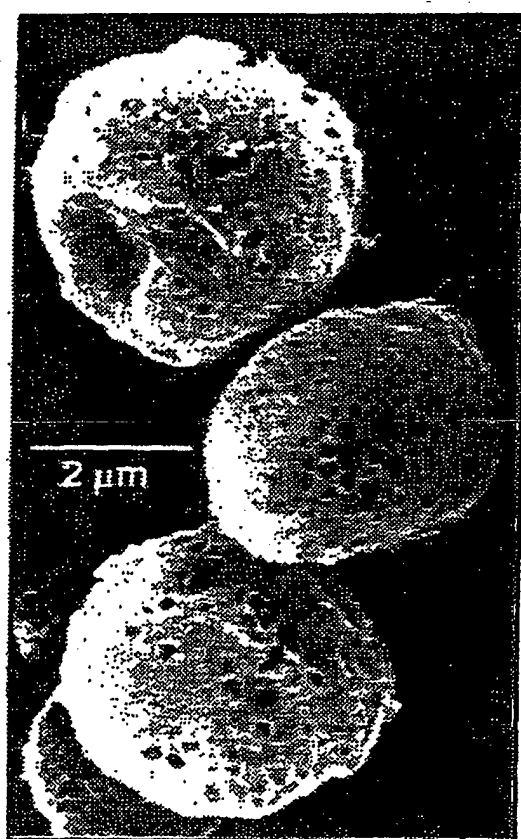


FIG. 3

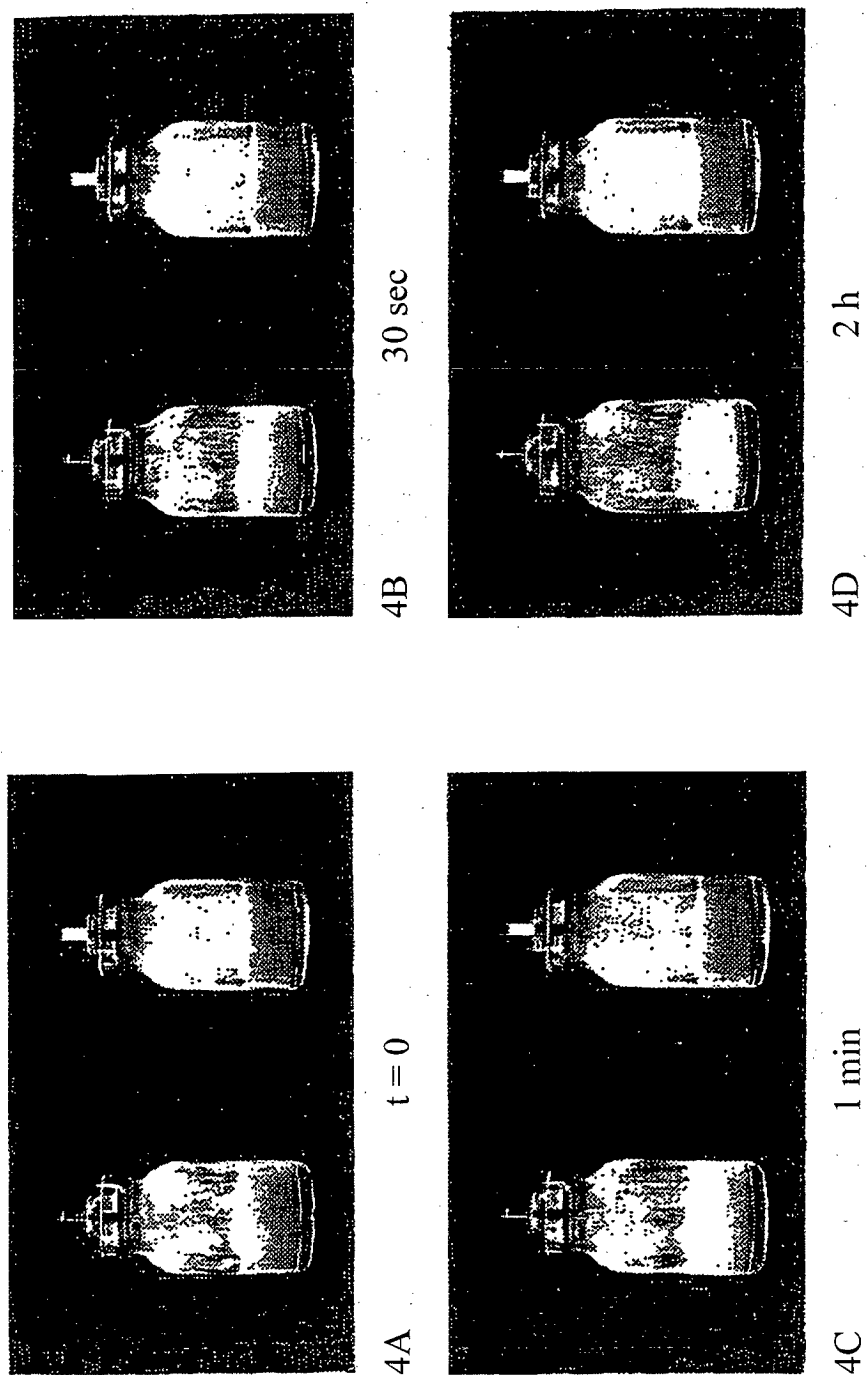


FIG. 4

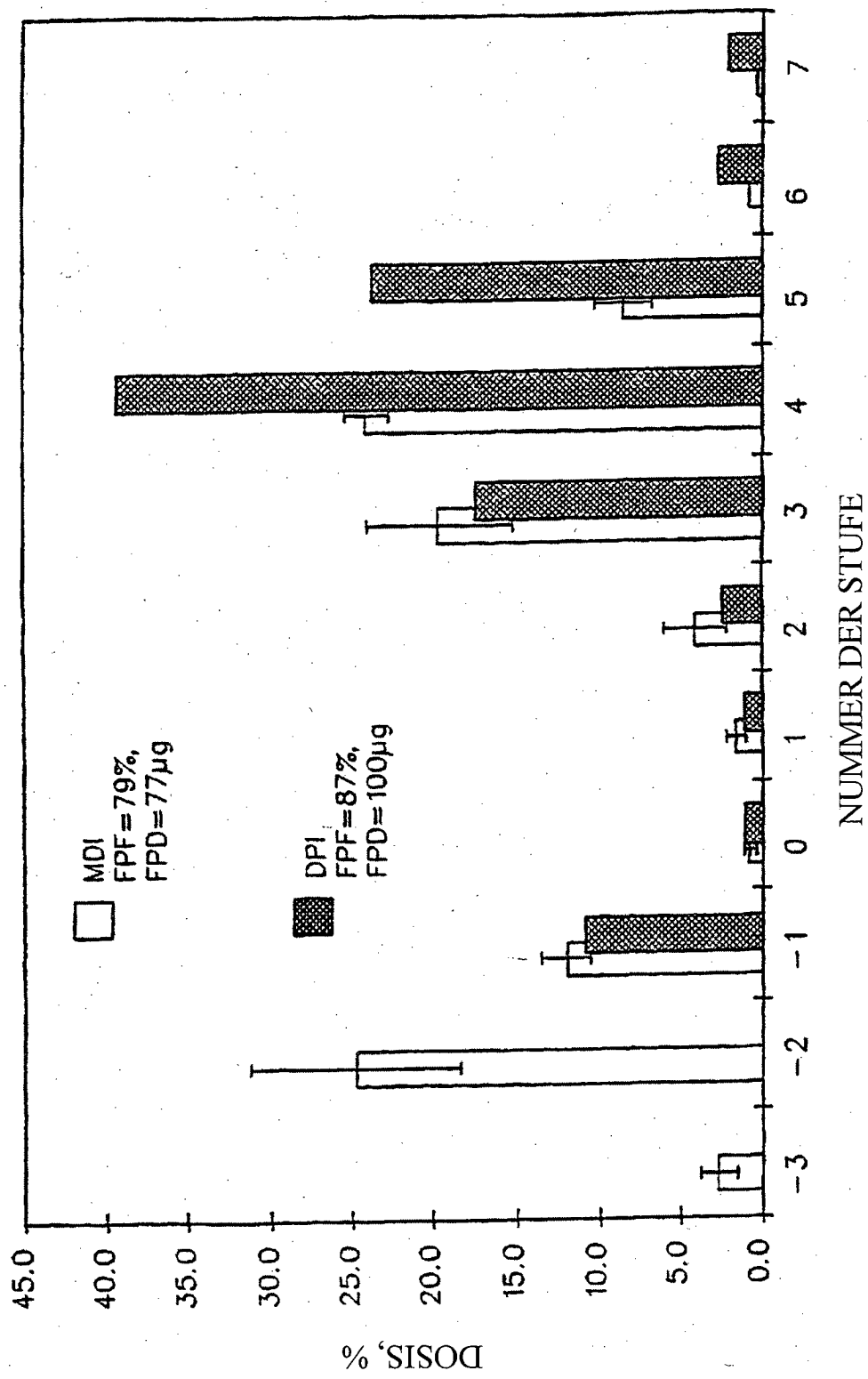


FIG. 5