(19) **Bundesrepublik Deutschland**
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 696 33 222 T2** 2005.09.08

(12) # Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 0 810 853 B1**
(21) Deutsches Aktenzeichen: **696 33 222.1**
(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US96/02346**
(96) Europäisches Aktenzeichen: **96 906 566.3**
(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 96/025918**
(86) PCT-Anmeldetag: **23.02.1996**
(87) Veröffentlichungstag der PCT-Anmeldung: **29.08.1996**
(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **10.12.1997**
(97) Veröffentlichungstag der Patenterteilung beim EPA: **25.08.2004**
(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **08.09.2005**

(51) Int Cl.[7]: **A61K 9/12**
A61K 9/51, A61K 9/14, A61K 9/72, A61K 31/57

(30) Unionspriorität:

394103	**24.02.1995**	**US**
589681	**19.01.1996**	**US**

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, SE

(73) Patentinhaber:
Elan Pharma International Ltd., Shannon, IE

(74) Vertreter:
Dörries Frank-Molnia & Pohlman, 80538 München

(72) Erfinder:
WOOD, Ray W., Fort Washington, US; DECASTRO, Lan, West Chester, US; BOSCH, H.William, Bryn Mawr, US

(54) Bezeichnung: **NANOPARTIKEL-DISPERSIONEN ENTHALTENDE AEROSOLE**

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

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

Beschreibung

Gebiet der Erfindung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft das Gebiet der Nanopartikel und insbesondere die aerosolische Form.

Hintergrund der Erfindung

[0002] Die Applikation therapeutischer Wirkstoffe in den Atemwegen ist sowohl für die lokale als auch systemische Behandlung von Krankheiten von großer Bedeutung. Mit herkömmlichen Verfahren ist die Wirkstoffapplikation in der Lunge extrem ineffizient. Versuche, lungengängige wässrige Suspensionen von schlecht löslichen Verbindungen zu entwickeln, waren nicht erfolgreich. Mikronisierte therapeutische Wirkstoffe, die in wässrigem Medium suspendiert sind, sind zu groß, um als aerosolisierte wässrige Tropfen abgegeben zu werden. Es wird vermutet, dass mit herkömmlichen Verfahren ungefähr 10–20% des Wirkstoffes die Lunge erreichen. Es gibt insbesondere Verluste an die Vorrichtung, die zur Applikation des Wirkstoffes verwendet wird, Verluste in Mund und Hals und beim Ausatmen. Diese Verluste führen zu Schwankungen in den therapeutischen Konzentrationen und zu schlechter therapeutischer Steuerung. Außerdem kann die Wirkstoffablagerung in Mund und Hals zu systemischer Aufnahme und unerwünschten Nebenwirkungen führen.

[0003] Die Effizienz der Wirkstoffapplikation in den Atemwegen wird größtenteils durch die Partikelgrößenverteilung bestimmt. Große Partikel (größer als 10 μm) werden hauptsächlich im hinteren Bereich des Halses abgelagert. Mehr als 60% der Partikel mit einer Größe zwischen 1 und 10 μm werden mit dem Luftstrom in die obere bronchiale Region der Lunge geführt, wo sie sich größenteils absetzen. Bei Partikeln von weniger als ungefähr 1 μm dringen im wesentlichen alle Partikel in die Lunge und werden in den Bereich der peripheren Alveolen geführt, ungefähr 70% werden jedoch ausgeatmet und gehen daher verloren.

[0004] Neben der Ablagerung muß die relative Absorptionsrate und Clearancerate des therapeutischen Wirkstoffes berücksichtigt werden, um die Menge des therapeutischen Wirkstoffes zu bestimmen, der den Wirkungsort erreicht. Da sich 99,99% der verfügbaren Fläche in den peripheren Alveolen befindet, kann eine rasche Absorption durch die Applikation der Partikel in der Peripherie erreicht werden. Bezüglich der Clearance bestehen ebenfalls Unterschiede zwischen den zentralen und peripheren Regionen der Lunge. Die peripheren Bereiche der Alveolen besitzen keine Zellen mit Zilien, sondern sind auf die Beseitigung der Partikeln durch Makrophageneinschließung (macorphage engulfment) angewiesen. Dieser wesentlich langsamere Vorgang kann die Verweildauer der Partikel in der Lunge erheblich verlängern, wodurch die therapeutische oder diagnostische Wirkung erhöht wird. Partikel, die in den oberen Atemwegen abgelagert werden, werden hingegen rasch über den mucoziliären Transport (mucociliary escalator) beseitigt. Das bedeutet, dass die Partikel durch die Schleimhaut auf der Lungenoberfläche abgefangen und in den Hals transportiert werden. Dieses Material wird daher geschluckt oder durch Abhusten beseitigt.

[0005] Obwohl seit langem bekannt ist, dass kleinere Tropfen eines Aerosols tiefer in das Atemsystem gelangen können (Current Concepts in Pharmaceutical Scienes: Dosage and Bioavailability, J. Swarbrick Ed., Lea and febiger, Philadelphia, PA, 1973, S. 97–148), blieben diese größtenteils von theoretischem Interesse. Lediglich das Wissen, dass kleinere Tropfen eines Aerosols tiefer im Atemsystem appliziert werden können, löst nicht das Problem genügend wirksamen therapeutischen Wirkstoff in das Aerosol einzuschließen, insbesondere wenn der therapeutische Wirkstoff nur schlecht in der Aerosolflüssigkeit löslich ist.

[0006] Nanopartikel, beschrieben in US 5,145,684, sind Partikel, die aus einem schlecht löslichen therapeutischen oder diagnostischen Wirkstoff bestehen, an denen ein nicht vernetzter Oberflächenmodifikator adsorbiert ist und die eine durchschnittliche Partikelgröße von weniger als 400 Nanometer (nm) besitzen. Es wird jedoch nichts über Versuche erwähnt, diese Zusammensetzungen zu zerstäuben (aerolisieren oder atomisieren sind gleichwertige Begriffe im Sinne dieser Erfindung) und es ist nicht ersichtlich, dass Zerstäuben dieser Zusammensetzungen geeignete Aerosole zur Verfügung stellen würde oder das es vorteilhaft wäre, solche herzustellen.

[0007] EP 0 602 702 A1 offenbart eine Zusammensetzung, die Nanopartikel, an deren Oberfläche Tyloxapol adsorbiert ist, umfasst, die vorzugsweise einen diagnostischen oder therapeutischen Wirkstoff enthalten und noch bevorzugter einen weiteren Oberflächenmodifikator beinhaltet, der mit ihnen assoziiert ist.

[0008] US 5,091,187 beschreibt wasserunlösliche Wirkstoffe, die durch Formulierung als wässrige Suspensi-

on aus Pospholipid beschichteten Microkristallen injizierbar gemacht werden. Der kristalline Wirkstoff wird durch Ultraschallbehandlung oder andere Verfahren, die eine große Scherung in Gegenwart von Phospholipid oder einem anderen membranbildenden amphipatischen Lipid erzeugt, auf eine Größenordnung von 50 nm bis 10 µm reduziert.

Zusammenfassung der Erfindung

[0009] Entsprechend der Erfindung wird ein zerstäubtes Aerosol aus einer Dispersion aus Flüssigkeitströpfchen zur Verfügung gestellt, wobei

(a) das Aerosol abgestimmt ist auf die Verabreichung an die Lunge eines Säugetiers; und

(b) die Flüssigkeitströpfchen

(i) eine Flüssigkeit,

(ii) Partikel eines kristallinen therapeutischen Wirkstoffes, der in der Flüssigkeit schlecht löslich ist, wobei die Wirkstoffpartikel eine effektive durchschnittliche Partikelgröße von weniger als 1000 nm haben, und

(iii) mindestens einen Oberflächenmodifikator, der an die Oberfläche der kristallinen therapeutischen Wirkstoffpartikel adsorbiert ist, umfassen.

[0010] Ein weiterer Aspekt der Erfindung betrifft ein Verfahren zur Bildung eines erfindungsgemäßen Aerosols, welches die Bildung eines zerstäubten Aerosols aus einer Dispersion aus kristallinen therpeutischen Wirkstoffpartikeln umfasst.

[0011] Die erfindungsgemäßen Aerosole könne zur Therapie oder zur Diagnose verwendet werden.

[0012] Eine weitere Ausführungsform betrifft die Verwendung eines erfindungsgemäßen Aerosols zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Behandlung einer Atemwegserkrankung.

Ausführliche Beschreibung der Erfindung

[0013] Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen sind Aerosole. Aerosole können im Sinne der vorliegenden Erfindung als kolloidale Systeme definiert werden, die aus sehr fein verteilten Flüssigkeitstropfen, die in einem Gas dispergiert und von ihm umgeben sind, bestehen. Die Tropfen in den Aerosolen besitzen typischerweise eine Größe von weniger als ungefähr 50 Micron im Durchmesser, obwohl eine viel kleinerer Tropfengröße möglich ist.

[0014] Die erfindungsgemäßen Aerosole sind besonders geeignet bei der Behandlung von Erkrankungen, die die Atemwege betreffen (respiratory related illness), wie Asthma, Emphysem, akutes Atemwegssyndrom, chronische Bronchitis, zystische Fibrose und erworbene Immunabwehrschwäche, einschließlich im Zusammenhang mit AIDS auftretender Pneumonie (AIDS related pneumonia).

[0015] Die erfindungsgemäßen Aerosole werden durch Zerstäuben einer Nanopartikel enthaltenden Lösung unter Verwendung einer Vielzahl bekannter Zerstäubungsverfahren hergestellt. Das vielleicht einfachste System ist das „zwei-Phasen" System, welches aus einer Wirkstofflösung oder -suspension, im vorliegenden Fall einem Nanopartikel, welcher einen therapeutischen oder diagnostischen Wirkstoff enthält, in einem flüssigen Treibmittel, besteht. Sowohl die flüssige als auch die Dampfphase befinden sich in einem unter Druck stehenden Behälter und beim Öffnen eines Ventils am Behälter wird das flüssige Treibmittel, welches die Nanopartikeldispersion enthält, freigesetzt. Abhängig von der Art der Inhaltsstoffe und der Art der Ventilmechanismuses wird ein feiner aerosolischer Nebel oder ein nasses Aerosolspray hergestellt.

[0016] Es gibt eine Vielzahl an Zerstäubern, die erhältlich sind, um die erfindungsgemäßen Aerosole herzustellen, einschließlich Zerstäuber mit kleinem Volumen. Kompressor betriebene Zerstäuber besitzen eine eingebaute Düsentechnologie und verwenden Druckluft, um das Aerosol zu erzeugen. Kommerziell erhältliche Vorrichtungen sind erhältlich bei Healthdyne Technologies Inc.; Invacare Inc., Mountain Medical Equipment Inc.; Pari Respiratory Inc.; Mada Mediacal Inc.; Purtian-Bennet; Schuco Inc.; Omron Healthcare Inc.; DeVilbiss Health Care Inc. und Hospitak Inc.

[0017] Ultraschallzerstäuber applizieren das Medikament mit einer hohe Ausbeute und werden bei Patienten verwendet, die unter schwerem Asthma leiden oder unter anderen schweren Erkrankungen, die die Atemwege betreffen.

[0018] Die Partikel umfassen einen therapeutischen oder diagnostischen Wirkstoff. (Therapeutische Wirkstof-

fe werden manchmal als Medikament oder Arzneimittel bezeichnet. Besagter diagnostischer Wirkstoff ist typischerweise ein Kontrastmittel, beispielsweise ein Röntgenkontrastmittel, kann aber auch ein anderer diagnostischer Stoff sein). Der therapeutische oder diagnostische Wirkstoff existiert als diskrete kristalline Phase. Die kristalline Phase unterscheidet sich von der nicht-kristallinen oder amorphen Phase, die sich bei Präzipitationsverfahren ergeben, wie in EP 0 275,796 beschrieben.

[0019] Der Erfindung kann mit einer großen Vielzahl von therapeutischen oder diagnostischen Wirkstoffen ausgeführt werden. Der therapeutische oder diagnostische Wirkstoff ist im wesentlichen vorzugsweise in Reinform vorhanden. Der therapeutische oder diagnostische Wirkstoff sollte schlecht löslich und in mindestens einem flüssigen Mittel dispergierbar sein. Unter „schlecht löslich" wird verstanden, dass der therapeutische oder diagnostische Wirkstoff eine Löslichkeit in dem flüssigen Dispergiermittel von weniger als ungefähr 10 mg/ml, und vorzugsweise von weniger als ungefähr 1 mg/ml besitzt. Ein bevorzugtes flüssiges Dispergiermittel ist Wasser. Die Erfindung kann jedoch mit anderen flüssigen Mitteln, in denen der therapeutische oder diagnostische Wirkstoff schlecht löslich und dispergierbar ist, ausgeführt werden, einschließlich beispielsweise wässrige Salzlösungen, Distelöl und Lösungsmitteln, beispielsweise Ethanol, t-Butanol, Hexan und Glycol. Der pH des wässrigen Dispergiermittels kann durch im Stand der Technik bekannte Verfahren eingestellt werden.

[0020] Geeignete therapeutische oder diagnostische Wirkstoffe können aus einer Vielzahl bekannter Klassen therapeutischer oder diagnostischer Wirkstoffe ausgewählt werden, einschließlich, beispielsweise, Analgetika, anti-inflammatorische Wirkstoffe, Anthelminthika, anti-arrhythmische Wirkstoffe, Antibiotika (einschließlich Penicillin), Antikoagulanzien, Antidepressiva, antidiabetische Wirkstoffe, Antiepileptika, Antihistaminika, blutdrucksenkende Wirkstoffe, antimuscarinische (antimuscarinic) Wirkstoffe, antimycobakterielle Wirkstoffe, antineoplastische Wirkstoffe, Immunsuppressiva, Antithyroidwirkstoffe (antithyroid agents), antivirale Wirkstoffe, anxiolytische Sedativa (hypnotische und neuroleptische), Adstringenzien, betaadrenozeptorblockierende Wirkstoffe, Blutprodukte und -ersatzstoffe, inotrope Herzwirkstoffe, Kontrastmittel, Kortikosteroide, Hustensuppressoren (Expektoranzien und Mucolytika), diagnostische Wirkstoffe, diagnostische bildgebende Wirkstoffe, Diuretika, dopaminerge Wirkstoffe (dopaminergics) (Anti-Parkinson Wirkstoffe), Hämostatika, immunologische Wirkstoffe, fettregulierende Wirkstoffe, Muskelrelaxanzien, Parasympathomimetika, parathyroides Calcitonin und Bisphosphonate, Prostaglandine, Radiopharmazeutika, Geschlechtshormone (einschließlich Steroide), antiallergische Wirkstoffe, Stimulanzien und Appetitzügler, Sympathomimetika, thyroide Wirkstoffe, Vasodilatoren und Xanthine. Bevorzugte therapeutische und diagnostische Wirkstoffe schließen solche ein, die für die orale und intravenöse Verabreichung vorgesehen sind. Eine Beschreibung dieser Klassen therapeutischer Wirkstoffe und diagnostischer Wirkstoffe und eine Aufzählung der Vertreter innerhalb jeder Klasse kann in Martindale, The Extra Pharmacopoeia, 29. Auflage, The Pharmaceutical Press, London, 1989, gefunden werden. Die therapeutischen oder diagnostischen Wirkstoffe sind kommerziell erhältlich und/oder können durch im Stand der Technik bekannte Verfahren hergestellt werden.

[0021] Bevorzugte diagnostische Wirkstoffe schließen das röntgen-bildgebende Mittel WIN-8883 (Ethyl-3,5-diactamido-2,4,6-triiodobenzoat) auch bekannt als Ethylester der Diatrizoesäure (EEDA), WIN 67722, d. h. (6-Ethoxy-6-oxohexyl-3,5-bis(acetamido)-2,4,6-triiodobenzoat; Ethyl-2-(3,5-bis(acetamido)-2,4,6-triiodobenzoyloxy)butyrat (WIN 16318); Ethyldiatrizoxyacetat (WIN 12901); Ethyl-2-(3,5-bis(acetamido)-2,4,6-triiodobenzoyloxy)propionat (WIN 16923); N-Ethyl-2-(3,5-bis(acetamido)-2,4,6-triiodobenzoyloxyacetamid (WIN 65312); Isopropyl-2(3,5-bis(acetamido)-2,4,6-triiodobenzoyloxy)acetamid (WIN12855); Diethyl-2-(3,5-bis(acetamido)-2,4,6-triiodobenzoyloxymalonat (WIN 67721); Ethyl-2-(3,5-bis(acetamido)-2,4,6-triiodobenzoyloxy)-phenylacetat (WIN 67585); 1,3-Propandisäure, [[3,5-Bis(acetylamino)-2,4,5-triodobenzoyl]oxy]-, Bis(1-methyl)ester (WIN 68165) und Benzoesäure, 3,5-Bis(aceytlamino)-2,4,6-triodo-,4-(ethyl-3-ethoxy-2-butenoat)ester (WIN68209). Geeignete diagnostische Wirkstoffe sind auch solche, die in US 5,260,478, US 5,264,610, US 5,322,679 und US 5,300,739 offenbart sind.

[0022] Bevorzugte Kontrastmittel schließen solche ein, die sich erwartungsgemäß unter physiologischen Bedingungen relativ rasch zersetzen und somit jegliche partikelassoziierte Entzündungsantwort minimieren. Die Zersetzung kann sich durch enzymatische Hydrolyse, das Löslichmachen von Carbonsäuren bei physiologischem pH oder andere Mechanismen ergeben. Schlecht lösliche iodierte Carbonsäuren, beispielsweise Iodipamid, Diatrizoesäure und Metrizamid zusammen mit hydrolytisch labilen iodierten Vertretern, beispielsweise WIN 67721, WIN 12901, WIN 68165 und WIN 68209 oder andere können somit bevorzugt sein.

Oberflächenmodifikatoren

[0023] Geeignete Oberflächenmodifikatoren können vorzugsweise aus bekannten organischen und anorganischen pharmazeutischen Arzneimittelträgern ausgewählt werden. Solche Arzneimittelträger schließen ver-

schiedene Polymere, Oligomere mit niederem Molekulargewicht, natürliche Produkte und oberflächenaktive Stoffe ein.

[0024] Repräsentative Beispiele solcher Oberflächenmodifikatoren schließen Gelatine, Casein, Lecithin (Phosphatide), Akaziengummi, Cholesterin, Traganth, Stearinsäure, Benzalkoniumchlorid, Calciumstearat, Glycerolmonostearat, Ketostearyloalkohol, Ketomacrogol, emulgierende Wachse, Sorbitanester, Polyoxyethylenalkylether, beispielsweise Macrogolether, wie Ketomacrogol 1000, Polyoxyethylen-Ricinusöl-Derivate, Polyoxyethylensorbitanfettsäureester, z. B. die kommerziell erhältlichen Tweens™, Polyethylenglycole, Polyoxyethylenstearate, kolloidales Siliziumdioxid, Phosphate, Natriumdodecylsulfat, Calcium-Carboxymethylcellulose, Natrium-Carboxymethylcellulose, Methylcellulose, Hydroxyethylcellulose, 5-Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcelluloseph thalat, nichtkristalline Cellulose, Magnesiumaluminiumsilikat, Triethanolamin, Polyvinylalkohol und Polyvinylpyrrolidon (PVP) ein. Die meisten dieser Oberflächenmodifikatoren sind bekannte Arzneimittelträger und sind detailiert im Handbook of Pharmaceutical Excipients, gemeinsam veröffentlicht durch die American Pharmaceutical Association und The Pharmaceutical Society of Great Britain, The Pharmaceutical Press, 1986, beschrieben.

[0025] Besonders bevorzugte Oberflächenmodifikatoren schließen Polyvinylpyrrolidon, Tyloxapol, Poloxamere, beispielsweise Pluronics™ F68 und F108, die Blockcopolymere des Ethylenoxids und des Propylenoxids sind, und Polyoxamine, beispielsweise Tetronics™ 908 (auch bekannt als Poloxamin™ 908), welches ein tetrafunktionales Blockcopolymer aus einer sequenziellen Addition von Propylenoxid und Ethylenoxid an Ethylendiamin ist, erhältlich bei BASF, Dextran, Lecithin, Dialkylester des Natriumsulfosuccinates, beispielsweise Aerosol OTs™, welches ein Dioctylester des Natriumsulfosuccinates ist, erhältlich bei American Cyanimid Duponols™ P, welches ein Natriumlaurylsulfat ist, erhältlich bei DuPont, Tritons X-200, welches ein Alkylarylpolyethersulfonat ist, erhältlich bei Rohn und Haas, Tween™ 20 und Tween™ 80, welche Polyoxyethylensorbidfettsäureester sind, erhältlich bei ICI Spezialitätenchemie; Carbowaxs™ 3550 und 934, welche Polyethylenglycole sind, erhältlich bei Union Carbide; Crodestas™ F-110, welches eine Gemisch aus Sucrosestearat und Sucrosedistearat ist, erhältlich bei Croda Inc., Crodestas™ SL-40, welches bei Croda, Inc. erhältlich ist und SA9OHCO, welches $C_{18}H_{37}CH_2(CON(CH_3)CH_2(CHOH)_4(CH_2OH)_2$ ist, ein. Oberflächenmodifikatoren, die sich als besonders geeignet herausgestellt haben, schließen Tetronics™ 908, die Tweens™, Pluromics™ F-68 und Polyvinylpyrrolidon ein. Weitere geeignete Oberflächenmodifikatoren 15 schließen:
Decanoyl-N-methylglucamid;
N-Decyl-β-D-glucopyranosid;
N-Decyl-β-D-maltopyranosid;
N-Dodecyl-β-D-glucopyranosid;
N-Dodecyl-β-D-maltosid;
Heptanoyl-N-methylglucamid;
N-Heptyl-β-D-glucopyranosid;
N-Heptyl-β-D-thioglucoside;
N-Hexyl-β-D-glucopyranosid;
Nonanoyl-N-methylglucamid;
N-Noyl-β-D-glucopyranosid;
Ocantoyl-N-methylglucamid;
N-Octyl-β-D-glucopyranosid;
Octyl-β-D-thioglucopyranosid und ähnliche ein.

[0026] Ein weiterer geeigneter Oberflächenmodifikator ist Tyloxapol (ein nicht-ionisches flüssiges Polymer des Alkylarylpolyetheralkoholtyps; auch bekannt als Superinon oder Triton). Dieser Oberflächenmodifikator ist kommerziell erhältlich und/oder kann über im Stand der Technik bekannte Verfahren hergestellt werden.

[0027] Ein weiterer bevorzugter Oberflächenmodifikator ist p-Isononylphenoxypoly(glycidol) auch bekannt als Olin-IOG™ oder Surfactant 10-G, kommerziell erhältlich als IOG™ bei Olin Chemicals, Stamford, Connecticut.

Nicht-ionische Oberflächenmodifikatoren

[0028] Bevorzugte Oberflächenmodifikatoren können ausgewählt werden aus bekannten nicht-ionischen Oberflächenmodifikatoren, einschließlich Poloxaminen, beispielsweise Tetronic™ 908 (auch bekannt als Poloxoamin™ 908), welches ein tetrafunktionelles Blockcopolymer ist, aus einer sequenziellen Addition von Propylenoxid und Ethylenoxid an Ethylendiamin, erhältlich bei BASF oder Tetronic™ 1508 (T-1508) oder einem Polymer des Alkylarylpolyetheralkoholtyps, beispielsweise Tyloxapol.

[0029] Die Oberflächenmodifikatoren sind kommerziell erhältlich und/oder können über im Stand der Technik bekannte Verfahren hergestellt werden. Zwei oder mehrere Oberflächenmodifikatoren können kombiniert werden.

Tyloxapol

[0030] Tyloxapol (4-(1,1,3,3-Tetramethylbutyl)-phenolpolymer mit Ethylenoxid und Formaldehyd) ist ein bevorzugter Oberflächenmodifikator und ist ein nicht-ionisches flüssiges Polymer des Alkylarylpolyetheralkoholtyps. Tyloxapol, auch bekannt als „Superinon", ist als geeignetes nicht-ionisches oberflächenaktives Mittel in einer Zusammensetzung mit einem Oberflächenmodifikator für die Lunge in US 4,826,821 und als Stabilisierungsmittel für 2-Dimethylaminoethyl-4-n-butylaminobenzoat in US 3,272,700 offenbart.

[0031] Tyloxapol kann mit den Nanopartikeln assoziiert sein und kann als Oberflächenmodifikator, als Stabilisator und/oder als Dispergiermittel funktionieren. Tyloxapol kann außerdem anderen Zwecken dienen. Tyloxapol kann allen drei Funktionen dienen. Tyloxapol kann als Stabilisator und/oder Dispergiermittel dienen, während eine andere Verbindung als Oberflächenmodifikator wirkt.

Zusätzliche Oberflächenmodifikatoren

[0032] Besonders bevorzugte zusätzliche Oberflächenmodifikatoren sind solche, die Widerstandsfähigkeit gegenüber Partikelaggregation während der Sterilisierung verleihen und schließen Dioctylsulfosuccinat (DOSS), Polyethylenglycol, Glycerin, Natriumdodecylsulfat, Dodecyltrimethylammoniumbromid und ein geladenes Phospholipid, beispielsweise Dimyristoylphosphatidylglycerin ein. Die Oberflächenmodifikatoren sind kommerziell erhältlich und/oder können über im Stand der Technik bekannte Verfahren hergestellt werden. Zwei oder mehrere Oberflächenmodifikatoren können kombiniert werden.

Blockcopolymer-Oberflächenmodifikatoren

[0033] Ein bevorzugter Oberflächenmodifikator ist ein Blockcopolymer, welches mit mindestens einer anionischen Gruppe verbunden ist. Die Polymere enthalten mindestens eine und bevorzugt zwei, drei, vier oder mehrere anionische Gruppen pro Molekül.

[0034] Bevorzugte anionische Gruppen schließen Sulfat, Sulfonat, Phosphonat, Phosphat und Carboxylatgruppen ein. Die anionischen Gruppen sind kovalent an das nicht-ionischen Blockcopolymer angehängt. Der nicht-ionische sulfatierte polymere Oberflächenmodifikator hat ein Molekulargewicht von 1000–50000, vorzugsweise 2000–40000 und bevorzugter 3000–30000. In bevorzugten Ausführungsformen, umfasst das Polymer mindestens ungefähr 50 Gewichts-% und bevorzugter mindestens ungefähr 60 Gewichts-% an hydrophilen Einheiten, z. B., Alkylenoxideinheiten. Der Grund dafür besteht darin, das die Gegenwart eines hauptsächlichen Gewichtsanteils an hydrophilen Einheiten dem Polymer Wasserlöslichkeit verleiht.

[0035] Eine bevorzugte Klasse von Blockcopolymeren, die vorliegend als Oberflächenmodifikatoren geeignet sind, schließen sulfatierte Blockcopolymere des Ethylenoxids und des Propylenoxids ein. Diese Blockcopolymere sind in unsulfatierter Form kommerziell erhältlich als Pluronics™. Spezifische Beispiele unsulfatierter Blockcopolymere schließen F68, F108 und F127 ein.

[0036] Eine weitere Klasse von Blockcopolymeren, die vorliegend geeignet sind, schließen tetrafunktionelle Blockcopolymere aus sequenzieller Addition von Ethylenoxid und Propylenoxid an Ethylendiamin ein. Diese Polymere sind in unsulfatierter Form kommerziell erhältlich als Tetronics™.

[0037] Ein weitere bevorzugte Klasse von Oberflächenmodifikatoren enthält mindestens einen Polyethylenoxidblock (PEO) als hydrophilen Molekülanteil und mindestens einen Polybutylenoxidblock (PBO) als hydrophoben Molekülanteil. Besonders bevorzugte Oberflächenmodifikatoren dieser Klasse sind Diblock, Triblock und höhere Blockcopolymere des Ethylenoxids und des Butylenoxids, wie beispielsweise durch die folgende Strukturformel dargestellt:

(PEO)(PBO); (PEO)(PBO)(PEO);

und

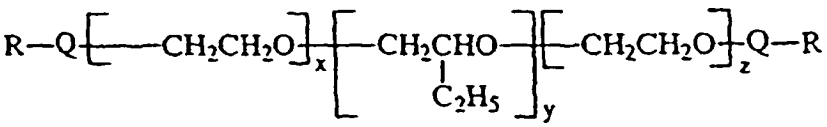
(PEO)(PBO)(PEO)(PBO).

[0038] Die vorliegend geeigneten Blockcopolymere sind bekannte Verbindungen und/oder können leicht über im Stand der Technik bekannte Verfahren hergestellt werden.

[0039] Stark bevorzugte Oberflächenmodifikatoren schließen Triblockcopolymere der Formel

(PEO)(PBO)(PEO)

mit einem Molekulargewicht von 3800 und 5000 ein, die kommerziell erhältlich sind bei Dow Chemical, Midland, Michigan und die B20-3800 und B20-5000 genannt werden. Diese Oberflächenmodifikatoren beinhalten 80 Gewichts-% PEO. In einer bevorzugten Ausführungsform ist der Oberflächenmodifikator ein Triblockpolymer mit der Struktur



Q ist eine anionische Gruppe,
wobei R H oder ein Metalkation, beispielsweise Na^+, K^+ oder ähnliches ist,
X 15–700 ist,
Y 5–200 und
Z 15–700 ist. 30

Mahlen

[0040] Die beschriebenen Partikel können mittels eines Verfahrens hergestellt werden, welches die Schritte des Dispergierens des therapeutischen oder diagnostischen Wirkstoffs in einem flüssigen Dispersionsmedium und das Anwenden mechanischer Mittel in Gegenwart eines Mahlkörpers zur Reduzierung der Partikelgröße des therapeutischen oder diagnostischen Wirkstoffs zu einer wirksamen durchschnittlichen Partikelgröße von weniger als ungefähr 400 nm beträgt, umfasst. Die Partikel können in Gegenwart eines Oberflächenmodifikators größenreduziert werden. Alternativ können die Partikel nach dem Mahlen mit dem Oberflächenmodifikator in Kontakt gebracht werden.

[0041] Der ausgewählte therapeutische oder diagnostische Wirkstoff wird kommerziell erhalten und/oder durch im Stand der Technik bekannte Verfahren als herkömmliche Rohform hergestellt. Bevorzugterweise aber nicht notwendigerweise beträgt die Partikelgröße des ausgewählten therapeutischen oder diagnostischen Wirkstoffs in Rohform, wie über Siebanalyse bestimmt, weniger als 10' µm. Wenn die Rohpartikelgröße des therapeutischen oder diagnostischen Wirkstoffs größer als ungefähr 100 µm ist, werden die Partikel des therapeutischen oder diagnostischen Wirkstoffs bevorzugterweise unter Verwendung eines herkömmlichen Mahlverfahrens, wie Luftstrahlmahlverfahren (airjet milling) oder Fragmentierungsmahlverfahren (fragment milling) auf eine Größe von weniger als 100 µm reduziert.

[0042] Der ausgewählte therapeutische oder diagnostische Wirkstoff in Rohform kann dann einem flüssigen Medium zur Bildung eines Vorgemisches, in welchem es im wesentlichen unlöslich ist, zugefügt werden. Die Konzentration des therapeutischen oder diagnostischen Wirkstoffs in dem flüssigen Medium kann zwischen ungefähr 0,1–60% variieren und beträgt vorzugsweise 5–30% (w/w). Bevorzugterweise aber nicht notwendigerweise ist der Oberflächenmodifikator im Vorgemisch enthalten. Die Konzentration des Oberflächenmodifikators kann von ungefähr 0,1 bis ungefähr 90 Gewichts-% variieren und beträgt vorzugsweise zwischen 1–75 Gewichts-%, noch bevorzugter zwischen 20–60 Gewichts-% bezogen auf das Gesamtgewicht des kombinierten therapeutischen oder diagnostischen Wirkstoffs und des Oberflächenmodifikators. Die scheinbare Viskosität der Vorgemischsuspension beträgt vorzugsweise weniger als ungefähr 1000 Centipoise.

[0043] Das Vorgemisch kann direkt verwendet werden, indem es dem mechanischen Mittel ausgesetzt wird, um die durchschnittliche Partikelgröße in der Dispersion auf weniger als 1000 nm zu reduzieren. Bevorzugterweise wird das Vorgemisch direkt verwendet, falls eine Kugelmühle zum Mahlen verwendet wird. Alternativ kann der therapeutische oder diagnostische Wirkstoff und, gegebenenfalls ein Oberflächenmodifikator, in einem flüssigen Mittel unter geeigneter Umwälzung, z. B. mit einer Walzenmühle (roller mill) oder eines Mixers vom Typ Cowles, dispergiert werden bis eine homogene Dispersion beobachtet wird, in der mit bloßem Auge keine großen Agglomerate sichtbar sind. Bevorzugterweise wird das Vorgemisch vor dem Mahlen einem solchen Dispersionsschritt ausgesetzt, falls eine Mühle mit zirkulierenden Mahlkörpern (recirculating media mill) zum Mahlen verwendet wird. Alternativ kann der therapeutische oder diagnostische Wirkstoff und, gegebenen-

falls ein Oberflächenmodifikator, in einem flüssigen Mittel unter geeigneter Umwälzung, z. B. mit einer Walzenmühle (roller mill) oder eines Mixers vom Typ Cowles, dispergiert werden bis eine homogene Dispersion beobachtet wird, in der mit bloßem Auge keine großen Agglomerate sichtbar sind. Bevorzugterweise wird das Vorgemisch vor dem Mahlen einem solchen Dispersionsschritt ausgesetzt, falls eine Mühle mit zirkulierende Mahlkörpern (recirculating media mill) zum Mahlen verwendet wird.

[0044] Das mechanische Mittel, das zur Reduktion der Partikelgröße des therapeutischen oder diagnostischen Wirkstoffs angewendet wird, kann bequem die Form einer Dispersionsmühle annehmen. Geeignete Dispersionsmühlen schließen eine Kugelmühle, eine Reibemühle (attritor mill), eine Vibrationsmühle und eine Mahlkörpermühle, wie eine Sandmühle oder eine Perlmühle ein. Eine Mahlkörpermühle wird aufgrund der relativ geringen Mahlzeit, zur Erreichung des beabsichtigten Resultates, d. h. die gewünschte Partikelgrößenreduktion, bevorzugt. Für eine Mahlkörpermühle beträgt die scheinbare Viskosität des Vorgemisches vorzugsweise von ungefähr 100 bis ungefähr 1000 Centipoise. Für die Kugelmühle beträgt die scheinbare Viskosität von ungefähr 1 bis zu ungefähr 100 Centipoise. Diese Bereiche liefern tendenziell ein optimales Gleichgewicht zwischen effektiver Partikelfragmentierung und Mahlkörpererrosion.

Darstellungsbedingungen

[0045] Die Mahlzeit kann stark variieren und hängt primär von dem besonderen mechanischen Mittel und den ausgewählten Verfahrensbedingungen ab. Bei der Kugelmühle können Mahlzeiten (processing times) von bis zu fünf Tagen oder länger benötigt werden. Andererseits liefert eine Mahlzeit von weniger als 1 Tag (Verweilzeit von einer Minute bis zu mehreren Stunden) bei stark scherenden Mahlkörpermühlen das gewünschte Resultat.

[0046] Die Partikel müssen bei einer Temperatur größenreduziert werden, bei der den therapeutischen oder diagnostischen Wirkstoff nicht wesentlich degradiert. Mahltemperaturen (processing temperatures) von weniger als ungefähr 30–40°C werden gewöhnlich bevorzugt. Falls erwünscht kann die Verfahrenseinrichtung mit einer herkömmlichen Kühlungseinrichtung gekühlt werden. Das Verfahren kann bequem unter Umgebungstemperaturbedingungen und bei einem Verfahrensdruck, der für den Mahlprozess sicher und effektiv ist, ausgeführt werden. Beispielsweise ist der Umgebungsdruck typisch für Kugelmühlen, Reibemühlen und Vibrationsmühlen. Zur Temperaturkontrolle wird z. B. das Ummanteln oder Eintauchen der Mahlkammer mit/in Eiswasser vorgeschlagen. Verfahrensdrucke von ungefähr 1 psi (0,07 kg/cm^2) bis zu 50 psi (3,5 kg/cm^2) kommen in Betracht. Verfahrensdrucke von ungefähr 10 psi (0,7 kg/cm^2) bis ungefähr 20 psi (1,4 kg/cm^2) sind typisch.

[0047] Der Oberflächenmodifikator muß der Dispersion nach dem Mahlen in einer Menge zugefügt werden, die oben für das Vorgemisch beschrieben wurde, wenn er nicht im Vorgemisch enthalten war. Danach kann die Dispersion durch, z. B. starkes Schütteln, gemischt werden. Optional kann die Dispersion einem Sonifizierungsschritt ausgesetzt werden, z. B. unter Verwendung einer Ultraschallenergiequelle. Die Dispersion kann beispielsweise einer Ultraschallenergie mit einer Frequenz von 20–80 kHz für eine Zeit von ungefähr 1 bis 120 Sekunden ausgesetzt werden.

[0048] Nachdem das Mahlen abgeschlossen ist, wird der Mahlkörper von dem gemahlenen partikulären Produkt (in entweder trockener oder flüssiger Form) unter Verwendung herkömmlicher Trennverfahren, wie Filtration, Sieben durch ein Maschensieb und ähnliches, abgetrennt.

Mahlkörper

[0049] Der Mahlkörper für den Partikelgrößenreduktionsschritt kann aus harten Mitteln, vorzugsweise kugelförmigen oder partikulären mit einer durchschnittlichen Größe von weniger als ungefähr 3 mm und, bevorzugter weniger als ungefähr 1 mm, ausgewählt werden. Solche Mittel können, wenn gewünscht, Partikel mit kürzeren Mahlzeiten zur Verfügung stellen und gewähren einen geringeren Verschleiß der Mahlvorrichtung. Die Auswahl des Mahlkörpermaterials wird nicht als kritisch erachtet. Wir haben gefunden, dass Zirconiumoxid, wie 95% ZrO_2, stabilisiert mit Magnesia, Zirconiumsilikat und Mahlkörper aus Glas, Partikel zur Verfügung stellen, die einen Verunreinigungsgrad besitzen, der für die Herstellung pharmazeutischer Zusammensetzungen als akzeptabel erachtet wird. Andere Mittel, wie Edelstahl, Titan, Aluminium und 95% ZrO_2 stabilisiert mit Yttrium, werden jedoch als geeignet erachtet. Bevorzugte Materialien haben eine Dichte, die größer als ungefähr 3 g/cm^3 ist.

Polymermahlkörper

[0050] Der Mahlkörper kann Partikel, vorzugsweise im wesentlichen kugelförmige, z. B. Perlen, die im we-

sentlichen aus polymerem Harz bestehen, umfassen. Alternativ kann der Mahlkörper Partikel umfassen, die einen Kern mit einer adherierenden Beschichtung aus polymerem Harz enthalten.

[0051] Im allgemeinen sind die vorliegend geeigneten polymere Harze chemisch und physikalisch inert, im wesentlichen frei von Metallen, Lösungsmitteln und Monomeren und weisen eine ausreichende Härte und Sprödigkeit auf, die ermöglichen, dass sie während des Mahlens nicht zersplittert oder zermalmt werden. Geeignete Polymerharze schließen vernetzte Polystyrole, wie mit Divinylbenzol vernetztes Polystyrol; Styrolcopolymere; Polycarbonate; Polyacetale, wie z. B. Delrin™; Vinylchloridpolymere und -Copolymere; Polyurethane; Polyamide; Poly(tetrafluoroethylene), z. B. Teflon™ und andere Fluoropolymere; Polyethylene hoher Dichte; Polypropylene; Celluloseether und -ester, wie Celluloseacetat; Polyhydroxymethacrylat; Polyhydroxyethylacrylat und silikonhaltige Polymere, wie z. B. Polysiloxane und ähnliche, ein. Das Polymer kann biologisch abbaubar sein. Biologisch abbaubare Polymere schließen beispielsweise Poly(lactide), Poly(glycolid)-Copolymere aus Lactiden und Glycolid, Polyanhydride, Poly(hydroxyethylmethacylat), Poly(iminocarbonate), Poly(N-acylhydroxyprolin)ester, Poly(N-palmitoylhydroxyprolin)ester, Ethylen-vinylacetat Copolymere, Poly(orthoester), Poly(caprolactone) und Poly(phosphazene) ein. Im Fall von biologisch abbaubaren Polymeren können Verunreinigungen des Mahlkörpers selbst vorteilhafterweise in vivo in biologisch akzeptable Produkte metabolisiert werden, die aus dem Körper ausgeschieden werden können.

[0052] Die Polymerharze können eine Dichte von 0,8 bis 3,0 g/cm^3 haben. Harze mit einer höheren Dichte werden insofern bevorzugt, als dass angenommen wird, dass sie eine wirksamere Partikelgrößenreduktion gewährleisten.

[0053] Die Mahlkörper bewegen sich vorzugsweise in einem Größenbereich von ungefähr 0,1 bis ungefähr 3 mm. Zum Feinmahlen, haben die Mahlkörper vorzugsweise eine Größe von ungefähr 0,2 bis ungefähr 2 mm und bevorzugter von ungefähr 0,25 bis ungefähr 1 mm.

[0054] In einem alternativen Verfahren, wird der therapeutische oder diagnostische Wirkstoff in Form von Submicron-Partikeln hergestellt, indem das Mittel in Gegenwart eines Mahlkörpers mit einer mittleren Partikelgröße von weniger als ungefähr 75 Micron gemahlen wird.

[0055] Das Kernmaterial des Mahlkörpers kann bevorzugt aus Materialien ausgewählt werden, die, wenn sie als Kugeln oder Partikel hergestellt werden, als geeignete Mahlkörper bekannt sind. Geeignete Kernmaterialien schließen Zirconiumoxide (wie 95% Zirconiumoxid stabilisiert mit Magnesia oder Ytterium), Zirconiumsilikate, Glass, Edelstahl, Titan, Aluminium, Ferrite und ähnliches ein. Bevorzugte Kernmaterialien haben eine Dichte, die größer als ungefähr 2,5 g/cm^3 ist. Es wird angenommen, dass die Auswahl eines Kernmaterials mit hoher Dichte die effektive Partikelgrößenreduktion erleichtert.

[0056] Es wird angenommen, dass sich die geeignete Dicke des Polymermantels um den Kern in einem Bereich von ungefähr 1 bis ungefähr 500 Micron bewegt, obwohl eine Dicke außerhalb dieses Bereichs in manchen Anwendungen geeignet sein kann. Die Dicke des Polymermantels beträgt vorzugsweise weniger als der Durchmesser des Kerns.

[0057] Die Kerne können durch im Stand der Technik bekannte Verfahren beschichtet werden. Geeignete Verfahren schließen Spritzüberzug, Überzug im Fließbett (fluidized bed coating) und Schmelzüberzug ein. Eine Adhesionsunterstützung oder Verbindungschichten können optional zur Verfügung gestellt werden, um die Adhesion zwischen dem Kernmaterial und dem Harzmantel zu verbessern. Die Adhesion des Polymermantels am Kermaterial kann durch die Behandlung des Kernmaterials mit adhesionsfördernden Verfahren, wie Aufrauhen der Kernoberfläche, Koronaentladung und ähnliches, verbessert werden.

Kontinuierliches Mahlen

[0058] In einem bevorzugten Mahlverfahren, werden die Partikel eher kontinuierlich als in Chargen hergestellt. Das kontinuierliche Verfahren umfasst die Schritte des kontinuierlichen Einführens des therapeutischen oder diagnostischen Wirkstoffs und des harten Mahlkörpers in die Mahlkammer, das Kontaktieren des Mittels mit dem Mahlkörper während des Aufenthaltes in der Kammer, um die Partikelgröße des Mittels zu reduzieren, das kontinuierliche Entfernen des Mittels und des Mahlkörpers aus der Mahlkammer und das anschließende Trennen des Mittels vom Mahlkörper.

[0059] Der therapeutische oder diagnostische Wirkstoff und der Mahlkörper werden kontinuierlich aus der Mahlkammer entfernt. Danach wird der Mahlkörper von dem gemahlenen, partikulären Mittel (in entweder tro-

ckener oder flüssiger Dispersionsform) unter Verwendung herkömmlicher Trennungstechniken getrennt, in einem sekundären Verfahren unter Verwendung von Techniken, wie einfache Filtration, Sieben durch einen Maschenfilter oder Maschensieb und ähnlichem. Weitere Trennungsmethoden, wie Zentrifugation, können auch angewendet werden.

[0060] In einer bevorzugten Ausführungsform zirkulieren das Mittel und der Mahlkörper in der Mahlkammer. Beispiele geeigneter Mittel, um solch eine Zirkulierung zu bewirken, schließen herkömmliche Pumpen, wie peristaltische Pumpen, Diaphragmapumpen, Kolbenpumpen, Kreiselpumpen und andere positive Verdrängungspumpen, deren Toleranzbereiche nicht zu eng sind, so dass der Mahlkörper zerstört wird. Peristaltische Pumpen werden im allgemeinen bevorzugt.

[0061] Eine weitere Abwandlung des kontinuierlichen Verfahrens schließt die Verwendung von gemischten Mahlkörpergrößen ein. Beispielsweise kann ein größerer Mahlkörper in herkömmlicher Weise verwendet werden, wenn solche Mahlkörper ausschließlich in der Mahlkammer bleiben. Kleinere Mahlkörper können kontinuierlich durch das System zirkulieren und das Umwälzungsbett der größeren Mahlkörper passieren. In dieser Ausführungsform hat der kleinere Mahlkörper vorzugsweise eine durchschnittliche Partikelgröße von 1 bis 300 µm und der größere Mahlkörper eine mittlere Partikelgröße von 300 bis 1000 µm.

Präzipitationsverfahren

[0062] Ein weiteres Verfahren zur Herstellung der gewünschten nanopartikulären Dispersion ist die Mikropräzipitation. Dies ist ein Verfahren zur Herstellung stabiler Dispersionen des therapeutischen und diagnostischen Wirkstoffs in Gegenwart eines Oberflächenmodifikators und eines kolloidalen stabilitätsverstärkenden oberflächenaktiven Mittels, welches frei von Spuren toxischer Lösungsmittel oder gelösten Schwermetalverunreinigungen ist, durch folgende Verfahrenschritte:

1) Lösen des therapeutischen oder diagnostischen Wirkstoffs unter Rühren in wässriger Base,
2) Hinzufügen der obigen Formulierung 1) zu einer Lösung aus einem oberflächenaktiven Stoff (oder einem Oberflächenmodifikator) unter Rühren zur Bildung einer klaren Lösung, und,
3) Neutralisieren der obigen Formulierung 2) unter Rühren mit einer geeigneten Säurelösung.

[0063] Diesem Verfahren können sich folgende Schritte anschließen:

4) Entfernen des gebildeten Salzes durch Dialyse oder Diafiltration und
5) Konzentrieren der Dispersion durch herkömmliche Mittel.

[0064] Dieses Mikropräzipitationsverfahren erzeugt eine Dispersion des therapeutischen oder diagnostischen Wirkstoffs mit Z-durchschnittlichem (Z-average) Partikelgrößendurchmesser von weniger als 400 nm (gemessen mit Photonkorrelationsspektroskopie), die, bezüglich der Partikelgröße stabil ist, wenn diese bei Raumtemperatur oder unter gekühlten Bedingungen gelagert werden. Solche Dispersionen zeigen auch limitiertes Partikelgrößenwachstum unter Dekontaminierungsbedingungen im Autoklaven, die für pharmazeutische Standardmittel in Blutkonserven (standard blood-pool pharmaceutical agents) verwendet werden.

[0065] Schritt 3 kann semikontinuierlich, über kontinuierliche Chargen oder kontinuierliche Verfahren bei konstanten Durchflußgeschwindigkeiten der Reaktionskomponenten in computer-gesteuerten Reaktoren oder in Röhrenreaktoren (tubular reactors), bei denen der pH der Reaktion über pH-Stat Systeme konstant gehalten werden kann, durchgeführt werden. Die Vorteile solcher Modifikationen sind, dass sie ein kostengünstigeres Herstellungsverfahren für die Herstellung nanopartikulärer Dispersionssysteme in großem Maßstab liefern.

[0066] Zusätzliche Oberflächenmodifikatoren können nach der Präzipitation zu der Dispersion gegeben werden. Danach kann die Dispersion, z. B. durch kräftiges Schütteln, gemischt werden. Die Dispersion kann gegebenenfalls einem Sonifizierungsschritt ausgesetzt werden, z. B. durch die Verwendung einer Ultraschallenergiequelle. Die Dispersion kann beispielsweise einer Ultraschallenergie mit einer Frequenz von 20–80 kHz für eine Dauer von 1 bis 120 Sekunden ausgesetzt werden.

[0067] In einer bevorzugten Ausführungsform folgt dem oben beschriebenen Verfahren ein Schritt 4, welcher das Entfernen gebildeter Salze durch Diafiltration oder Dialyse, umfasst. Dies wird, im Fall der Dialyse, über eine Standarddialyseeinrichtung und über Diafiltration unter Verwendung von im Stand der Technik bekannte Standarddiafiltrationseinrichtungen, ausgeführt. Vorzugsweise besteht der letzte Schritt in der Konzentrierung des dispergierten Mittels auf eine gewünschte Konzentration. Dies wird entweder über Diafiltration oder Verdampfen unter Verwendung von im Stand der Technik bekannten Standardeinrichtungen ausgeführt.

[0068] Ein Vorteil der Mikropräzipitation gegenüber der gemahlenen Dispersion besteht darin, dass das Endprodukt frei von Schwermetallverunreinigungen ist, die durch den Mahlkörper kommen, der aufgrund seiner Toxizität vor der Formulierung des Produktes entfernt werden muß.

[0069] Ein weiterer Vorteil des Mikropräzipitationsverfahrens gegenüber der Lösungsmittelpräzipitation besteht darin, dass das Endprodukt frei von Lösungsmittelspuren ist, die toxisch sein können und durch teure Behandlungen vor der Formulierung des Endproduktes entfernt werden müssen.

[0070] In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform des Mikropräzipitationsverfahrens wird ein kristalliner Wachstumsmodifikator verwendet. Ein kristalliner Wachstumsmodifikator ist definiert als eine Verbindung, die in dem Co-Präzipitationsprozess in die Kristallstruktur der mikropräzipitierten Kristalle des pharmazeutischen Wirkstoffs inkorporiert wird und dadurch das Wachstum oder die Vergrößerung des mikrokristallinen Präzipitates über die sogenannte Ostwald Reifung verhindert. Ein kristalliner Wachstumsmodifikator (auch CGM) ist eine Chemikalie, deren chemische Struktur mindestens 75% identisch zu der des pharmazeutischen Wirkstoffs ist. Unter „identisch" wird verstanden, dass die Strukturen Atom für Atom und in ihre Konnektivität identisch sind. Strukturelle Identität ist durch 75% Identität der chemischen Struktur auf der Basis des Molekulargewichtes gegenüber dem therapeutischen oder diagnostischen Wirkstoffs gekennzeichnet. Die restlichen 25% der Struktur des CGM können fehlen oder durch eine andere chemische Struktur ersetzt sein. Der kristalline Wachstumsmodifikator wird in Schritt 1) mit dem therapeutischen oder diagnostischen Wirkstoff gelöst.

Partikelgröße

[0071] Die Partikelgröße, die hier verwendet wird, bezieht sich auf eine durchschnittliche Partikelgröße, die durch übliche Partikelgrößenmeßmethoden bestimmt wird, die dem Fachmann bekannt sind, wie Sedimentations-Feld-Fluß-Fraktionierung, Photonenkorrelationsspektroskopie oder Scheibenzentrifugation. Falls Photonenkorrelationsspektroskopie (PCS) als Verfahren zur Partikegrößenbestimmung verwendet wird, ist der durchschnittliche Partikeldurchmesser der Z-durchschnittliche Partikeldurchmesser, der dem Fachmann bekannt ist. Unter „einer effektiven Partikelgröße von weniger als ungefähr 1000 nm" wird verstanden, dass mindestens 90% der Partikel eine durchschnittliche Partikelgröße von weniger als 1000 nm pro Gewicht haben, wenn sie über die oben beschriebenen Verfahren bestimmt wird. In einer bevorzugten Ausführungsform beträgt die effektive durchschnittliche Partikelgröße weniger als ungefähr 400 nm und bevorzugter weniger als ungefähr 350 nm. In manchen Ausführungsformen wurde eine effektive durchschnittliche Partikelgröße von weniger als 100 nm erreicht. In Bezug auf die effektive durchschnittliche Partikelgröße haben bevorzugt mindestens 95% und noch bevorzugter mindestens 99% der Partikel eine Partikelgröße unterhalb des effektiven Durchschnitts, z. B. 1000 nm. In besonders bevorzugten Ausführungsformen haben im wesentlichen alle Partikel eine Größe von weniger als 1000 nm. In manchen Ausführungsformen haben im wesentlichen alle Partikel eine Größe von weniger als 400 nm.

Verhältnisse

[0072] Die relative Menge eines therapeutischen oder diagnostischen Wirkstoffs und Oberflächenmodifikators kann stark variieren und die optimale Menge des Oberflächenmodifikators kann beispielsweise von dem bestimmten therapeutischen oder diagnostischen Wirkstoff und dem ausgewählten Oberflächenmodifikator, der kritischen Micellenkonzentration des Oberflächenmodifikators, falls er Micellen bildet, dem Hydrophilie-Lipophiliegleichgewicht (HLB) des Stabilisators, dem Schmelzpunkt des Stabilisators, seiner Wasserlöslichkeit, der Oberflächenspannung der wässrigen Lösung des Stabilisators, etc., abhängen. Der Oberflächenmodifikator ist vorzugsweise in einer Menge von ungefähr 0,1–10 mg pro Quadratmeter Oberfläche des therapeutischen oder diagnostischen Wirkstoffs vorhanden. Der Oberflächenmodifikator kann in einer Menge von 0,1–90%, vorzugsweise 20–60 Gewichts-% bezogen auf das Gesamtgewicht der trockenen Partikel vorhanden sein.

Diagnose

[0073] Ein Verfahren zur diagnostischen Bildgebung zur Verwendung in medizinischen Verfahren entsprechend dieser Erfindung, umfasst die Verabreichung eines diagnostischen bildgebenden Kontrastmittels, in einer zur Kontrasterzeugung wirksamen Menge an den Körper eines Testpatienten, der eine diagnostische Abbildung benötigt. Neben humanen Patienten kann der Testpatient Säugetierspezies, wie Hasen, Hunde, Katzen, Affen, Schafe, Schweine, Pferde, Rinder und ähnliche, einschließen. Danach wird wenigstens ein Teil des Körpers, der das verabreichte Kontrastmittel enthält, Röntgenstrahlen oder einem magnetischen Feld ausgesetzt, um ein Röntgen- oder ein Kernspinbild, welches die Gegenwart des Kontrastmittels wiederspiegelt, zu

erzeugen. Das Abbildungsmuster (image pattern) kann dann sichtbar gemacht werden.

[0074] Jedes Röntgenvisualisierungsverfahren, vorzugsweise ein Verfahren mit hohem Kontrast, wie Computertomographie, kann in herkömmlicher Weise angewendet werden. Alternativ kann das Abbildungsmuster direkt durch eine Kombination aus einem röntgenempfindlichen Leuchtstoffschirm in Kombination mit einem photographischen Silberhalidfilm oder durch die Verwendung eines Leuchtstoffschirmspeichers betrachtet werden.

[0075] Das Sichtbarmachen mit einem magnetresonanzbildgebendem System kann über ein kommerziell erhältliches Kernspinsystem, wie ein General Electric 1.5 T Sigma Bildgebungssystem [1 H Resonanzfrequenz 63,9 Megahertz (MHz)] ausgeführt werden. Kommerziell erhältliche Kernspinsysteme sind typischerweise durch die verwendete Magnetfeldstärke, mit einer Feldstärke von 2,0 Tesla als gängiges Maximum und 0,2 Tesla als gängiges Minimum, gekennzeichnet. Bei einer gegebenen Feldstärke hat jeder detektierte Kern eine charakteristische Frequenz. Bei einer Feldstärke von 1,0 Tesla beträgt die Resonanzfrequenz für Wasserstoff beispielsweise 42,57 MHz; für Phosphor-31 17,24 MHz und für Natrium-23 11,26 MHz.

[0076] Die in einer Zusammensetzung kontrastwirksame enthaltene Menge eines diagnostisches Wirkstoffs, ist diejenige Menge, die notwendig ist, um das Sichtbarmachen eines Gewebes mit, beispielsweise Kernspin- oder Röntgenbildgebung, zu gewährleisten. Das Mittel zur Bestimmung der kontrastwirksamen Menge in einem bestimmten Patienten hängt, wie im Stand der Technik bekannt, von der Art des verwendeten reaktiven magnetischen Materials, der Masse des abzubildenden Patienten, der Empfindlichkeit des Kernspin- oder des Röntgenbildgebungssystem und ähnlichem, ab.

[0077] Nach Verabreichung der Zusammensetzungen wird solange gewartet, bis die verabreichten Zusammensetzungen sich im ganzen Säugerpatient verteilt haben und in die Gewebe des Säugetiers eingedrungen sind. Eine ausreichend lange Zeitdauer beträgt typischerweise ungefähr 20 bis ungefähr 90 Minuten und vorzugsweise ungefähr 20 Minuten bis ungefähr 60 Minuten.

[0078] Die folgenden Beispiele dienen dem weiteren Verständnis der vorliegenden Erfindung.

Beispiel 1 Verwendung des therapeutischen Wirkstoffes Beclamethason

Materialien

[0079] Beclomethasondipropionat (BDP) und Polyvinylalkohol (PVA) wurden von Sigma Chemicals Co. (St. Louis, MO) bezogen und so verwendet. Alle weiteren Chemikalien besaßen analytischen oder besseren Reinheitsgrad.

Nanopartikelherstellung und -charakterisierung

[0080] Die Nanopartikel wurden durch Mahlen aus einer Suspension von 5% Beclomethasondipropionat in einer wässrigen Lösung aus PVA in einer Mahlkörpermühle hergestellt. Das PVA war somit der Oberflächenmodifikator. Die resultierende Partikelgrößenverteilung wurde mittels dynamischer Lichtstreuung bestimmt. Die Partikelgrößenverteilung wurde periodisch während des Versuchsverlaufs kontolliert.

Zerstäubung

[0081] Ein Druckluftgaszylinder, der mit einem Druckregulator ausgerüstet war, wurde als Quelle verwendet. Der Regulator wurde mit dem Puritan-Bennet Raindrop Zerstäuber (Lenexa, KA) über einen Sauerstoffschlauch verbunden. Ein Ausgangsanschluß des T-Verbindungsstückes des Zerstäubers wurde mit einem Gummistopfen der Größe #2 blockiert. An dem anderen Ausgangsanschluß wurde ein Tygonschlauch mit 1,27 cm id (1/2" id) angepaßt. Dies wiederum führte anfänglich zu einem kallibrierten Durchflußmesser, durch welchen die Durchflußgeschwindigkeit vor jedem Experiment eingestellt wurde. Nach der Kallibrierung wurde der Gasfluß durch Schließen des Hauptzylinderventils gestoppt. Der Durchflußmesser wurde entfernt und der Zerstäuber wurde an ein Y-Verbindungsstück mit 24/24 Verbindungen über einen Schlauch mit 1,27 cm id und 15,24 cm Länge (1/2" id, 6" Länge) angeschlossen. Das Y-Verbindungsstück wurde an den Kaskadenimpaktor (Andersen Mark I, Andersen Samplers Ind. Atlanta, GA) über einen konstruierten Edelstahladapter bestehend aus einem konisch zulaufenden Stück, das in einen 24/40 Grundglasverbindungsstück paßt, und einen zylindrischen Stück mit einer Gummi-O-Ringdichtung, die in das oberer Ende des Kaskadenimpaktors paßt, angeschlossen. Die Flußgeschwindigkeit der Luft durch den Impaktor wurde durch eine Vakkumpumpe gehalten

und über einen kallibrierteren Durchflußmesser auf die empfohlenen 28,3 L/min reguliert.

[0082] Vorläufige Experimente zeigten, dass ein Druck zwischen 1,38 und 2,76 kPa (20 und 40 psig) wenig Einfluß auf die Wirkung des Zerstäubers oder die resultierende Aerosolgrößenverteilung hat. Der Druck wurde daher bei 40 psig konstant gehalten. Versuche zum Effekt der Flußgeschwindigkeit auf die Zerstäuberwirkung und Aerosolgrößeverteilung wurden ebenfalls ausgeführt. Wenn die Flußrate von 5 auf 2 L/min reduziert wurde, hatten die Aerosolpartikel einen fortschreitenden größeren aerodynamischen Durchmesser. Bei einer Flußgeschwindigkeit von 8 L/min wurde extreme Schaumbildung beobachtet. Alle Versuche wurden daher bei einer Flußgeschwindigkeit von 6 L/min durchgeführt.

Suspension und Nanopartikelzerstäubung

[0083] Formulierungen für das Zerstäuben bestanden aus einer 0,2% Beclomethasondipropionatdispersion mit PVA. Die Zerstäuber hatten entweder ein Volumen von 2 ml oder 6 ml. Zwei Konzentrationen des PVA wurden verwendet, die durch Verdünnen der ursprünglichen 5% (w/v) nanopartikulären Dispersion mit einer PVA Lösung, welche die gleiche PVA Konzentration wie die ursprüngliche Dispersionskonzentration hat, oder mit Wasser hergestellt wurden. Der Zerstäuber wurde gefüllt und Teilproben der Lösung wurden entnommen für die anschließende Bestimmung der Wirkstoffkonzentration. Das Gewicht wurde ebenfalls bestimmt. Der Zerstäubungsprozeß wurde durch das Öffnen des Ventils am Hauptgaszylinder gestartet und die Zeitdauer bis zum Schäumen oder Spritzen des Zerstäubers wurde bestimmt und zusätzliche Teilproben wurde zur Analyse entnommen. Der Massenanteil der aus dem Zerstäuber ausgetreten war, wurde aus der Gewichtsdifferenz des Zerstäubers vor und nach dem Zerstäuben bestimmt. Dies wurde mit der zum Zerstäuben der Dispersion benötigten Zeit verknüpft, um die Austrittsgeschwindigkeit der Masse in Milliliter zerstäubter Dispersion/Zeiteinheit und den Austritt aus dem Zerstäuber als zerstäubtes Dipsersionsvolumen/Liter Luft zu erhalten.

[0084] Teilproben, die dem Zerstäuber entnommen wurden, wurden mit 50% (v/v) Ethanol in Wasser verdünnt und die Absorption bei 240 nm bestimmt. Die Konzentration des BDP wurde durch die Messung der Absorption von geeigneten Standards bestimmt. Aus den Massen des Zerstäuber vor und nach der Zerstäubung und den BDP Konzentrationen wurde der im Zerstäuber verbleibende BDP-Antiel berechnet. Die Masse an BDP, die im Kaskadenimpaktor gesammelt wurde und die Aerosolpartikelgrößenverteilung wurden über Extraktion der Impaktorstufen mit 10 ml einer Ethanol/Wasser Lösung bestimmt. Teilproben wurden entnommen und die Absorptionen und anschließend die Konzentrationen bestimmt. Der mittlere aerodynamische Massendurchmesser und die geometrische Standardabweichung der Partikelverteilung wurde durch graphische Darstellung der kumulativen Masse der Stufen des Impaktors als Funktion des Logarithmus des „cut-off" Durchmessers erhalten. Mit der kumulativen Masse, die aus dem Kaskadenimpaktor bestimmt wurde, und der Ausgangsmenge des im Zerstäuber enthaltenen BDP wurde der Anteil des BDP, der den Impaktor erreichte, berechnet.

[0085] Um die Fraktionierung der Dispersion zu erfassen, wurden die Nanopartikel und Suspensionen mit PVA Lösungen, die 0,1% Natriumfluorescein enthielten, verdünnt. Die Zerstäubung wurde, wie oben beschrieben, durchgeführt. Da Fluorescein eine wesentliche Absorption bei sowohl 490 und 240 nm hat, während BDP eine Absorption erst bei 240 nm besitzt, wurde die Absorption der verdünnten Teilproben bei diesen beiden Wellenlängen bestimmt. Die Konzentration des Fluorescein wurde aus der Absorption bei 490 nm und dem gemessenen Absorptionsvermögen bestimmt. Zur Bestimmung der BDP Konzentration wurde der Absorptionsbeitrag des Fluoresceins bei 240 nm basierend auf der Absorption, die bei 490 nm bestimmt wurde und der Korrektur der unterschiedlichen Absorptionsvermögen bei diesen beiden Wellenlängen subtrahiert.

Rasterelektronenmikroskopie

[0086] REM wurde an Nanopartikeln nach der Zerstäubung ausgeführt. Zwei Dispersionen, die 0,1 und 2,5% oberflächenaktiven Stoff enthielten, wurden hergestellt. Diese wurden in den Zerstäuber gegeben und 2 cm rechteckige Glasmikroskopieobjektträger wurden auf jeder Stufe des Impaktors plaziert. Die Glasobjektträger wurden entfernt und mit Platin bespritzt. Mikrografien wurden mittels eines JEOL 840-II ElectroScan Environmental ESEM (Peabody, Mass.) gemacht.

Resultate

[0087] Nanopartikel des Beclomethasondipropionat in 2,5% Polyvinylalkohol hatten eine Partikelgrößenverteilung von 0,26 ± 0,13 µm. Diese Größe blieb während des Versuches konstant; noch gab es Anzeichen chemischer Instabilität. Außerdem blieb die Partikelgröße der verdünnten Dispersionen zumindest für die Dauer des Experiments konstant.

[0088] Für das Zerstäuben wurden vier Formulierungen getestet. Diese sind in Tabelle 1 gelistet. Die erste war eine Suspension aus roher BDP-Wirkstoffsubstanz in 2,5% oberflächenaktiver Substanz in einem Volumen von 2 ml. Die zweite setzte sich aus einer Dispersion von Nanopartikeln zusammen, was einen direkten Vergleich mit der Suspensionsformulierung erlaubte. Die dritte war ebenfalls eine kolloidale Dispersion, aber die Konzentration der oberflächenaktiven Substanz war mit 0,1% geringer. Die vierte war ähnlich der dritten aber enthielt ein größeres Volumen von 6 ml.

[0089] In Tabelle II sind die Ergebnisse der Zerstäubung der vier Formulierungen gegeben. Die zweite Spalte liefert die Austrittsgeschwindigkeit der Masse, d. h. die Geschwindigkeit bei der die gesamte Dispersionsmasse aus dem Zerstäuber austritt. Die Formulierungen I und II sind ähnlich genauso wie die Formulierungen III und IV. Der Unterschied zwischen diesen beiden Formulierungssätzen besteht darin, dass I und II eine oberflächenaktive Substanz mit einer Konzentration von 2,5% hatten, wohingegen III und IV eine oberflächenaktive Substanz mit einer Konzentration von 0,1% hatten.

[0090] Die dritte Spalte spiegelt den gesamten Massenanteil der Dispersion wieder, der im Zerstäuber verblieb. Der verbleibende Massenanteil war zwischen 0,27 und 0,69, was zeigt, dass eine beträchtliche Menge des Materials im Zerstäuber verblieb. Außerdem waren Formulierungen I, II und III ähnlich, aber die Formulierung IV hatte einen signifikant geringeren Massenanteil, der im Zerstäuber verblieb. Die Formulierung IV unterscheidet sich von den anderen darin, dass sie ein Ausgangsvolumen von 6 ml enthielt.

[0091] In der nächsten Spalte ist der Anteil des BDP gegeben, der im Zerstäuber blieb. Diese Anteile reichen von 0,29 bis 0,89. Bei einem Vergleich der verbleibenden Anteile, hatte Formulierung I, die die Suspension enthielt, ungefähr 90% BDP, welches im Zerstäuber verblieb. Die Formulierung III dagegen, die 0,1% oberflächenaktive Substanz enthielt, hatte eine signifikant geringeren Anteil an im Zerstäuber verbleibendem BDP. Ein noch drastischerer Abfall des verbleibenden Anteils wurde mit der Formulierung IV beobachtet, die eine geringe Konzentration an oberflächenaktiver Substanz, sowie ein größeres Volumen besaß.

[0092] Bemerkenswert ist auch der Vergleich zwischen den Anteilen des verbleibenden BDP relativ zu dem Teil der gesamten im Zerstäuber verbleibenden Masse. Bei der Formulierung I gab es eine signifikant größeren Anteil an BDP relativ zu der verbleibenden Gesamtmasse. Zahlenmässig trifft dies auch auf die Formulierung II zu: es gab jedoch eine größerer Variabilität in diesen Messungen, die keine statistischen Unterschiede in den verbleibenden Anteilen aufwiesen. Zwischen den Formulierungen III und IV gab es keine Unterschiede.

[0093] Der Anteil an BDP, der den Zerstäuber erreichte ist ebenfalls in Tabelle II gegeben. Man sieht, dass nur ungefähr 7% des als Suspension dargebotenem BDP Wirkstoffes in Rohform den Impaktor erreichten. Die Verwendung von Nanopartikeln führte im Vergleich dazu zu einem wesentlich höheren Anteil, der den Impaktor erreichte. Dieser reichte von 0,17 bis über 0,34. In den Formulierungen II und III, die 2 ml Dispersion enthielten, erreichten ungefähr 18% des BDP den Impaktor. Bei der Formulierung IV mit dem großen Volumen, erreichten fast 35% des BDP den Impaktor.

[0094] Schließlich ist es offensichtlich, das die ursprünglich in den Zerstäuber gegebene Menge an BDP gleich der Menge an BDP ist, die im Zerstäuber verbleibt, addiert zu der Menge an BDP im Impaktor. Wenn das Massengleichgewicht in Anteilen ausgedrückt wird, sollte der im Zerstäuber verbleibende Anteil an BDP plus der Anteil an BDP im Impaktor gleich eins ergeben. Wie aus den Anteilen, die in Tabelle II angegeben sind, gefolgert werden kann, war dies nur für die Formulierung II der Fall. In den anderen Fällen gab es einen Nettoverlust an BDP. Besonders bei der Formulierung III wurden nur 80% an BDP nachgewiesen und bei der Formulierung IV wurden 60% nachgewiesen.

[0095] Es ist offensichtlich, dass bei der graphischen Darstellung der auf der Impaktorstufe gesammelten Anteile an BDP als Funktion des „cut-off" Durchmessers auf der Stufe, die Suspensionen mit Rohstoff-Wirkstoff eine Partikelverteilung mit einer größeren Größe habe und ihre Verteilung polydisperser ist. Die Nanopartikel haben eine Partikelgrößenverteilung, bei der 80% der Partikel kleiner als 2,5 μm sind.

[0096] In Tabelle III sind die Ergebnisse des Fluoresceinversuches angegeben. Beim Vergleich der ausgetretenen Masse ergaben beide Formulierungen ähnliche Ergebnisse von ungefähr 0,75. Es gab auch keinen signifikanten Unterschied zwischen den Anteilen an im Zerstäuber verbleibendem BDP und Fluorescein. Bei der Suspension betrug der verbleibende Anteil an BDP und Fluorescein 88 und 89%. Bei den Nanopartikeln waren es 81% und 85%, was sich statistisch gesehen nicht unterscheidet. Es gab außerdem bei den Formulierungen I und II keinen statistischen Unterschied bei den im Zerstäuber verbleibenden Anteilen an BDP und Fluorescein. Die im Zerstäuber verbleibenden Anteile an BDP und Fluorescein sind jedoch signifikant größer als die

Anteile der verbleibenden Gesamtmasse bei den Suspensions- und Nanopartikelformulierungen.

[0097] Die Anteile des BDP, die den Impaktor erreichten, waren unterschiedlichen zwischen den beiden Formulierungen. Bei der Suspension war der im Impaktor gesammelte Anteil an Fluorescein fast zweimal so hoch als der Anteil des BDP. Bei den Nanopartikeln war der Anteil des Fluoresceins ähnlich dem, der mit Suspensionen gefunden wurde. Der Anteil an BDP, die im Impaktor gesammelt wurde, war viel größer als diejenige, der bei den Suspensionen beobachtet wurde, aber leicht geringer als derjenige, der mit Fluorescein beobachtet wurde.

[0098] Der letzte Versuch betraf die Untersuchung der Partikel, nachdem sie dem Zerstäubungprozess ausgesetzt wurden. Rasterelektronenmikroskopie wurde mit Nanopartikeln durchgeführt, die sich auf der sechsten Stufe des Impaktors ablagerten für die 2,5 und 0,1% Nanopartikel.

Tabelle I

Formulierungszusammensetzungen			
Formulierung	Art	Oberflächenaktive Substanz	Volumen (ml)
I	Suspension	2,5%	1,85
II	Nanopartikeldispersion	2,5%	1,85
III	Nanopartikeldispersion	0,1%	1,85
IV	Nanopartikeldispersion	0,1%	5,85
Formulierung I ist eine Vergleichsformulierung, die keine Nanopartikel einsetzt			

Tabelle II

Vergleich der Zerstäubungsaustrittparameter als Funktion der Formulierungswirkung auf den Zerstäubungsprozess auf die resulierende Aerosolproduktion. Ergebnisse sind als Mittel ± Standardabweichung ausgedrückt, n=3				
Formulierung	Massenaustrittsgeschwindigkeit (mg/sec)	Verbleibender Massenanteil	Verbleibender BDP Anteil	Verbleibender BDP Anteil
I	2,73 ± 0,5	0,69 ± 0,036	0,89 ± 0,013	0,082 ± 0,012
II	2,61 ± 0,14	0,51 ± 0,15	0,768 ±0,23	0,184 ± 0,47
III	4,99 ± 0,31	0,67 ± 0,006	0,618 ± 0,025	0,174 ± 0,019
IV	4,35 ± 0,65	0,27 ± 0,015	0,289 ± 0,039	0,345 ± 0,15

Tabelle III

Vergleich der Zerstäubung von Nanopartikeldispersionen und Suspensionen des BDP, die eine Fluoresceinlösung enthalten					
Formulierung	Verbleibender Massenanteil	Verbleibender BDP Anteil	Verbleibender Fluorescein-Anteil	BDP Anteil im Impaktor	Fluorescein Anteil im Impaktor
Suspension	0,76 ± 0,06	0,88 ± 0,046	0,89 ± 0,13	0,067 ± 0,02	0,122 ± 0,033
Nanopartikel	0,74 ± 0,17	0,81 ± 0,088	0,85 ± 0,065	0,11 ± 0,016	0,143 ± 0,020

Beispiel 2 Verwendung eines Kontrastmittels

[0099] In diesem Beispiel wurde eine Suspension aus WIN 68209 (30%) in wässrigem Oberflächenmodifikator F108 (6%) mittels herkömmlichem Walzenmühlenverfahren (Kugelmühle, Zirconiumsilikatperlen, Mahlzeit 7 Tage) hergestellt. Die durchschnittliche Partikelgröße der resultierenden Verteilung betrug 196 nm. Die Formulierung wurde anästhesierten Kaninchen wir folgt verabreicht: mehrere ml der Formulierung wurden in einen Ultraschallzerstäuber gegeben (DeVilbiss, AeroSonic (TM)), der in Reihe mit einem mechanischen Ventilator verbunden war und in einem geeigneten endotrachealen Rohr endet. Das Kaninchen wurde dann intubiert und die zerstäubte Formulierung während einiger Minuten verabreicht. Anschließende Computertomographiebilder (CT) der Lungenregion des Kaninchens zeigten die Anwesenheit von strahlungsundurchlässigem Kontrastmittel in der Region.

Patentansprüche

1. Ein zerstäubtes Aerosol aus einer Dispersion aus Flüssigkeitströpfchen, wobei
(a) das Aerosol abgestimmt ist auf die Verabreichung an die Lunge eines Säugetiers; und
(b) die Flüssigkeitströpfchen
(i) eine Flüssigkeit,
(ii) Partikel eines kristallinen therapeutischen Wirkstoffes, der in der Flüssigkeit schlecht löslich ist, wobei die Wirkstoffpartikel eine effektive durchschnittliche Partikelgröße von weniger als 1000 nm haben, und
(iii) mindestens einen Oberflächenmodifikator, der an die Oberfläche der kristallinen therapeutischen Wirkstoffpartikel adsorbiert ist, umfassen.

2. Das Aerosol nach Anspruch 1, wobei der Oberflächenmodifikator in einer Menge gegenwärtig ist, die ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus 0,1 Gewichts-% bis 90 Gewichts-%, 1 Gewichts-% bis 75 Gewichts-% und 20 Gewichts-% bis 60 Gewichts-%, basierend auf dem Gesamtgewicht des Oberflächenmodifikators und des therapeutischen Wirkstoffes.

3. Das Aerosol nach den Ansprüchen 1 oder 2, wobei der therapeutische Wirkstoff in dem Flüssigkeitsmedium in einer Menge gegenwärtig ist, die ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus 0,1 Gewichts-% bis 60 Gewichts-% und von 5 Gewichts-% bis 30 Gewichts-%, basierend auf dem Gesamtgewicht des therapeutischen Wirkstoffes und des Oberflächenmodifikators.

4. Das Aerosol nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei die Partikel eines schlecht löslichen therapeutischen Wirkstoffes eine durchschnittliche Partikelgröße von weniger als 400 nm haben.

5. Das Aerosol nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei die Partikel eines schlecht löslichen therapeutischen Wirkstoffes eine durchschnittliche Partikelgröße von weniger als 300 nm haben.

6. Das Aerosol nach einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei die Partikel eines schlecht löslichen therapeutischen Wirkstoffes eine durchschnittliche Partikelgröße von weniger als 100 nm haben.

7. Das Aerosol nach einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei der Oberflächenmodifikator ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Gelatine, Kasein, Akaziengummi, Cholesterin, Tragantgummi, Stearinsäure, Benzalkoniumchlorid, Kalziumstearat, Glycerinmonostearat, Ketostearylalkohol, Ketomacrogol emulgierendes Wachs (cetomacrogol emulsifying wax), Sorbitanester, Polyoxyethylenalkylether, Polyoxyethylencastorölderivate, Polyethylenglykole, Polyoxyethylenstearate, kolloidales Siliciumdioxid, Phosphate, Natriumdodecylsulfat, Kalziumcarboxymethylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose, Methylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, nichtkristalline Cellulose, Magnesiumaluminiumsilikat, Triethanolamin, Polyvinylalkohol, Polyvinylpyrrolidon, Tyloxapol, einem Poloxamer, einem Polyoxamin (polyoxamine), Dextran, Lecithin, einem Dialkylester des Sulfobernsteinsäure Natriumsalzes, Natriumlaurylsulfat, einem Alkylarylpolyethersulfonat, einem Polyoxyethylensorbitanfettsäureester, einem Gemisch aus Sucrosestearat und Sucrosedistearat, $C_{18}H_{37}CH_2C(O)N(CH_3)CH_2(CHOH)_4(CH_2OH)_2$, einem Sulfatblockcopolymer aus Ethylenoxid und Propylenoxid und einem Triblockcopolymer der Struktur -(PEO) (PBO) (PEO)- mit einem Molekulargewicht von 3800 oder 5000.

8. Das Aerosol nach einem der Ansprüche 1 bis 7, umfassend mindestens zwei Oberflächenmodifikatoren.

9. Das Aerosol nach einem der Ansprüche 1 bis 8, wobei der therapeutische Wirkstoff ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Analgetika, anti-inflammatorischen Wirkstoffen, Anthelminthika, anti-arrhythmi-

schen Wirkstoffen, Antibiotika, Antikoagulantien, Antidepressiva, antidiabetischen Wirkstoffen, Antiepileptika, Antihistaminika, blutdrucksenkenden Wirkstoffen, antimuscarinischen (antimuscarinic) Wirkstoffen, antimycobakteriellen Wirkstoffen, antineoplastischen Wirkstoffen, Immunsuppressiva, Antithyroidwirkstoffe (antithyroid agents), antivirale Wirkstoffe, anxiolytische Sedativa, Adstringenzien, betaadrenozeptorblockierende Wirkstoffe, Blutprodukte und -ersatzstoffe, inotrope Herzwirkstoffe, Kortikosteroide, Hustenmittel, Diuretika, dopaminerge Wirkstoffe (dopaminergics), Hämostatika, immunologische Wirkstoffe, fettregulierende Wirkstoffe, Muskelrelaxantien, Parasympathomimetika, parathyroides Calcitonin und Bisphosphonate, Prostaglandine, Radiopharmazeutika, Geschlechtshormone, antiallergische Wirkstoffe, Stimulantien, Appetitzügler, Sympathomimetika, thyroide Wirkstoffe, Vasodilatatoren und Xanthine.

10. Das Aerosol nach einem der Ansprüche 1 bis 9, wobei der therapeutische Wirkstoff Beclomethasondipropionat ist.

11. Das Aerosol nach einem der Ansprüche 1 bis 10, wobei ein Düsenzerstäuber (jet nebulizer) oder ein Ultraschallzerstäuber (ultrasonic nebulizer) verwendet wird, um das Aerosol zu bilden.

12. Das Aerosol nach einem der Ansprüche 1 bis 11, wobei das Aerosol außerdem ein flüssiges Treibmittel umfasst.

13. Das Aerosol nach einem der Ansprüche 1 bis 12, wobei die Flüssigkeit ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Wasser, wässrigen Salzlösungen, Distelöl, Ethanol, t-Butanol, Hexan und Glykol.

14. Das Aerosol nach einem der Ansprüche 1 bis 13 zur Verwendung in der Therapie oder zur Diagnose.

15. Verwendung eines Aerosols nach einem der vorhergehenden Ansprüche zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Behandlung einer respiratorischen Erkrankung.

16. Die Verwendung nach Anspruch 15 zur Behandlung einer respiratorischen Erkrankung ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Asthma, Emphysem, Atemnotsyndrom (respiratory distress syndrome), chronischer Bronchitis, zystischer Fibrose, erworbenem Immunschwächesyndrom (AIDS) und AIDS-bezogener Pneumonie.

17. Die Verwendung nach Anspruch 15 oder 16, wobei die pharmazeutische Zusammensetzung zur Abgabe des therapeutischen Wirkstoffes an die Lunge eines Säugetiers ist.

18. Ein Verfahren zur Herstellung des Aerosols nach einem der Ansprüche 1 bis 14, umfassend die Bildung eines zerstäubten Aerosols aus einer Dispersion von kristallinen therapeutischen Wirkstoffpartikeln.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen