



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 103 38 403 A1** 2005.03.17

(12)

## Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: **103 38 403.0**

(22) Anmeldetag: **18.08.2003**

(43) Offenlegungstag: **17.03.2005**

(51) Int Cl.7: **A61K 38/05**

(71) Anmelder:

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

(72) Erfinder:

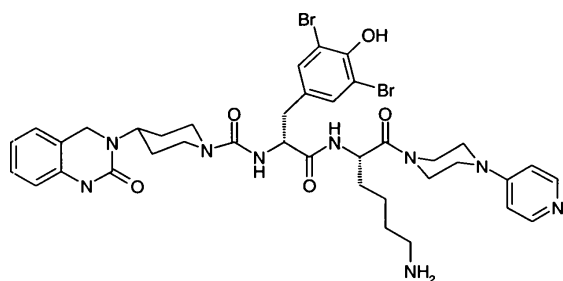
**Trunk, Michael, Dr., 55218 Ingelheim, DE; Weiler,  
Claudius, 55218 Ingelheim, DE; Schmelzer,  
Christel, 55218 Ingelheim, DE**

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

(54) Bezeichnung: **Pulverformulierung, enthaltend den CGRP-Antagonisten**

**1-[N<sup>2</sup>-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin, Verfahren zu dessen Herstellung sowie dessen Verwendung als Inhalativum**

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein Pulverinhalativum zur pulmonalen oder nasalen Inhalation, umfassend den CGRP-Antagonisten 1-[N<sup>2</sup>-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin (A) in Form sphärisch nanostrukturierter Mikropartikel, die unter Normalbedingungen (T < 50°C, relative Feuchte < 75%) in ihrem amorphen Zustand stabil vorliegen, ein Verfahren zur Herstellung dieser Mikropartikel sowie deren Verwendung zur Herstellung des Pulverinhalativums zur Behandlung von Kopfschmerzen, Migräne und Cluster Headache.



(A)

**Beschreibung**

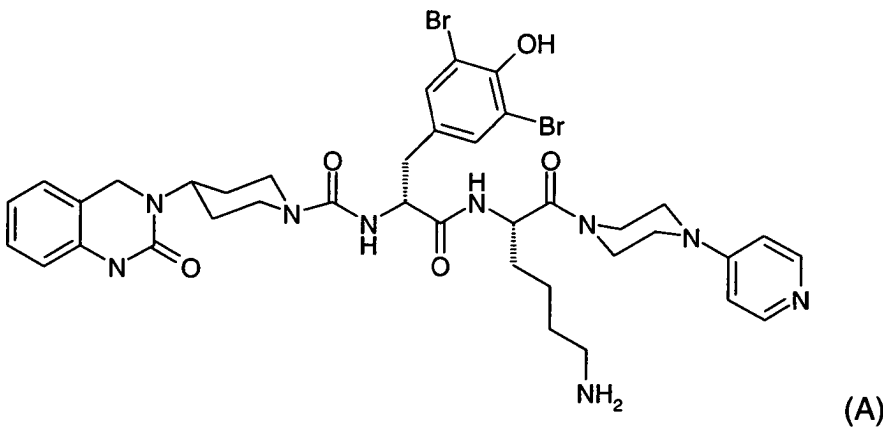
**[0001]** Die Erfindung betrifft ein Pulverinhalativum zur pulmonalen oder nasalen Inhalation, umfassend den CGRP-Antagonisten

1-[N<sup>2</sup>-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]carbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin (A) in Form sphärisch nanostrukturierter Mikropartikel, die unter Normalbedingungen (T < 50°C, relative Feuchte < 75%) in ihrem amorphen Zustand stabil vorliegen, ein Verfahren zur Herstellung dieser Mikropartikel sowie deren Verwendung zur Herstellung des Pulverinhalativums zur Behandlung von Kopfschmerzen, Migräne und Cluster Headache.

**[0002]** Die erfindungsgemäßen sphärisch nanostrukturierten Mikropartikel eignen sich zur Herstellung von Pulverinhalativa, wobei keine weiteren Hilfsstoffe oder Zuschlagsstoffe (Trägermaterialien) benötigt werden, um ein technisch handhabbares Pulver, das sich direkt weiterverarbeiten lässt und das ausgezeichnete Eigenschaften hinsichtlich der Dispergierbarkeit aufweist und bezüglich seiner kohäsiven Eigenschaften ausreichend gut verarbeitbar ist, zu erhalten. Ein weiterer Aspekt der Erfindung sind die mittels des erfindungsgemäßen Verfahrens erhältlichen Pulverinhalativa.

**Hintergrund der Erfindung**

**[0003]** Der CGRP-Antagonist 1-[N<sup>2</sup>-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]carbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin (A) ist aus der internationalen Patentanmeldung PCT/EP97/04862 (veröffentlicht als WO 98/11128) bekannt und weist die folgende Struktur auf:



Stand der Technik

**[0004]** Die Wirkstoffbase (A) stellt einen hochwirksamen CGRP-Antagonisten zur akuten und prophylaktischen Behandlung von Kopfschmerzen, insbesondere Migräne und Cluster Headache dar, dessen Applikation mittels klassischer Darreichungsformen nicht auf oralem Wege möglich ist, da die Substanz nur eine geringe orale Bioverfügbarkeit aufweist.

**[0005]** Zudem liegt die erwartete therapeutische Dosis dieser Verbindung in einem für Inhalativa bislang technisch nicht umsetzbaren Bereich.

**[0006]** Zur Behandlung anfallsartig auftretender Migräneerkrankungen ist es notwendig, dass ein Wirkstoff möglichst schnell systemisch verfügbar ist. Dabei ist zu beachten, dass die Anwendung für den Patienten unkompliziert möglich ist und keine weiteren Bedingungen, welche die Bioverfügbarkeit beeinflussen können (z.B. „Food-Effekt“), für den Patienten zu einer Einschränkung der Anwendbarkeit führen.

**[0007]** Wirkstoffe, die systemisch verfügbar sein sollen, werden üblicherweise mittels oraler Applikation zugänglich gemacht. Sofern dieser Weg aufgrund spezieller Eigenschaften des Wirkstoffes oder besonderer Anforderungen an die Applikation nicht umsetzbar ist oder gewünscht wird, sind im Stand der Technik diverse weitere Möglichkeiten zur systemischen Darreichung von Substanzen bekannt. Seit einiger Zeit wird beispielsweise der inhalative Weg diskutiert, mittels dessen Wirkstoffe neben topischen Anwendungen ebenfalls systemisch verfügbar gemacht werden können. Für Substanzen, die sich aufgrund ihres Zerfallsverhaltens in Lösung als kritisch erweisen oder an sich eine schlechte Löslichkeit aufweisen, bietet sich die Pulverinhalation an. Dabei stellt die absolute Menge des Wirkstoffes, der bei einer Anwendung verabreicht werden muss, eine

besondere Herausforderung an die Formulierung dar. Andererseits erweist sich auch die physikalische Stabilität (z.B. aerodynamische Partikelgröße, Dispergierbarkeit, physikochemische Eigenschaften) des Wirkstoffes als kritische Herausforderung zur Entwicklung und Herstellung eines Pulverinhalativums.

**[0008]** Bei der Applikationsform Pulverinhalativa werden Inhalationspulver, die beispielsweise in geeignete Kapseln (Inhaletten) abgefüllt werden, mittels Pulverinhalatoren in der Lunge ausgebracht. Ebenso sind weitere Systeme, in denen die zu applizierende Pulvermenge vordosiert ist (z.B. Blister), als auch Multidose-Pulversysteme bekannt. Alternativ dazu kann eine inhalative Anwendung auch durch Applikation geeigneter pulverförmiger Inhalationsaerosole, die beispielsweise in HFA134a, HFA227 oder deren Gemisch als Treibgas suspendiert sind, erfolgen.

**[0009]** Bei der Pulverinhalation werden die Mikropartikel eines reinen Wirkstoffs durch die Atemwege auf der Lungenoberfläche, z.B. in den Alveolen, mittels des Inhalationsvorganges appliziert. Diese Partikel sedimentieren auf der Oberfläche und können erst nach dem Lösevorgang durch aktive und passive Transportvorgänge im Körper aufgenommen werden.

**[0010]** Bekannt in der Literatur sind Inhalationssysteme, in denen der Wirkstoff in Form von Feststoffpartikeln entweder als mikronisierte Suspension in einem passenden Lösungsmittelsystem als Träger vorliegt oder in Form eines trockenen Pulvers.

**[0011]** Üblicherweise werden Pulverinhalativa, z.B. in Form von Kapseln zur Inhalation, auf Basis der allgemeinen Lehre, wie sie in DE-A-179 22 07 beschrieben ist, hergestellt. Ein kritischer Faktor bei solchen Mehrstoffsystemen ist eine gleichmäßige Verteilung des Arzneimittels in der Pulvermischung.

**[0012]** Ein weiterer bedeutender Aspekt bei Pulverinhalativa ist, dass bei der inhalativen Applikation des Wirkstoffes nur Teilchen einer bestimmten aerodynamischen Größe in das Zielorgan Lunge gelangen. Die mittlere Teilchengröße dieser lungengängigen Partikel (inhalierbarer Anteil) liegt im Bereich weniger Mikrometer, typischerweise zwischen 0.1 und 10 µm, vorzugsweise unterhalb von 6 µm. Solche Partikel werden üblicherweise durch Mikronisierung (Luftstrahlmahlung) erzeugt.

**[0013]** Daraus ergibt sich oftmals, dass solche Partikel durch diesen mechanischen Schritt hinsichtlich ihrer Kristalleigenschaften komplex zusammengesetzt sein können.

**[0014]** Ebenso bedingt die geometrische Form der Partikel des Ausgangsmaterials die morphologischen Eigenschaften des Mikronisats. Für einen solchen Formulierungsweg stellt sich dabei als wichtig heraus, eine thermodynamisch stabile bzw. die stabilste Form des Wirkstoffes in solchen Pulverzubereitungen zu verwenden. Dies ist üblicherweise eine kristalline Form des Wirkstoffes.

**[0015]** Literaturbekannt ist, dass mittels Sprühtrocknung Partikel im Submikronbereich hergestellt werden können. Üblicherweise werden aus solchen Sprühtrocknungspartikel in Anlehnung an oben zitiertes Verfahren (DE-A-179 22 07) technisch handhabbare Formulierungen hergestellt, die eine ausreichende Dispergierbarkeit bei der medizinischen Anwendung (Inhalation) aufweisen [Y.-F. Maa, P.-A. Ngyuyen, J.D. Andya, N. Dasovich, T.D. Sweeny, S.J. Shire, C.C. Hsu, *Pharmaceutical Research*, 15, No. 5 (1998), 768–775; M.T. Vidgrén, P.A. Vidgrén, T.P. Paronen, *Int. J. Pharmaceutics*, 35 (1987), 139–144; R.W. Niven, F.D. Lott, A.Y. Ip, J.M. Cribbs, *Pharmaceutical Research*, 11, No. 8 (1994), 1101–1109].

**[0016]** Bei diesen voranstehend genannten Formulierungen ist unter anderem eine gleichmäßige Verteilung des Arzneimittels in der Pulvermischung ein kritischer Faktor.

**[0017]** Neben den vorstehend angegebenen Erfordernissen ist jedoch zu berücksichtigen, dass Pulverinhalativa in ihrer allgemeinen Form primär für die topische Anwendung von Krankheiten bekannt sind. Die systemische Gabe eines Wirkstoffes über die Lunge wird zwar vielfältig diskutiert, jedoch ist hierbei hervorzuheben, dass eine Optimierung der tatsächlichen Bioverfügbarkeit eines Wirkstoffes nur ungenügend durch den in der Literatur und in den Pharmakopoen diskutierten „lungengängigen Anteil des Wirkstoffes“ beschrieben wird. Dieser lungengängige Anteil lässt sich beispielsweise mittels des Andersen Kaskadenimpaktors (entsprechend EP Suppl. 2002 oder USP 25) als Anteil der Partikel kleiner 5 µm definieren. Eine differenziertere Betrachtung der Bioverfügbarkeit in Abhängigkeit der Partikelgröße ist für eine systemische Anwendung in Abhängigkeit des Wirkstoffes und seiner Eigenschaften zu diskutieren und eine den Anforderungen des Wirkstoffes genügende Lösung zu suchen.

**[0018]** In einer allgemeinen Form wurde die Abhängigkeit der Partikelgröße des Wirkstoffes, der mittels Pulverapplikation inhalativ verfügbar gemacht wird, unter anderem von Köhler et al. beschrieben [D. Köhler, W. Fleischer, "Theorie und Praxis der Inhalationstherapie", Arcis-Verlag München 2000, Seite 25].

#### Aufgabenstellung

#### Problemstellung

**[0019]** Die komplexe Aufgabe der Erfindung bestand in der Bereitstellung einer optimierten Sprühtrocknungsformulierung des CGRP-Antagonisten 1-[N<sup>2</sup>-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin (A), die dem vorstehend genannten hohen Anforderungsprofil, das an ein Pulverinhalativum zur pulmonalen oder nasalen Inhalation zu richten ist, genügt. Die erfindungsgemäße Sprühtrocknungsformulierung sollte sich im Vergleich zum herkömmlichen mikronisierten Ausgangsmaterial (erhältlich z.B. mittels Luftstrahlmahlung) in ihrer Anwendung als Pulverinhalativum hinsichtlich ihrer pharmakologischen und pharmakokinetischen Eigenschaften als geeignet erweisen. Dabei war erfindungsgemäß die Morphologie der Mikropartikel derart zu optimieren, dass die daraus bestehende Formulierung in bevorzugtem Maße keinen Hilfsstoffanteil aufweist und somit ausschließlich aus Wirkstoff besteht.

**[0020]** Die erfindungsgemäße Formulierung sollte weiterhin zur Behandlung der akuten, bei Migräne sehr plötzlich eintretenden Schmerzzustände einen schnellen Wirkungseintritt zeigen. Das bedeutet, dass eine rasche Aufnahme des Wirkstoffs und ein schneller Anstieg des Plasmaspiegels gewährleistet sein müssen.

#### Detaillierte Beschreibung der Erfindung

**[0021]** Ein schneller Wirkungseintritt zur Behandlung von akuten Schmerzzuständen sowie ein hoher Plasmaspiegel des CGRP-Antagonisten 1-[N<sup>2</sup>-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin (A) und dessen physiologisch verträglichen Salzen innerhalb kürzester Zeit lässt sich am besten über die Lunge als Aufnahmeort realisieren.

**[0022]** Es hat sich herausgestellt, dass bei inhalativer Gabe des Wirkstoffes (A) in Form eines Pulverinhalativums eine Bioverfügbarkeit von etwa 60% bezogen auf den Feinanteil der Formulierung (entspricht FPD „fine particle dose“, bestimmt nach USP 24 Suppl. 2000) erreicht werden kann.

**[0023]** Es hat sich herausgestellt, dass die erfindungsgemäße Sprühtrocknungsformulierung der Wirkstoffbase (A) in besonderer Art und Weise dadurch gekennzeichnet ist, dass mit ihr der Wirkstoff für eine Anwendung in der pulmonalen oder nasalen Inhalation unter Verabreichung einer möglichst geringen Gesamtmenge (metered dose/Nominaldosis) des Wirkstoffes pro Applikation ausreichend systemisch verfügbar gemacht werden kann.

**[0024]** Die Formulierung ist gekennzeichnet durch spezielle physikochemische Eigenschaften der Mikropartikel verknüpft mit einer verabreichten Nominaldosis an Wirkstoff pro Applikation und benötigt keinen Zusatz von Trägermaterialien.

**[0025]** Überraschenderweise hat sich gezeigt, dass für eine systemische Anwendung der Wirkstoffbase (A) nicht der Anteil der Partikel, der eine aerodynamische Größe von weniger als 5 µm aufweist (gemessen mittels Andersen Kaskadenimpktor), ausreicht, sondern für diese Substanz ein erhöhter Feinanteil erforderlich ist, bei dem die Partikel eine aerodynamische Größe von weniger als 2.8 µm aufweisen.

**[0026]** Die vorliegende Erfindung beschreibt geeignete Pulvermikronisate, die den erforderlichen erhöhten Feinanteil aufweisen, ein Herstellverfahren zur Darstellung solcher Partikel sowie beispielhafte Inhalettenformulierungen.

**[0027]** Ein erster Gegenstand der vorliegenden Erfindung umfasst ein Pulverinhalativum, umfassend als Wirkstoff die Wirkstoffbase 1-[N<sup>2</sup>-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin (A) in Form sphärisch nanostrukturierter Mikropartikel, dadurch gekennzeichnet, dass

- (a) die Partikel eine spezifische Oberfläche zwischen 1 m<sup>2</sup>/g und 25 m<sup>2</sup>/g aufweisen
- (b) der Kennwert Q<sub>(5,8)</sub> zwischen 50% und 100% liegt,

(c) der Parameter  $X_{50}$  im Bereich von 1  $\mu\text{m}$  bis 6  $\mu\text{m}$  liegt und

(d) der inhalierbare Feinanteil (Fine Particle Fraction) unterhalb einer Teilchengröße von 5  $\mu\text{m}$  größer als 40%, bevorzugt unterhalb einer Teilchengröße von 2.8  $\mu\text{m}$  größer als 20%, besonders bevorzugt unterhalb einer Teilchengröße von 2.8  $\mu\text{m}$  größer als 25%, ist bezogen auf den Wirkstoffanteil (metered Dose) des Arzneimittels.

**[0028]** Diese Mikropartikel zeichnen sich durch spezielle physikalische und physikochemische Eigenschaften aus, die zu einer verbesserten pharmakologischen/pharmakokinetischen Wirkung in der inhalativen Anwendung der Substanz führen. Die Verfügbarkeit der Substanz -sowohl quantitativ, bezogen auf die verabreichte Wirkstoffmenge, als auch bezogen auf einen möglichst schnell zu erreichenden hohen Plasmaspiegel- wird neben den biochemischen Eigenschaften der Substanz auch durch physikochemische Eigenschaften bedingt. Sofern ein Feststoff – wie im Falle eines Pulverinhalativums – verabreicht wird, sind im speziellen hierbei die Parameter absolute Löslichkeit im Umgebungsmedium als auch Lösungsgeschwindigkeit im Umgebungsmedium als Funktion der lokalen Konzentration des Wirkstoffes und der Zeit sowie Depositionsort des Pulvers in der Lunge (in Abhängigkeit der aerodynamischen Partikelgröße) zu berücksichtigen.

**[0029]** Eine optimale inhalative Darreichung muss daher berücksichtigen, dass die Wirkstoffpartikel fein verteilt die Lungenoberfläche belegen. Ausschlaggebend dafür ist, dass der Wirkstoff so verändert wird, dass die zu inhalierenden Mikropartikel hinsichtlich ihrer Partikel-Partikel-Wechselwirkung sowie ihren Dispersions- bzw. aerodynamischen Eigenschaften Vorteile aufweisen, die bedingen, dass diese einerseits quantitativ in den tieferen Lungenbereich abgelagert werden und andererseits eine möglichst große Lungenoberfläche belegt wird. Daher sind die physikalisch-chemischen Eigenschaften der zu inhalierenden Mikropartikel für Pulverinhalativa von großer Bedeutung.

**[0030]** Die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren dargestellten Partikel weisen eine hohe physikalische Stabilität auf. Insbesondere ermöglichen die Partikeleigenschaften bei der Anwendung als Pulverinhalativum einen hohen Feinanteil bei der Ausbringung, technisch bestimmt z.B. mittels Kaskadenimpaktormessung (Pharm Eur. 2002 "Inhalanda/Preparations for Inhalations" und der USP 25<601> for dry powder inhalers, unter Verwendung eines ANDERSEN 1 ACFM Mark II Kaskadenimpaktor). Typischerweise ist der Anteil der Partikel nach dieser Methode, die kleiner als 5  $\mu\text{m}$  (aerodynamisch) sind, größer als 40%.

**[0031]** Neben diesem Key-Parameter für Inhalativa zeichnet sich das Pulver dadurch aus, dass es sich mit gängigen technischen Verfahren weiterverarbeiten lässt. Gekennzeichnet sind so hergestellte Pulver durch die physikochemischen Parameter Partikelgröße, z.B. gemessen mittels Laserbeugung, sowie spezifische Oberfläche, z.B. gemessen mittels Mehrpunkt B.E.T. Messung. Für den Kennwert  $Q_{(5,8)}$  liegt die Partikelgröße so hergestellter Pulver typischerweise zwischen 50% und 100% sowie für den Parameter  $X_{50}$  im Bereich von 1  $\mu\text{m}$  bis 6  $\mu\text{m}$ . Partikel, die nach obigen Verfahren hergestellt sind, weisen dabei typischerweise Werte für die Spezifische Oberfläche zwischen 1  $\text{m}^2/\text{g}$  und 25  $\text{m}^2/\text{g}$ , idealerweise zwischen 1  $\text{m}^2/\text{g}$  und 20  $\text{m}^2/\text{g}$  und in besonders bevorzugter Weise zwischen 3  $\text{m}^2/\text{g}$  und 10  $\text{m}^2/\text{g}$  auf. Besonders geeignet sind erfindungsgemäße Pulver, die einen Kennwert  $Q_{(2,5)}$  (entspricht der Teilchenmenge, die bezogen auf die Volumenverteilung der Tröpfchen unterhalb von 2.5  $\mu\text{m}$  liegt) aufweisen, der größer als 70 % ist. Geometrisch weisen Partikel, die nach obigen Verfahren hergestellt werden, Partikelformen auf, die je nach Versuchsbedingung zwischen den Extrema "Kugelform", "Kugelform mit Hohlraum, evtl. mit Loch", "Kugelform mit nach innen-geformten Wölbungen", sowie "zusammengefallene Hohlkörper" beschrieben werden können. Rasterelektronen-mikroskopisch ist die Oberfläche solcher Partikel weitestgehend nanostrukturiert.

**[0032]** Erfindungsgemäß wurde gefunden, dass die Wirkstoffbase (A) durch ein Sprühtrocknungsverfahren überraschenderweise morphologisch so verändert werden kann, dass ein derart hergestelltes Pulver ohne weitere Schritte, vor allem ohne die Notwendigkeit des Mischens mit einem gröberen Trägermaterial, direkt in ein Primärpackmittel abgefüllt werden kann und aus diesem heraus mittels eines Pulverinhalationsdevices zur Inhalation ausgebracht werden kann.

**[0033]** Dabei kann das Herstellverfahren so gesteuert werden, dass die Partikel in geeigneter Korngröße vorliegen, üblicherweise im Bereich von 0.1  $\mu\text{m}$  bis 10  $\mu\text{m}$  und diese Partikel solche Oberflächeneigenschaften besitzen, dass sie leicht verwirbelbar/dispersierbar sind.

**[0034]** Es wurde ferner gefunden, dass die Partikelmorphologie einschließlich der Partikelgröße maßgeblich durch die Wahl der Prozessparameter und Herstellparameter gezielt gesteuert werden kann. Dabei ist es überraschend, dass Pulver dieser Substanz, die mittels "klassischem" Strahlmahlverfahren mikronisiert wurden und in einem vergleichbaren Korngrößenspektrum vorliegen, sich jedoch morphologisch von Partikeln, die ge-

mäß dieser Erfindung hergestellt wurden, bezüglich ihrer Oberflächeneigenschaften/Partikel-Partikel-Wechselwirkungen grundsätzlich unterscheiden. Dies zeigt sich daran, dass sich der Qualitätsparameter "Fine Particle Fraction of Delivered Dose" (z.B. nach Methode zur Bestimmung der "Aerodynamic Particle Size Distribution" – Pharm Eur. 2002 "Inhalanda/Preparations for Inhalations" und der USP 25<601> for dry powder inhalers) um den Faktor 3 und mehr verbessert. Da gleichzeitig auf ein Trägermaterial in der Formulierung verzichtet werden kann, verbessert sich bei vorgegebener applizierbarer Pulvergesamtmenge die tatsächlich dem Patienten verfügbare absolute Wirkstoffdosis um einen noch bedeutend höheren Faktor.

**[0035]** Das erfindungsgemäße Herstellverfahren ist dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff in geeigneter Weise gelöst, versprüht und in einem Sprühturm getrocknet wird. Das Prinzip der Sprühtrocknung besteht darin, eine Lösung oder Suspension des zu trocknenden Produkts in feine Tröpfchen zu zerteilen und mit einem heißen Gasstrom zu trocknen. Der nach Verdampfen des Lösungsmittels zurückbleibende Feststoffanteil wird aus dem Gasstrom mittels eines Massenkraftabscheiders (z.B. Zyklon) und/oder durch eine Filtereinheit abgetrennt und gesammelt. Die so hergestellten Mikropartikel zeichnen sich dabei durch spezielle Werte hinsichtlich Partikelgröße, spezifischer Oberfläche und Morphologie aus.

**[0036]** Ein auf diese Art und Weise erhaltenes Mikronisat kann direkt als Pulverinhalativum eingesetzt werden. Eine Mischung mit einem gröberen Trägermaterial ist nicht notwendig. Die zu verabreichende Pulvermenge wird in geeigneter Art und Weise in Form einer premetered Dosierung dem Patienten bereitgestellt. Dies kann beispielsweise durch Abfüllung von 10 mg bis 100 mg, bevorzugt 20 mg bis 60 mg dieses nach obigen Verfahren hergestellten Mikronisats in Inhaletten (oder in sonst geeigneter Form, z. B. Blister, aus welchem es mittels geeignetem Inhalationsdevices inhaliert werden kann) erfolgen und beispielsweise mittels Handihaler® verabreicht werden.

**[0037]** Für die Herstellung der geeigneten Mikropartikel mittels Sprühtrocknung haben sich als geeignete Lösungsmittel organische Lösungsmittel bzw. organisch-wässrige Lösungsmittelgemische herausgestellt. Vorzugsweise verwendet man ein alkoholisch-wässriges Lösungsmittelsystem, besonders bevorzugt ein Lösungsmittelgemisch bestehend aus Ethanol/Methanol/Wasser sowie Ethanol/Propanol/Wasser und ganz besonders bevorzugt das Lösungsmittelgemisch Ethanol/Wasser. Hierbei ist der Molanteil des Wassers in den Lösungsmittelgemischen von der 0.1-fachen bis zur 10-fachen Menge des Molanteils der Alkoholkomponenten, in bevorzugter Weise von der 0.5-fachen bis zur 4-fachen Menge, einzusetzen.

**[0038]** Die Einstellung der Wirkstoffkonzentration dient primär dazu, den Prozess wirtschaftlich zu gestalten. Dabei sind jedoch der einzustellenden Wirkstoffkonzentration Grenzen gesetzt, die dadurch vorgegeben werden, dass die Oberflächeneigenschaften der Partikel durch ein bestimmtes Verhältnis zwischen Tropfengröße und Feststoffkonzentration optimiert werden können und in Abhängigkeit der Tröpfchengröße und der Feststoffkonzentration eine bestimmte Partikelgröße resultiert.

**[0039]** Üblicherweise ist eine Konzentration von 0.5 Gew.-% bis 20 Gew.-%, bevorzugt von 2 Gew.-% bis 10 Gew.-%, besonders bevorzugte von 2.5 Gew.-% bis 7 Gew.-%, zu wählen.

**[0040]** Die Tropfengröße ist ein entscheidender Parameter zur Erzeugung inhalierbarer Partikel. In Abhängigkeit der verwendeten Düse ist der Sprühgasdurchsatz in Kombination mit dem Lösungsdurchsatz so zu wählen, dass die gewünschte Tropfengröße erzielt wird. Da es eine Vielzahl von Parameter-Kombinationen Düse-Sprühgasdurchsatz-Lösungsdurchsatz gibt, die zu einer geeigneten Tropfengröße führen, wird eine sinnvolle Spezifizierung des Verfahrens über die Tropfengröße getroffen, welche beim Prozess gewählt werden soll. Diese kann durch den Parameter  $X_{50}$  (Medianwert = Teilchengröße/Tropfengröße, unterhalb derer 50% der Teilchenmenge liegt bezüglich der Volumenverteilung der einzelnen Teilchen/Tropfen), der im Bereich von 1 µm bis 20 µm, bevorzugt von 1 µm bis 8 µm, besonders bevorzugt von 1 µm bis 3 µm, liegen sollte, sowie den Kennwert  $Q_{(5,8)}$  (entspricht der Teilchenmenge, die bezogen auf die Volumenverteilung der Tröpfchen unterhalb von 5.8 µm liegt), der zwischen 10% und 100%, bevorzugt zwischen 30% und 100%, besonders bevorzugt zwischen 60% und 100%, liegen sollte, charakterisiert werden.

**[0041]** Technisch umgesetzt wird dies, in dem beispielsweise eine entsprechende kommerzielle Düse, z. B. Ein- oder Mehrstoffdüsen, die in Abhängigkeit der Düsenparameter (z. B. Rotationsgeschwindigkeit bei Rotationszerstäubern oder angesetztem Zerstäubungsdruck und des daraus resultierenden Massestroms des Zerstäubungsgases bei Zweistoffdüsen) sowie der Spray-Rate (Volumenstrom "Sprühlösung") diese Charakteristika aufweist, eingesetzt wird. Neben den besonderen Bedingungen, die im eigentlichen Sprühprozess eingehalten werden müssen, um geeignete Tröpfchen für den Trocknungsprozess zu generieren, zeigt sich, dass die Oberflächeneigenschaften der Partikel auch durch die Wahl der Trocknungsparameter positiv/gezielt be-

einflusst werden können. Die entscheidenden Kenngrößen, die in den Trocknungsschritt einfließen, sind Eingangs- und Ausgangstemperatur des Trocknungsgases, sowie der Volumenstrom des durchgesetzten Trocknungsgases.

**[0042]** Es ist zu beachten, dass die Tropfen mit geeigneter Tropfengröße so durch die Trocknungskammer geführt werden, dass die Tröpfchen und die getrockneten Partikel nicht oder nur geringfügig in Berührung mit der Wand des Sprühturms kommen. Dies wird durch Düsen mit entsprechendem Sprühkegel, durch einen Sprühturm mit geeignetem Durchmesser und durch die Strömungsbedingungen in der Apparatur erzielt. Die Ausgangstemperatur muss für den Prozess so angepasst werden, dass das Pulver einen ausreichend geringen Restlösemittelgehalt aufweist und somit eine ausreichende chemische und physikalische Stabilität erreicht wird. Diese ist idealerweise gegeben, wenn die Ausgangs-Temperatur im Bereich der Siedetemperatur bzw. gering darüber gehalten wird. Dagegen ist die Einlasstemperatur des Trocknungsgases so zu wählen, dass in Kombination mit dem Parameter Volumenstrom "Trocknungsgas" sowie Spray-Rate das Trocknen so schonend abläuft, dass Partikel mit geeigneten Oberflächeneigenschaften entstehen. Der Sprühtrocknungsprozess muss zusätzlich so ausgelegt werden, dass auch oben beschriebene Feinpartikel wiedergewonnen werden können. Dies kann beispielsweise mittels geeigneter Zyklone oder Feinstpartikelfilter erreicht werden

**[0043]** Ein zweiter Gegenstand der Erfindung ist somit ein Verfahren zur Herstellung der Wirkstoffbase (A) in Form sphärisch nanostrukturierter Mikropartikel, umfassend die Schritte

- (a) Lösen der Wirkstoffbase (A) in einem organischen Lösungsmittel oder einem organisch-wässrigen Lösungsmittelgemisch zur Herstellung einer Lösung des Wirkstoffs mit einer Wirkstoffkonzentration von 0.5 Gew.-% bis 20 Gew.-%, bevorzugt von 2 Gew.-% bis 10 Gew.-%, besonders bevorzugt von 2.5 Gew.-% bis 7 Gew.-%,
- (b) Versprühen der so gewonnenen Wirkstofflösung auf übliche Weise, so dass ein Sprühnebel mit einer Tropfengröße mit dem Parameter  $X_{50}$  im Bereich von 1  $\mu\text{m}$  bis 20  $\mu\text{m}$ , bevorzugt 1  $\mu\text{m}$  bis 8  $\mu\text{m}$ , besonders bevorzugt 1  $\mu\text{m}$  bis 3  $\mu\text{m}$ , und dem Kennwert  $Q_{(5,8)}$  zwischen 10% und 100% (gemessen mittels Sympatec Laserbeugung), bevorzugt zwischen 30% und 100%, besonders bevorzugt zwischen 60% und 100%, erzielt wird,
- (c) Trocknen des so erhaltenen Sprühnebels mit Hilfe eines Trocknungsgases unter Anwendung folgender Parameter:
  - (i) einer Eingangstemperatur des Trocknungsgases von 100°C bis 350°C, bevorzugt von 120°C bis 250°C, besonders bevorzugt von 130°C bis 200°C, und
  - (ii) einer Ausgangstemperatur des Trocknungsgases von 40°C bis 120°C und
  - (d) Abtrennen des getrockneten Feststoffanteils aus dem Trocknungsgasstrom auf übliche Weise.

**[0044]** Erfindungsgemäß bevorzugt wird ein Verfahren zur Herstellung der Wirkstoffbase (A) in Form sphärisch nanostrukturierter Mikropartikel, umfassen die Schritte

- (a) Lösen der Wirkstoffbase (A) in einem organischen Lösungsmittel oder einem organisch-wässrigen Lösungsmittelgemisch zur Herstellung einer Lösung des Wirkstoffs mit einer Wirkstoffkonzentration von 0.5 Gew.-% bis 20 Gew.-%, bevorzugt von 2 Gew.-% bis 10 Gew.-%, besonders bevorzugt von 2.5 Gew.-% bis 7 Gew.-%,
- (b) Versprühen der so gewonnenen Wirkstofflösung auf übliche Weise mit einem Volumenstrom des Sprühgases von 1  $\text{Nm}^3/\text{h}$  bis 15  $\text{Nm}^3/\text{h}$ , bevorzugt von 3  $\text{Nm}^3/\text{h}$  bis 15  $\text{Nm}^3/\text{h}$ , so dass ein Sprühnebel mit einer Tropfengröße mit dem Parameter  $X_{50}$  im Bereich von 1  $\mu\text{m}$  bis 20  $\mu\text{m}$ , bevorzugt von 1  $\mu\text{m}$  bis 8  $\mu\text{m}$ , besonders bevorzugt von 1  $\mu\text{m}$  bis 3  $\mu\text{m}$ , und dem Parameter  $Q_{(5,8)}$  zwischen 10% und 100% (gemessen mittels Sympatec Laserbeugung), bevorzugt zwischen 30% und 100%, besonders bevorzugt zwischen 60% und 100%, erzielt wird,
- (c) Trocknen des so erhaltenen Sprühnebels mit Hilfe eines Trocknungsgases unter Anwendung folgender Parameter:
  - (i) einer Eingangstemperatur des Trocknungsgases von 100°C bis 350°C, bevorzugt von 120°C bis 250°C, besonders bevorzugt von 130°C bis 200°C,
  - (ii) einer Ausgangstemperatur des Trocknungsgases von 40°C bis 120°C und
  - (iii) einem Volumenstrom des Trocknungsgases von 15  $\text{Nm}^3/\text{h}$  bis 1500  $\text{Nm}^3/\text{h}$ , bevorzugt von 15  $\text{Nm}^3/\text{h}$  bis 150  $\text{Nm}^3/\text{h}$ , und
  - (d) Abtrennen des getrockneten Feststoffanteils aus dem Trocknungsgasstrom auf übliche Weise.

**[0045]** In einer Variante zu obigen Verfahren kann das Mikronisat vor Abfüllung mit einem Hilfsstoff nach üblichem Verfahren homogen gemischt werden.

**[0046]** Nach oben hergestellte Mikronisate können direkt (aber auch in Form einer Pulvermischung) inhalativ

verabreicht werden. Dazu muss die zu verabreichende Pulvermenge in einer Inhalationskapsel vordosiert werden. Die Applikation kann mittels eines Inhalationsdevices z.B. dem Handihaler<sup>®</sup> erfolgen. Alternativ dazu kann in vergleichbarer Art und Weise eine Einzeldosis dieses Mikronisats auch in Form von z.B. Blister-Näpfchen bereitgestellt werden. Dabei kann ein Blister in ein Inhalationsgerät (Device) gelegt werden und beim Inhalationsprozeß die Einzeldosis aus diesen Näpfchen in das Device entleert oder direkt aus diesem das Pulver inhaliert werden. Desweiteren ist es auch möglich, dass Pulverformulierungen mittels Mehrdosispulverinhalator verabreicht werden. Prinzipiell wird dabei aus einem Vorratsbehälter die zu inhalierende Pulvermenge vor der Applikation proportioniert, und in einem zweiten Schritt diese Pulverportion inhaliert. Es hat sich dabei überraschenderweise herausgestellt, dass die Dispergierung des durch die Sprühtrocknung hergestellten amorphen Mikronisats aus diesen Primärpackmitteln problemlos erfolgen kann und die aerodynamische Partikelgrößenverteilung den Anforderungen zur systemischen Gabe des Wirkstoffes genügen. Es zeigt sich, dass in dieser Art und Weise Pulverinhalativa, bestehend aus dem reinem Wirkstoffmikronisat hergestellt werden können, die einen FPF < 5 µm (gemessen mittels Andersenkaskadenimpaktor) von > 40% aufweisen. In besonderer Art und Weise sind diese Pulverinhalativa ausgezeichnet bezüglich eines Feinanteil des FPF mit der Trenngrenze < 2.8 µm von mehr als 20%, bevorzugt mehr als 25%.

**[0047]** Überraschenderweise zeichnen sich die aus diesem Wirkstoff in obiger Art und Weise hergestellten Pulverinhalativa dadurch aus, dass die Mikronisate amorph vorliegen und unabhängig von erhöhter Feuchte und Temperatur angewendet werden können. Diese hier beschriebenen Produkte weisen eine Anbruchstabilität hinsichtlich obiger physikalischen/aerodynamischen Eigenschaften bei Klimabedingungen von 40°C und 75% relativer Luftfeuchte von mehreren Tagen auf.

**[0048]** Die hier beschriebene Erfindung betrifft dementsprechend auch den Gegenstand von premetered Inhalationspulvern, im besonderen Inhalationskapseln oder mit Mikronisat gefüllte Blisternäpfe, die mittels Inhalationsdevice verabreicht werden können. Die in dieser Form zur Applikation bereitgestellten Kapseln oder sonstigen abgepackten Pulvermengen weisen dabei amorphe Wirkstoffmikronisate mit einer Füllmenge von 10 mg bis 100 mg, bevorzugt von 15 mg bis 70 mg, besonders bevorzugt von 20 mg bis 60 mg, auf.

**[0049]** Ein dritter Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein erfindungsgemäßes Pulverinhalativum, erhältlich nach einem voranstehend beschriebenen Verfahren.

**[0050]** Ein vierter Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung der Wirkstoffbase (A) in Form der sphärisch nanostrukturierten Mikropartikel, erhältlich nach einem voranstehend beschriebenen Verfahren, zur Herstellung eines Pulverinhalativums zur pulmonalen oder nasalen Inhalation.

**[0051]** Ein fünfter Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist eine premetered Arzneiform, enthaltend ein erfindungsgemäßes Pulverinhalativum, die einen Wirkstoffanteil im Bereich von 10 mg bis 100 mg, bevorzugt von 15 mg bis 70 mg, besonders bevorzugt von 20 mg bis 60 mg, aufweist.

**[0052]** Ein sechster Gegenstand ist eine Kapsel zur Inhalation (Pulverinhalette), enthaltend eine erfindungsgemäßes Pulverinhalativum, die einen Wirkstoffanteil im Bereich von 10 mg bis 100 mg, bevorzugt von 15 mg bis 70 mg, besonders bevorzugt von 20 mg bis 60 mg, aufweist.

#### Ausführungsbeispiel

##### Experimenteller Teil

##### 1) Meßverfahren

##### a) Bestimmung der Partikelgröße mittels Laserbeugung (Fraunhoferbeugung):

Meßmethode:

Zur Bestimmung der Partikelgröße wird das Pulver mittels Dispergiereinheit einem Laserbeugungs-Spektrometer zugeführt. Unter dem Medianwert  $X_{50}$  versteht man die Teilchengröße, unterhalb derer 50% der Teilchenmenge liegt.

Der  $Q_{(5,8)}$ -Wert beschreibt den prozentualen Anteil der Teilchen, die eine Größe unterhalb von 5.8  $\mu\text{m}$  aufweisen. Der  $Q_{(2,5)}$ -Wert beschreibt den prozentualen Anteil der Teilchen, die eine Größe unterhalb von 2.5  $\mu\text{m}$  aufweisen.

Meßgerät: Laser-Beugungs-Spektrometer (HELOS), Fa. Sympatec  
 Software: WINDOX Version 4  
 Dispergiereinheit: RODOS/Dispergierdruck: 3 bar  
 Brennweite: 50 mm [Meßbereich: 0.45...87.5  $\mu\text{m}$ ]  
 Auswertemodus: HRLD (V 3.3 Rel. 1)

#### b) Bestimmung der Spezifischen Oberfläche:

Meßmethode: Die Bestimmung der spezifischen Oberfläche erfolgt, indem die Pulverprobe einer Stickstoffatmosphäre bei unterschiedlichen Drücken ausgesetzt wird. Durch Abkühlung der Probe erfolgt eine Kondensation der Stickstoffmolekülen auf der Oberfläche der Partikel. Die kondensierte Stickstoffmenge wird über den Druckabfall im System bestimmt und die spezifische Oberfläche der Probe über den Flächenbedarf von Stickstoff und der Probeneinwaage berechnet.

Meßgerät: Tri Star Multi Point BET, Fa. Micromeritics  
 Ausheizstation: VacPrep 061, Fa. Micromeritics  
 Ausheizen: ca. 12h/40°C

#### Analysenparameter

Probengefäß: ½ inch; mit "filler rod"  
 Analyseverfahren: 16 Punkt BET Oberflächenbestimmung 0.05 bis 0.20 p/p0  
 absolute Drucktoleranz: 5.0 mm Hg  
 relative Drucktoleranz: 5.0%  
 Evakuierungs-Geschwindigkeit: 50.0 mm Hg/Sekunde  
 Evakuierungsschwellenwert: 10.0 mm Hg  
 Evakuierungsdauer: 0.1 h  
 Leervolumen: Dewargefäß-Absenkung, t: 0.5 h

Haltezeit: 20 Sekunden  
 Minimale Gleichgewichtseinstellungsdauer: 600 Sekunden  
 Adsorbens: Stickstoff

#### c) Bestimmung der Tropfengröße mittels Laserbeugung (nach Mie):

Meßgerät: Laser-Beugungs-Spektrometer (HELOS), Fa. Sympatec  
 Software: WINDOX Version 4  
 Brennweite: 100 mm [Meßbereich: 0.9...175  $\mu\text{m}$ ]  
 Meßmethode: Die Ermittlung der Tropfengröße erfolgt, indem die Düse aus dem Sprühtrockner herausgenommen wird und der Spray im oberen Drittels des Sprühkegels zentrisch in den Laserstrahl gebracht wird. Die Messung erfolgt bei Raumtemperatur mit Wasser als Referenzmedium unter ansonsten gleichen Bedingungen.

## d) Bestimmung der Aerodynamischen Teilchengröße

Methode:	gemäß Pharm Eur. 2002 "Inhalanda/Preparations for Inhalations" und der USP 25<601> for dry powder inhalers
Impaktor:	ANDERSEN 1 ACFM Mark II Kaskadenimpaktor (8 stages, Endfilter und Präseparator, USP high top, sample induction port (SIP)
Inhalationsdevice:	Handihaler®
Volumenstrom:	39 L/min
FPF (< 5 µm):	Abscheideplatten 2–7 inkl. Filter
FPF (< 2.8 µm):	Abscheideplatten 4–7 inkl. Filter

## 2) Beispiele

Beispiel 1: Sprühparameter, geeignet für eine alkoholischen Lösung aus (A) (modifizierter BÜCHI-Sprühtrockner):

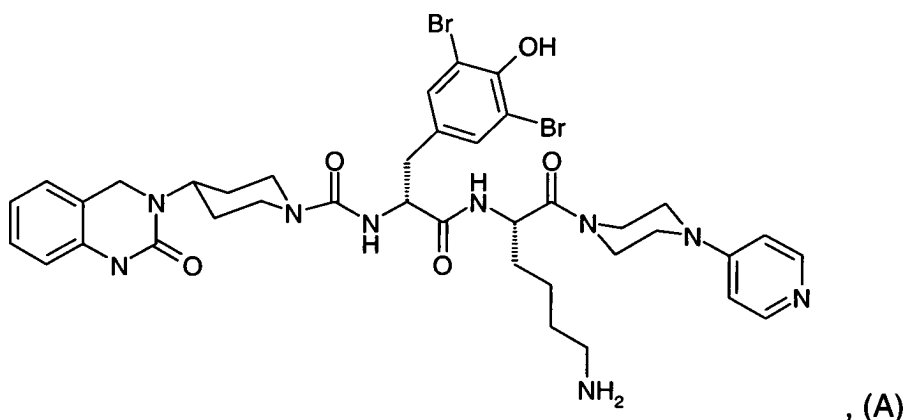
Konzentration Lösung/	4.0 g (A) / 100 g Ethanol / H <sub>2</sub> O
Zusammensetzung Lösungsmittel	molares Verhältnis: 2 : 3
Tröpfchengröße $Q_{(5.8)}$ (Referenzlösung: H <sub>2</sub> O bei Raumtemperatur)	59%
$X_{50}$	6.5 µm
Volumenstrom "Sprührate"	1.2 L/h
Sprühdruck ( <i>Düsentyp</i> )	5.5 bar Überdruck (N <sub>2</sub> ) (BÜCHI Sprühdüse 0.7 mm, Art.-Nr. 04364)
Massenstrom Sprühgas (Düsentyp)	3.4 kg/h (BÜCHI Sprühdüse 0.7 mm, Art.-Nr. 04364)
Eingangstemperatur	150 °C
Ausgangstemperatur	100 °C
Volumenstrom "Trocknungsgas"	36 Norm m <sup>3</sup> / h
Querschnitt Trockenturm	105 mm

## 3) Charakterisierung der erhaltenen Feststoffpartikel

Partikelgröße	$X_{50}$	1.6 $\mu\text{m}$
	$Q_{(2.5)}$	82.5%
	$Q_{(5.8)}$	98.9%
Spezifische Oberfläche:	$S_m$	7.5 $\text{m}^2/\text{g}$

## Patentansprüche

1. Pulverinhalativum, umfassend die Wirkstoffbase 1-[N<sup>2</sup>-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin der Formel



in Form sphärisch nanostrukturierter Mikropartikel, **dadurch gekennzeichnet**, dass

(a) die Partikel eine spezifische Oberfläche zwischen 1  $\text{m}^2/\text{g}$  und 25  $\text{m}^2/\text{g}$ , bevorzugt zwischen 1  $\text{m}^2/\text{g}$  und 20  $\text{m}^2/\text{g}$ , besonders bevorzugt zwischen 3  $\text{m}^2/\text{g}$  und 10  $\text{m}^2/\text{g}$ , aufweisen

(b) der Kennwert  $Q_{(5.8)}$  zwischen 50% und 100% liegt,

(c) der Parameter  $X_{50}$  im Bereich von 1  $\mu\text{m}$  bis 6  $\mu\text{m}$  liegt und

(d) der inhalierbare Feinanteil (Fine Particle Fraction) unterhalb einer Teilchengröße von 5  $\mu\text{m}$  größer als 40% ist bezogen auf den Wirkstoffanteil (die metered Dose) des Arzneimittels.

2. Pulverinhalativum gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Kennwert  $Q_{(2.5)}$  zwischen 70% und 100% liegt

3. Pulverinhalativum gemäß einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass dieses einen Feinanteil (Fine Particle Fraction) unterhalb einer Teilchengröße von 2.8  $\mu\text{m}$  größer als 20% aufweist.

4. Pulverinhalativum gemäß einem der Ansprüche 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, dass dieses einen Feinanteil (Fine Particle Fraction) unterhalb einer Teilchengröße von 2.8  $\mu\text{m}$  größer als 25% aufweist.

5. Verfahren zur Herstellung der Wirkstoffbase (A) in Form sphärisch nanostrukturierter Mikropartikel, umfassen die Schritte

(a) Lösen der Wirkstoffbase (A) in einem organischen Lösungsmittel oder einem organisch-wässrigen Lösungsmittelgemisch zur Herstellung einer Lösung des Wirkstoffs mit einer Wirkstoffkonzentration von 0.5 Gew.-% bis 20 Gew.-%, bevorzugt von 2 Gew.-% bis 10 Gew.-%, besonders bevorzugt von 2.5 Gew.-% bis 7 Gew.-%,

(b) Versprühen der so gewonnenen Wirkstofflösung auf übliche Weise, so dass ein Sprühnebel mit einer Tropfengröße mit dem Parameter  $X_{50}$  im Bereich von 1  $\mu\text{m}$  bis 20  $\mu\text{m}$ , bevorzugt von 1  $\mu\text{m}$  bis 8  $\mu\text{m}$ , besonders bevorzugt von 1  $\mu\text{m}$  bis 3  $\mu\text{m}$ , und dem Kennwert  $Q_{(5.8)}$  zwischen 10% und 100% (gemessen mittels Sympatec Laserbeugung), bevorzugt zwischen 30% und 100%, besonders bevorzugt zwischen 60% und 100%, erzielt wird,

(c) Trocknen des so erhaltenen Sprühnebels mit Hilfe eines Trocknungsgases unter Anwendung folgender Parameter:

- (i) einer Eingangstemperatur des Trocknungsgases von 100°C bis 350°C, bevorzugt von 120°C bis 250°C, besonders bevorzugt von 130°C bis 200°C, und
- (ii) einer Ausgangstemperatur des Trocknungsgases von 40°C bis 120°C und
- (d) Abtrennen des getrockneten Feststoffanteils aus dem Trocknungsgasstrom auf übliche Weise.

6. Verfahren zur Herstellung der Wirkstoffbase (A) in Form sphärisch nanostrukturierter Mikropartikel, umfassen die Schritte

- (a) Lösen der Wirkstoffbase (A) in einem organischen Lösungsmittel oder einem organisch-wässrigen Lösungsmittelgemisch zur Herstellung einer Lösung des Wirkstoffs mit einer Wirkstoffkonzentration von 0.5 Gew.-% bis 20 Gew.-%, bevorzugt von 2 Gew.-% bis 10 Gew.-%, besonders bevorzugt von 2.5 Gew.-% bis 7 Gew.-%,
- (b) Versprühen der so gewonnenen Wirkstofflösung auf übliche Weise mit einem Volumenstrom des Sprühgases von 1 Nm<sup>3</sup>/h bis 15 Nm<sup>3</sup>/h, bevorzugt von 3 Nm<sup>3</sup>/h bis 15 Nm<sup>3</sup>/h, so dass ein Sprühnebel mit einer Tropfengröße mit dem Parameter  $X_{50}$  im Bereich von 1 µm bis 20 µm, bevorzugt von 1 µm bis 8 µm, besonders bevorzugt von 1 µm bis 3 µm, und dem Parameter  $Q_{(5,8)}$  zwischen 10% und 100% (gemessen mittels Sympatec Laserbeugung), bevorzugt zwischen 30% und 100%, besonders bevorzugt zwischen 60% und 100%, erzielt wird,
- (c) Trocknen des so erhaltenen Sprühnebels mit Hilfe eines Trocknungsgases unter Anwendung folgender Parameter:
  - (i) einer Eingangstemperatur des Trocknungsgases von 100°C bis 350°C, bevorzugt von 120°C bis 250°C, besonders bevorzugt von 130°C bis 200°C,
  - (ii) einer Ausgangstemperatur des Trocknungsgases von 40°C bis 120°C und
  - (iii) einem Volumenstrom des Trocknungsgases von 15 Nm<sup>3</sup>/h bis 1500 Nm<sup>3</sup>/h, bevorzugt von 15 Nm<sup>3</sup>/h bis 150 Nm<sup>3</sup>/h, und
  - (d) Abtrennen des getrockneten Feststoffanteils aus dem Trocknungsgasstrom auf übliche Weise.

7. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, dass das zum Lösen des Wirkstoffs verwendete Lösungsmittel ein organisch-wässriges Lösungsmittelsystem ist, wobei der Molanteil des Wassers von 0.1 bis zur 10-fachen Menge des Molanteils der Alkoholkomponenten, in bevorzugter Weise von 0.5 bis zur 4-fachen Menge, einzusetzen ist.

8. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, dass das organisch-wässrige Lösungsmittelsystem aus Ethanol/Methanol/Wasser besteht, wobei der Molanteil des Wassers von 0.1 bis zur 10-fachen Menge des Molanteils der Alkoholkomponenten, in bevorzugter Weise von 0.5 bis zur 4-fachen Menge, einzusetzen ist.

9. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, dass das organisch-wässrige Lösungsmittelsystem aus Ethanol/Propanol/Wasser besteht, wobei der Molanteil des Wassers von 0.1 bis zur 10-fachen Menge des Molanteils der Alkoholkomponenten, in bevorzugter Weise von 0.5 bis zur 4-fachen Menge, einzusetzen ist.

10. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, dass das organisch-wässrige Lösungsmittelsystem aus Ethanol/Wasser besteht, wobei der Molanteil des Wassers von 0.1 bis zur 10-fachen Menge des Molanteils der Alkoholkomponente, in bevorzugter Weise von 0.5 bis zur 4-fachen Menge, einzusetzen ist.

11. Pulverinhalativum gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, erhältlich nach einem Verfahren gemäß einem der Ansprüche 5 bis 10.

12. Verwendung der Wirkstoffbase (A) in Form der sphärisch nanostrukturierten Mikropartikel, erhältlich gemäß einem der Ansprüche 5 bis 10, zur Herstellung eines Pulverinhalativums zur pulmonalen oder nasalen Inhalation.

13. Vordosierte Arzneiform, enthaltend ein Pulverinhalativum gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4 oder 11, die einen Wirkstoffanteil im Bereich von 10 bis 100 mg, bevorzugt von 15 mg bis 70 mg, besonders bevorzugt von 20 mg bis 60 mg, aufweist.

14. Kapsel zur Inhalation (Pulverinhalette), enthaltend ein Pulverinhalativum gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4 oder 11, die einen Wirkstoffanteil im Bereich von 10 bis 100 mg, bevorzugt von 15 mg bis 70 mg, be-

DE 103 38 403 A1 2005.03.17

sonders bevorzugt von 20 mg bis 60 mg, aufweist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen