



CH 679451 A5



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

CH 679451 A5

Int. Cl.⁵: **A 61 K** 37/02
A 61 K 9/10

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

PATENTSCHRIFT A5

②① Gesuchsnummer: 4885/87

⑦③ Inhaber:
Sandoz AG, Basel

②② Anmeldungsdatum: 15.12.1987

③⑩ Priorität(en): 19.12.1986 DE 3643392

②④ Patent erteilt: 28.02.1992

④⑤ Patentschrift
veröffentlicht: 28.02.1992

⑦② Erfinder:
List, Martin, Dr., Basel
Sucker, Heinz, Prof. Dr., Basel

⑤④ Hydrosole von pharmakologischen Wirkstoffen und deren pharmazeutische Kompositionen.

⑤⑦ Pharmazeutisches Präparat mit einem Cyclosporin als Wirkstoff in Form eines Hydrosols mit Teilchen in denen der Wirkstoff in fester Form vorliegt und die einen Durchmesser von 1 bis 10000 Nanometer aufweisen und die in solcher Weise stabilisiert sind, dass deren Grössenverteilung konstant bleibt, oder in Form der oben beschriebenen stabilisierten Hydrosolteilchen in trockenem oder isoliertem Zustand.

Beschreibung

Die Erfindung betrifft ein Hydrosol eines pharmakologischen Wirkstoffes, in wässrigem Medium suspendiert oder trocken und resuspendierbar.

5 Hydrosole sind an sich bereits lange bekannt und deren feste Teilchen liegen grössenordnungsmässig im Nanometerbereich, variieren von etwa 1 Nanometer ($= 10^{-9}$ Meter) bis etwa 10 000 Nanometer ($= 10$ Mikrometer), vorzugsweise bis 1 Mikrometer.

Sie können durch den bekannten Tyndall-Effekt nachgewiesen werden.

10 Gegenstand der Erfindung ist ein pharmazeutisches Präparat mit einem Cyclosporin als Wirkstoff in Form eines Hydrosols mit Teilchen in denen der Wirkstoff in fester Form vorliegt und die einen Durchmesser von 1 bis 10 000 Nanometer aufweisen und die in solcher Weise stabilisiert sind, dass deren Grössenverteilung konstant bleibt, oder in Form der oben beschriebenen stabilisierten Hydrosolteilchen in trockenem oder isoliertem Zustand.

15 Hydrosole in einer intravenösen applizierbaren pharmazeutischen Kompositionsform sind bekannt aus der britischen Patentschrift Nr. 1 516 348 und enthalten Teilchen mit solchem Durchmesser im Nanometerbereich, dass sie als wässrige Suspension keine Komplikationen in Injektionsnadeln oder in der Blutzirkulation verursachen. Sie sind genügend klein um die Kanäle, die sie durchfliessen müssen, passieren zu können und ballen darin auch nicht, unter Bildung von Aggregaten, zusammen.

20 Die Teilchen gemäss der britischen Patentschrift bestehen aus vernetzten Kolloidnanopartikeln, besonders aus vernetzter Gelatine oder vernetzten Cellulosen, welche den pharmakologischen Wirkstoff – er kann wasserlöslich oder wasserschlechtlöslich sein – in molekularer Verteilung festhalten, da er nicht präzipitieren darf (Seite 5, Zeile 121 – Seite 6, Zeile 10).

Nach deren Applikation als Suspension wird aus diesen Nanopartikeln der Wirkstoff mit verlangsamer Geschwindigkeit freigesetzt (Seite 2, Zeilen 58–62).

25 Gegenstand der Erfindung ist dagegen besonders ein pharmazeutisches Präparat für intravenöse Applikation mit einem Cyclosporin als Wirkstoff in Form eines Hydrosols mit Teilchen in denen der Wirkstoff in fester Form vorliegt und die einen Durchmesser von 1 bis 10 000 Nanometer aufweisen und die in solcher Weise stabilisiert sind, dass deren Grössenverteilung konstant bleibt, oder in Form der oben beschriebenen stabilisierten Hydrosolteilchen in trockenem oder isoliertem Zustand. Vorteil dieser Form 30 ist, dass sie sich hinsichtlich ihrer pharmakologischen Wirkung nach Applikation wie eine echte Injektionslösung verhält.

Der pharmakologische Wirkstoff des erfindungsgemässen Präparats ist, ohne dass ein signifikanter Unterschied festgestellt werden kann, pharmakologisch so rasch im Blutplasma nachweisbar wie eine konventionelle echte Injektionslösung.

35 Die Wirkstoffteilchen haben in der neuen Form vorzugsweise einen statistischen mittleren Durchmesser < 1 Mikrometer, besonders $< 0,5$ Mikrometer.

Als Wirkstoff werden für diese Form vorzugsweise Cyclosporine mit einer Wasserlöslichkeit $< 0,5$ g / 100 ml, speziell $< 0,1$ g / 100 ml bei Zimmertemperatur eingesetzt.

Besonders bevorzugt ist das Cyclosporin A, das eine Wasserlöslichkeit von $< 0,004$ g / 100 ml hat.

40 Die Cyclosporine bilden eine Klasse von strukturmässig verschiedenen, poly-N-methylierten Undecapeptiden mit wertvoller pharmakologischer, besonders immunosuppressiver, entzündungshemmender und antiparasitärer, besonders anti-prototozoischer Aktivität.

Das erstmals isolierte Cyclosporin, Mutterverbindung der ganzen Klasse, ist der natürlich vorkommende fungale Metabolit Cyclosporin, auch als Cyclosporin A bekannt.

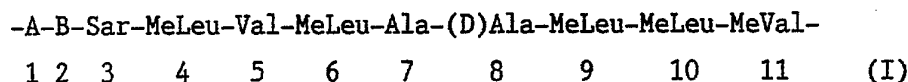
45 Die Herstellung und Eigenschaften wurden z.B. im US-Patent Nr. 4 117 118 beschrieben. Danach wurde eine grosse Verschiedenheit von weiteren natürlichen Cyclosporinen isoliert und identifiziert und viele nicht-natürliche Cyclosporine wurden durch Synthese oder Halb-synthese oder durch die Anwendung von modifizierten Kulturtechniken hergestellt.

50 Die Klasse der Cyclosporine ist nun beträchtlich und umfasst beispielsweise die natürlich vorkommenden Cyclosporine (Thr²)-, (Val²)- und (Nva²)- Cyclosporin (auch als Cyclosporin C, D und G bekannt), ebenso wie verschiedene semi-synthetische Derivate, wie deren Dihydroderivate (z.B. wie in den US-Patenten Nr. 4 108 985; 4 210 581 und 4 220 641 beschrieben), einschliesslich z.B. (Dihydro-MeBmt¹)-(Val²)-Cyclosporin (auch als Dihydrocyclosporin D bekannt), und andere natürliche und synthetische Cyclosporine wie solche beschrieben in der europäischen Patentpublikation Nr. 58 134 B1, z.B. [(D)-Ser⁶]-Cyclosporin.

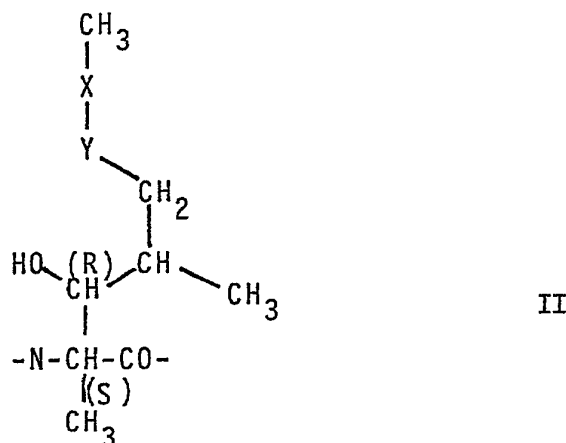
55 In Übereinstimmung mit nun konventionell gewordener Literatur werden die Cyclosporine durch Rückbezug auf die Struktur von Cyclosporin ($=$ Cyclosporin A) definiert.

60 Dabei werden erst diejenigen Reste im Molekül, welche von denen in Cyclosporin verschieden sind, genannt, gefolgt vom Ausdruck: Cyclosporin, damit die verbleibenden Reste definierend welche identisch mit denen in Cyclosporin sind.

Cyclosporin hat die Formel I



worin A den [N-methyl-(4R)-4-but-2E-en-1-yl-4-methyl-(L)threonyl] Rest der Formel II darstellt:



Dieser Rest wird als --Mebmt abgekürzt.

In diesem Rest hat --X--Y die Bedeutung --CH=CH-- (trans) und ist B den alpha-Aminobuttersäurerest, als --alpha Abu-- abgekürzt.

So ist (Thr²)-Cyclosporin (Cyclosporin C) diejenige Verbindung der Formel I, worin A die obenangedeutete Bezeichnung hat und B: --Thr-- ist und ist (Dihydro-MeBmt¹)-(Val²)-Cyclosporin (Dihydro-cyclosporin D) diejenige Verbindung der Formel I, worin A den -Dihydro-MeBmt-Rest der Formel II darstellt, worin --X--Y; --CH₂--CH₂ und B: --Val-- ist.

Als Muttersubstanz der Klasse hat Cyclosporin das meiste Interesse auf sich gelenkt.

Das primäre klinische Untersuchungsgebiet für Cyclosporin war das eines Immunsuppressivums, besonders in Bezug auf seine Verwendung für Empfänger von Organtransplantaten, z.B. Herz, Lunge, Herz-Lunge Kombination, Leber, Niere, Pankreas, Knochenmark, Haut und Hornhauttransplantaten -- und besonders allogenen Organtransplantaten. Auf diesem Gebiet hat Cyclosporin zu bemerkenswerten Erfolgen geführt. Diese Verbindung ist kommerziell verfügbar und weltweit in klinischem Einsatz.

Parallel dazu ist Cyclosporin bei verschiedenen Autoimmunkrankheiten und Entzündungszuständen, besonders Entzündungen mit als Ursache u.a. eine Autoimmunkomponente wie Arthritis (z.B. rheumatische Arthritis, Arthritis chronica progrediente und Arthritis deformans) und rheumatische Krankheiten intensiv verwendet worden und sind Berichte und Resultate in in vitro-Versuchen, auf Tiermodelle und von klinischen Versuchen vielfältig in der Literatur vorhanden.

Spezifische Autoimmunkrankheiten, für die eine Cyclosporintherapie vorgeschlagen oder angewendet wurde, sind u.a. die autoimmune hämatologische Krankheit (wie z.B. hämolytische Anämie, aplastische Anämie, reine rote Blutkörperanämie und idiopathische trombocytopaenie), systemische Lupus erythematosus, Polychondritis, Sclerodoma, Wegener granulomatosis, Dermatomyositis, chronische aktive Hepatitis, Myasthenia gravis, Psoriasis, Steven Johnson-Syndrom, idiopathische Spruw, autoimmune Darmentzündungskrankheit (u.a. eitrige Colitis und Crohn'se Krankheit), endocrine Ophtalmopathie, Grave'sche Krankheit, Sarkoidosis, multiple Sclerosis, primäre biliarische Cirrhosis, primäre juvenile Diabetes (Diabetes mellitus Typ I), Uveitis (frühere und spätere), interstitielle Lungenfibrosis, psoriatische Arthritis und Glomerulonephritis (mit und ohne nephrotisches Syndrom, z.B. idiopathisches nephrotisches Syndrom.)

Ein weiteres Untersuchungsgebiet war die potentielle Anwendbarkeit als anti-parasitäres, besonders als anti-protozoisches Agens, mit als vorgeschlagenen Verwendungsmöglichkeiten die Behandlung von Malaria, Coccidiomycosis und Schistosomiasis.

Die anderen Cyclosporine haben generell die gleiche pharmazeutische Anwendbarkeit als Cyclosporin und verschiedene Vorschläge für deren Verwendung, besonders für eine oder andere der obenangedeuteten Indikationen sind in der Literatur zu finden. Sie können z.B. manchmal zugesetzt werden, wenn für eine bestimmte Indikation die benötigten Dosen von Cyclosporin für eine bestimmte Patientengruppe zu stark organotoxisch z.B. nephrotoxisch sind.

Cyclosporin wird, besonders bei Organtransplantationen und autoimmunogene Krankheiten in Mengen von 50 bis etwa 900 mg pro Tag oral, vorzugsweise in Teilmengen 2 bis 4 mal pro Tag, in Dosierungseinheiten von 12 bis 450 mg verabreicht. Es kann auch intravenös, z.B. 225 bis 375 mg pro Tag verabreicht werden, wobei eine 1:20 bis 1:100 Verdünnung in wässrigem Medium aus Ampullen, die 1 oder 5 ml einer Lösung von 50 mg Cyclosporin/ml enthalten, angewendet wird.

Um zu verhindern, dass die Wirkstoffteilchen in Wasser ihrer Grösse ändern und z.B. die Grösse von den grösseren Teilchen auf Kosten der kleineren Teilchen zunimmt, wird ein Stabilisator wie z.B. Ethylcellulose oder Gelatine zugefügt, der den Zerteilungsgrad der Teilchen im Hydrosol aufrecht erhält.

Vorzugsweise wird eine Gelatine gewählt, besonders eine modifizierte Gelatine, wie z.B. der Plasmaexpander Gelafundin® oder eine solche Gelatine aus einem hochgereinigten Kollagenhydrolysat, die kaltwasserlöslich ist.

Im allgemeinen ist das Gewichtsverhältnis Wirkstoff:Stabilisator etwa 1:1 bis 1:50 und das Gewichtsverhältnis Wirkstoff:Wasser etwa 1:300 bis 1:1500.

Das Gewichtsverhältnis Wirkstoff:Gelatine ist vorzugsweise zwischen 1:5 bis 1:30; besonders 1:10 bis 1:30 und speziell 1:20 im Fall von Cyclosporin A. Das Gewichtsverhältnis Wirkstoff:Wasser ist vorzugsweise zwischen 1:800 und 1:1200, wie 1:1000 im Falle von Cyclosporin A.

Ein trockenes Hydrosol, wie ein Lyophilisat, ist jedoch auch möglich, besonders von Cyclosporin A. Zur Herstellung eines trockenen Hydrosols wird vorzugsweise ein Gelatin als Stabilisator eingesetzt.

Neben dem Stabilisator wird vorzugsweise ebenfalls eine Säure als Peptisator zugefügt, wie z.B. Essigsäure oder Zitronensäure.

Im Falle von Zitronensäure ist das Gewichtsverhältnis Wirkstoff:Zitronensäure vorzugsweise zwischen 1:8 und 1:12 und besonders 1:10.

Wenn ein trockenes Hydrosol hergestellt wird, wird vorzugsweise zusätzlich ein Trägermaterial, wie Dextran, Saccharose, Glycine, Lactose, Polyvinylpyrrolidon oder besonders ein Polyol, wie Mannitol zugefügt, vorzugsweise ist das Gewichtsverhältnis Wirkstoff:Trägermaterial etwa 1:20 bis 1:100. Im Fall von Mannitol ist das Gewichtsverhältnis Wirkstoff:Mannitol vorzugsweise zwischen 1:40 und 1:60, besonders 1:50. Das Trägermaterial bildet beim Trocknen, besonders beim Lyophilisieren, ein Gerüst, das die Hydrosolteilchen auf Distanz hält und das Zusammenballen verhindert.

Ein Verfahren zur Herstellung von Hydrosolen ist bekannt aus der bereits oben zitierten britischen Patentschrift Nr. 1 516 348.

Die in der obigen Zitierung beschriebenen vernetzten Wirkstoffenthaltenden Nanopartikeln werden hergestellt, indem das Basismaterial für die Nanopartikeln, wie Gelatine oder Serumalbumin, in kolloidale wässrige Lösung gebracht und das gebildete Kolloid einer Desolvatisierung unterworfen wird.

Die Desolvatisierung wird mit Salzen, wie Na_2SO_4 , oder/und mit einem Alkohol ausgeführt und zwar bis zu solchem Grad, dass das Kolloid in Nanopartikelgrösse ausgefällt wird, was am besten mit Alkohol reguliert werden kann.

Bis zu diesem Moment kann der Wirkstoff an die Flüssigkeit zugefügt werden: als wässrige Lösung, wenn er wasserlöslich ist oder als organische Lösung, wenn er wasserschlechtlöslich ist.

Im letzten Fall wird der Wirkstoff vorzugsweise in dem Alkohol, mit dem der gewünschte Desolvatisierungsgrad des Kolloids genau eingestellt werden kann, zugefügt.

Die sich bildenden Kolloidnanopartikeln aus Trägermaterial werden den Wirkstoff in molekularer Form durch Kohäsion festhalten.

Da die so entstandene Suspension nicht eingespritzt werden kann – sie enthält einen in diesen Konzentrationen pharmazeutisch nicht akzeptablen Alkohol und/oder Salz – muss ein Auswaschen erfolgen, was die herbeigeführte Desolvatisierung wieder rückgängig machen würde und die erhaltene Kolloidnanopartikelstabilität wieder verlorengehen liesse.

Dies wird nun verhindert, indem vor dem Auswaschen das Trägermaterial der Kolloidnanopartikel erst noch mit einem Aldehyd chemisch vernetzt und dadurch physikalisch fixiert und stabilisiert wird.

Besonders die chemische Vernetzung führt dazu, dass die Wirkstofffreisetzung aus den vernetzten Kolloidnanopartikeln, jedoch nur noch in verzögertem Ausmass stattfinden kann. Erst nach dem Auswaschen ist die vorbekannte Komposition gebrauchsfertig und, in lyophilisierter Form, lagerbar.

Die erfindungsgemässen Hydrosolteilchen sind pharmakokinetisch und pharmakodynamisch im Blutplasma so rasch wirksam wie eine echte Injektionslösung.

Sie werden generell anders hergestellt und aufgebaut, nämlich durch Vermischen einer Lösung des Cyclosporins in einem mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel mit einer verhältnismässig grossen Menge Wasser, wobei sich entweder im organischen Lösungsmittel ein nicht in Wasser lösliches Kolloid gelöst – oder im Wasser ein wasserlösliches Kolloid befindet, welches das sich nun bildende Wirkstoffhydrosol stabilisiert. Das Hydrosol wird gegebenenfalls zu einer in wässrigem Medium resuspendierbaren Form getrocknet.

Der Unterschied mit dem bekannten Verfahren ist, dass die erfindungsgemässen Hydrosolteilchen aus Wirkstoffmasse bestehen und nicht aus vernetzter Gelatin- oder Albuminmasse und – im Fall der Verwendung von wasserlöslichem Kolloid – mit auswechselbaren Kolloidteilchen oder – im Fall der Verwendung eines wasserunlöslichen Kolloids – mit festen aber unvernetzten – Kolloidteilchen verbunden sind. Das Kolloid stabilisiert das Hydrosol.

Auf die Desolvatisierung, das Entfernen der Salze und die chemische Vernetzung des vorbekannten Verfahrens kann verzichtet werden.

Die neuen Hydrosolformen können besonders zubereitet werden, indem eine Lösung des Wirkstoffes in einem mit Wasser mischbaren Lösungsmittel, wie in einem Alkohol, wie Ethanol oder Isopropanol oder in Aceton, mit einer verhältnismässig grossen Menge Wasser vermischt wird, so gross, dass ein Hydrosol entsteht.

Das Vermischen geschieht ausserdem vorzugsweise so rasch, dass Teilchen in möglichst enger Grössenverteilung entstehen.

Eine enge Grössenverteilung ist erforderlich, damit eine sofortige und eine nachträgliche Materialumverteilung über die Teilchen in der Suspension vermieden wird und keine grösseren Teilchen auf Kosten von kleineren wachsen (=Ostwaldreifung), was zur Instabilität des Hydrosols führt.

Das Vermischen geschieht auch darum so rasch, damit die Hydrosolteilchen möglichst gleichzeitig in grösstmöglicher Anzahl entstehen.

Die Fixierung der Teilchengrösse ist nur möglich, wenn der Einfluss des Wirkstofflösungsmittels minimiert und das organische Lösungsmittel vorzugsweise völlig entfernt wird.

Das Entfernen kann durch Verdampfen, z.B. in einem Rotationsverdampfer stattfinden.

Das von Wirkstofflösungsmittel weitgehend befreite Hydrosol kann dann zur intravenösen Injektion verwendet werden.

Das Verdampfen kann jedoch auch so weit fortgesetzt werden, dass auch das Wasser des Hydrosols verdampft, was vorzugsweise durch Lyophilisieren geschieht, um die Redispergierbarkeit zu gewährleisten.

Bei völliger Verdampfung des Wassers kann ein trockenes Lyophilisat gebildet werden, besonders mit Cyclosporin A, Gelatine, Mannitol und Säurezusatz. Ein solches Lyophilisat ist besonders geeignet, die Stabilität des Hydrosols auf Dauer zu gewährleisten.

Das Lyophilisat kann zur Herstellung von pharmazeutischen Kompositionen verschiedenster Art und z.B. mit destilliertem Wasser redispergiert und mit unverändertem Zerteilungsgrad für intravenöse Applikation eingesetzt werden. Die Dosierungsmenge des Wirkstoffes ist im allgemeinen etwa gleich wie für die konventionelle i.v. Lösung.

Die pharmazeutischen Präparate gemäss der Erfindung werden eingesetzt bei der Behandlung von Krankheiten, z.B. zur Verwendung als Immunsuppressivum oder gegen Autoimmunkrankheiten, Entzündungszustände oder -krankheiten mit Autoimmunkomponente oder gegen parasitäre Infektionen.

BEISPIEL 1:

0,2 g Cyclosporin A werden in 8 ml Ethanol 94% gelöst. Die Lösung wird durch eine 0,2 Mikrometer Membran filtriert und bei 20°C unter starkem Rühren durch eine Injektionsnadel in eine Vorlage aus Mannit 10,0 g, kaltwasserlöslicher Gelatine (Stoess) 4,0 g und Zitronensäure 2,0 g, die mit destilliertem Wasser auf ein Volumen von 200,0 ml gebracht worden war, gespritzt.

Anschließend werden entsprechende Mengen in geeignete Gefässe abgefüllt und lyophilisiert.

Zur Anwendung werden die Lyophilisate mit destilliertem Wasser redispergiert.

Der mittlere Durchmesser der Teilchen beträgt 0,274 Mikrometer und der Polydispersitätsfaktor 46%.

BEISPIEL 2:

Vier Beagle-Hunde erhielten im Crossover Infusionen von je 20 ml eines resuspendierten Lyophilisats, das gemäss Beispiel 1 hergestellt wurde und das 20,4 mg Cyclosporin A enthielt und 20 ml des verdünnten Konzentrats der Handelsform Sandimmun®-Lösung (eingetragene Marke), die 30 mg Cyclosporin A und daneben polyoxyethyliertes Rizinusöl und Ethanol als Solubilisator enthielt. Von beiden Infusionen wurden die Blutspiegelkurven des Wirkstoffes über 48 Stunden aufgenommen.

Zum korrekten Vergleich wurden die Blutspiegelwerte aus 20,4 mg Sandimmunhydrosol auf 30 mg normiert.

In der Fig. 1 sind die Plasmakonzentrationen in ng/ml als Funktion der Zeit t in Stunden aufgeführt:

= Cyclosporin A-Hydrosol

= Sandimmun®-Lösung

Es können keine signifikanten Unterschiede in Plasmaspiegeln der Infusionsformen nachgewiesen werden. Die jeweiligen Mittelwerte der beiden Plasmaspiegelserien lagen in den Standardabweichungen des anderen.

Patentansprüche

1. Pharmazeutisches Präparat mit einem Cyclosporin als Wirkstoff in Form eines Hydrosols mit Teil-

chen in denen der Wirkstoff in fester Form vorliegt und die einen Durchmesser von 1 bis 10 000 Nanometer aufweisen und die in solcher Weise stabilisiert sind, dass deren Grössenverteilung konstant bleibt, oder in Form der oben beschriebenen stabilisierten Hydrosolteilchen in trockenem oder isoliertem Zustand.

- 5 2. Pharmazeutisches Präparat gemäss Anspruch 1 für intravenöse Applikation.
3. Pharmazeutisches Präparat gemäss einem der Ansprüche 1 oder 2 mit Hydrosolteilchen die einen statistischen mittleren Durchmesser unter 1 Mikrometer aufweisen.
4. Pharmazeutisches Präparat gemäss Anspruch 3 mit Hydrosolteilchen die statistisch einen mittleren Durchmesser unter 0,5 Mikrometer aufweisen.
- 10 5. Pharmazeutisches Präparat gemäss einem der Ansprüche 1 bis 4 mit einem Cyclosporinwirkstoff dessen Löslichkeit in Wasser unter 0,5 g/100 ml liegt.
6. Pharmazeutisches Präparat gemäss Anspruch 5 mit Cyclosporin A als Wirkstoff.
7. Pharmazeutisches Präparat gemäss einem der Ansprüche 1 bis 6 mit Teilchen welche durch Gelatin stabilisiert sind.
- 15 8. Pharmazeutisches Präparat gemäss Anspruch 7 mit einem Gewichtsverhältnis Wirkstoff:Gelatin von 1:10 bis 1:30.
9. Pharmazeutisches Präparat gemäss einem der Ansprüche 6, 7 oder 8 mit einem Gewichtsverhältnis Wirkstoff: Wasser von 1:800 bis 1:1200.
10. Pharmazeutisches Präparat gemäss einem der Ansprüche 1 bis 9 in Form eines Lyophilisats.
- 20 11. Pharmazeutisches Präparat gemäss Anspruch 10 mit einem Träger.
12. Pharmazeutisches Präparat gemäss Anspruch 11 mit einem Polyol als Träger.
13. Pharmazeutisches Präparat gemäss Anspruch 12 mit Mannitol als Träger.
14. Pharmazeutisches Präparat gemäss Anspruch 13 mit einem Gewichtsverhältnis Wirkstoff: Mannitol von 1:40 bis 1:60.
- 25 15. Pharmazeutisches Präparat gemäss einem der vorigen Ansprüche, das ein Säureadditiv enthält.
16. Pharmazeutisches Präparat gemäss Anspruch 15 mit Zitronensäure als Säureadditiv.
17. Pharmazeutisches Präparat gemäss Anspruch 16 mit einem Gewichtsverhältnis Wirkstoff: Zitronensäure von 1:8 bis 1:12.
18. Pharmazeutisches Präparat gemäss einem der vorigen Ansprüche mit Hydrosolteilchen aus festem Wirkstoff.
- 30

35

40

45

50

55

60

65

FIG. 1

