



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 699 25 293 T2** 2006.01.26

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 1 117 382 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **699 25 293.8**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/IB99/01859**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **99 954 296.2**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 00/19982**

(86) PCT-Anmeldetag: **01.10.1999**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **13.04.2000**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **25.07.2001**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **11.05.2005**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **26.01.2006**

(51) Int Cl.⁸: **A61K 9/16** (2006.01)

(30) Unionspriorität:

102726 P 01.10.1998 US

(73) Patentinhaber:

PowderJect Research Ltd., Oxford, GB

(74) Vertreter:

**Rechts- und Patentanwälte Lorenz Seidler Gossel,
80538 München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

MAA, Yuh-Fun, Millbrae, US

(54) Bezeichnung: **SPRÜHBESCHICHTETE MIKROPARTIKEL FÜR NADELLOSE SPRITZEN**

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

Technisches Gebiet

[0001] Die Erfindung betrifft ein Verfahren für das Erzeugen von pharmazeutischen Pulverzusammensetzungen. Insbesondere betrifft die Erfindung ein Verfahren für das Ausbilden dichter, im Wesentlichen fester Partikel aus pharmazeutischen Zusammensetzungen, wobei die Partikulatzusammensetzungen insbesondere für die transdermale Partikelverabreichung aus einem nadelfreien Spritzensystem geeignet sind.

Hintergrund

[0002] Die Fähigkeit, Pharmazeutika durch Hautoberflächen (transdermale Verabreichung) zu verabreichen, bietet gegenüber oralen oder parenteralen Verfahren der Verabreichung viele Vorteile. Insbesondere bietet die transdermale Verabreichung eine unbedenkliche, praktische und nichtinvasive Alternative zu herkömmlichen Arzneistoff-Verabreichungssystemen, wobei die Hauptprobleme in Verbindung mit oraler Verabreichung (z.B. variable Absorptions- und Stoffwechselgeschwindigkeiten, gastrointestinale Reizung und/oder bitterer oder unangenehmer Arzneimittelgeschmack) oder mit parenteraler Verabreichung (z.B. Einstichschmerzen, das Risiko der Infizierung von behandelten Personen, das Risiko einer Kontaminierung oder Infektion von Kranken- und Pflegepersonal aufgrund von versehentlichen Nadelstichen und der Entsorgung von benutzten Nadeln) in praktischer Weise vermieden werden.

[0003] Docht trotz ihrer eindeutigen Vorteile bringt die transdermale Verabreichung eine Reihe eigener inhärenter logistischer Probleme mit sich. Die passive Verabreichung von Arzneistoffen durch intakte Haut bringt notwendigerweise den Transport von Molekülen durch eine Reihe strukturell unterschiedlicher Gewebe mit sich, darunter das Stratum corneum, die lebenden Epidermis, die papillare Epidermis und die Kapillarwände, damit der Arzneistoff Zugang zum Blut- oder Lymphsystem erhalten kann. Transdermale Verabreichungssysteme müssen daher die verschiedenen Widerstände überwinden können, die jeder Gewebeart zueigen sind. Im Hinblick auf das Obige wurden eine Reihe von Alternativen zur passiven transdermalen Verabreichung entwickelt. Diese Alternativen umfassen die Verwendung von Hautpenetration verbessernden Mitteln oder „Permeationsverbesserern“, um die Permeabilität der Haut zu verbessern, sowie nicht chemische Methoden wie die Verwendung von Iontophorese, Elektroporation oder Ultraschall. Diese alternativen Verfahren führen aber häufig zu ihren eigenen einzigartigen Nebenwirkungen, wie Hautreizung oder Sensibilisierung. Dadurch ist das Spektrum von Pharmazeutika, die unbedenklich und effektiv mit Hilfe traditioneller transdermalen

Verabreichungsmethoden verabreicht werden können, beschränkt geblieben.

[0004] In jüngerer Zeit wurde ein neuartiges transdermales Arzneistoff-Verabreichungssystem beschrieben, das die Verwendung einer nadelfreien Spritze zum Ausstoßen von Pulvern (d.h. festen, arzneistoffhaltigen Partikeln) in kontrollierten Dosen in und durch intakte Haut mit sich bringt. Insbesondere beschreibt das gemeinschaftlich gehaltene U.S. Patent Nr. 5,630,796 für Bellhouse et al. eine nadelfreie Spritze, die pharmazeutische Partikel verabreicht, die in einem Überschallgasstrom mitgeführt werden. Die nadelfreie Spritze wird für die transdermale Verabreichung von pulverförmigen Arzneistoffverbindungen und -zusammensetzungen, für das Einschleusen genetisches Materials in lebende Zellen (z.B. Gentherapie) und für den Transport von Biopharmazeutika zu Haut, Muskel, Blut oder Lymphe verwendet. Die nadelfreie Spritze kann auch in Verbindung mit Operationen eingesetzt werden, um Arzneistoffe und Biologika zu Organflächen, soliden Tumoren und/oder Operationshöhlen zu befördern (z.B. Tumorbetten oder Höhlen nach Tumorresektion). In der Theorie kann praktisch jedes pharmazeutische Mittel, das in einer im Wesentlichen festen Partikulatform hergestellt werden kann, mit Hilfe dieser Vorrichtungen unbedenklich und problemlos verabreicht werden.

[0005] Eine spezielle nadelfreie Spritze umfasst im Allgemeinen eine längliche, rohrförmige Düse mit einer zunächst den Durchlass durch die Düse verschließenden zerreißbaren Membran, welche im Wesentlichen neben dem stromaufwärts befindlichen Ende der Düse angeordnet ist. Partikel eines zu verabreichenden Therapeutikums befinden sich angrenzend zur zerreißbaren Membran und werden unter Verwendung eines Beaufschlagungsmittels zugeführt, welches auf die stromaufwärts befindliche Seite der Membran einen Gasdruck ausübt, welcher ausreicht, um die Membran bersten zu lassen und einen Überschallgasstrom (welcher die pharmazeutischen Partikel enthält) durch die Düse zur Verabreichung von dem stromabwärts befindlichen Ende derselben zu erzeugen. Die Partikel können dadurch aus der nadelfreien Spritze bei Verabreichungsgeschwindigkeiten von Mach 1 bis Mach 8, welche bei Bersten der zerreißbaren Membran leicht erhältlich sind, zugeführt werden.

[0006] Eine weitere nadelfreie Spritzenkonfiguration, welche im Allgemeinen die gleichen Elemente wie vorstehend beschrieben enthält, außer dass anstelle des Mitführens der pharmazeutischen Partikel in einem Überschallgasstrom das stromabwärts befindliche Ende der Düse mit einer bistabilen Membran versehen ist, welche zwischen einer „eingezogenen“ Ruhestellung (in welcher die Membran eine Höhlung an der stromabwärts befindlichen Fläche enthält, um die pharmazeutischen Partikel aufzunehmen) und ei-

ner aktiven „umgestülpten“ Stellung (in welcher die Membran an der stromabwärts befindlichen Fläche infolge des Ausübens einer Überschalldruckwelle auf die stromaufwärts befindliche Fläche der Membran nach außen konvex ist) bewegbar ist. Auf diese Weise werden die in der Höhle der Membran enthaltenen Partikel bei einer anfänglichen Überschallgeschwindigkeit aus der Vorrichtung für die transdermale Verabreichung derselben auf eine Zielhaut- oder eine Zielschleimhautfläche ausgestoßen.

[0007] Die transdermale Verabreichung unter Verwendung einer der oben beschriebenen nadelfreien Spritzenkonfigurationen wird mit Partikeln mit einer ungefähren Größe ausgeführt, die im Allgemeinen von 0,1 bis 250 μm reicht. Für die Arzneistoffverabreichung beträgt eine optimale Partikelgröße für gewöhnlich mindestens etwa 10 bis 15 μm (die Größe einer typischen Zelle). Für den Gentransfer liegt eine optimale Partikelgröße im Allgemeinen erheblich unter 10 μm . Partikel mit einer Größe von mehr als etwa 250 μm können ebenfalls mit der Vorrichtung zugeführt werden, wobei die Obergrenze der Punkt ist, an dem die Größe der Partikel unerwünschte Schäden der Hautzellen verursachen würde. Die tatsächliche Strecke, die die zugeführten Partikel eindringen, hängt von der Partikelgröße (z.B. dem Solldurchmesser der Partikel unter Annahme einer in etwa kugelförmigen Partikelgeometrie), der Partikeldichte, der Anfangsgeschwindigkeit, bei welcher die Partikel auf die Hautoberfläche aufstoßen, und der Dichte und kinematischen Viskosität der Haut ab. Diesbezüglich reichen optimale Partikeldichten zur Verwendung bei der nadelfreien Injektion im Allgemeinen von etwa 0,1 bis 25 g/cm^3 , vorzugsweise von etwa 0,8 bis 1,5 g/cm^3 und Injektionsgeschwindigkeiten reichen im Allgemeinen von etwa 100 bis 3.000 m/sek .

Zusammenfassende Beschreibung der Erfindung

[0008] Eine vorrangige Aufgabe der Erfindung besteht darin, eine durch Sprühen aufgebrachte Pulverzusammensetzung zur Verabreichung aus einer nadelfreien Spritze an die Hand zu geben. Ferner besteht eine vorrangige Aufgabe der Erfindung darin, geeignete Sprühbeschichtungsverfahren für das Erzeugen dieser Pulverzusammensetzungen an die Hand zu geben.

[0009] In einer Ausgestaltung der Erfindung wird eine durch Sprühen aufgebrachte Pulverzusammensetzung zur Verabreichung aus einer nadelfreien Spritze an die Hand gegeben. Die Pulverzusammensetzung wird aus Trägerpartikeln gebildet, die mit einer wässrigen pharmazeutischen Zusammensetzung beschichtet werden. Insbesondere umfasst die durch Sprühen aufgebrachte Pulverzusammensetzung Trägerpartikel, die mit einer pharmazeutischen Zusammensetzung beschichtet wurden, wobei die beschichteten Trägerpartikel eine durchschnittliche

Größe von etwa 10 bis 100 μm , eine Hüllendichte von etwa 0,1 bis etwa 25 g/cm^3 und ein Achsenverhältnis von 3 oder weniger aufweisen.

[0010] Die beschichteten Trägerpartikel können eine durchschnittliche Größe von etwa 20 bis 70 μm aufweisen. Vorzugsweise haben sie eine Hüllendichte von etwa 0,8 bis 1,5 g/cm^3 . Die beschichteten Trägerpartikel haben typischerweise eine im Wesentlichen kugelförmige, aerodynamische Form und/oder eine im Wesentlichen gleichmäßige, nichtporöse Oberfläche. Die Pulver können auch dadurch gekennzeichnet sein, dass die beschichteten Trägerpartikel einen Beladung mit pharmazeutischer Zusammensetzung von etwa 1 bis 50 Gewichtsprozent aufweisen. Die durch Sprühen aufgebracht Pulverzusammensetzungen können als pharmazeutischen Wirkstoff jeden Arzneistoff, jede organische oder anorganische Chemikalie, jedem Impfstoff oder jedes Peptid (Polypeptid und/oder Protein), die kleine Moleküle aufweisen und von Interesse sind, enthalten.

[0011] In einer anderen Ausgestaltung der Erfindung wird ein Verfahren für das Erzeugen der durch Sprühen aufgebrachten Pulverzusammensetzung an die Hand gegeben. Das Verfahren umfasst das Aufbringen durch Sprühen einer wässrigen pharmazeutischen Zusammensetzung auf Trägerpartikel unter Bedingungen, die ausreichen, um beschichtete Partikel mit einer durchschnittlichen Größe von etwa 10 bis 100 μm , einer Hüllendichte von etwa 0,1 bis etwa 25 g/cm^3 und einem Achsenverhältnis von 3 oder weniger zu erzeugen. In einer bestimmten Ausführung umfasst das Verfahren die Schritte: des (a) Suspendierens der Trägerpartikel in einer Reaktionskammer unter Verwendung eines Heißluftstroms; des (b) Zerstäubens einer wässrigen pharmazeutischen Zusammensetzung zu einem Sprühnebel und des Einbringens des Sprühnebels in die Reaktionskammer; des (c) Verteilenlassens des Sprühnebels über die Oberfläche der suspendierten Trägerpartikel, um diese mit einem dünnen Überzug zu beschichten; und des (d) Trocknens der beschichteten Trägerpartikel. Bei Bedarf kann die wässrige pharmazeutische Zusammensetzung in einer Richtung in die Reaktionskammer gespritzt werden, die quer zur Richtung des Heißluftstroms ist.

[0012] Ein Vorteil der Erfindung liegt darin, dass die frei strömenden Pulverzusammensetzungen mit gut festgelegter Partikelgröße, -dichte und mechanischen Eigenschaften erzeugt werden können, die kollektiv für die transdermale Verabreichung aus einer nadelfreien Spritze geeignet sind. Weitere Vorteile der erfindungsgemäßen Verfahren umfassen eine flexible pharmazeutische Beladung (bis zu 50 Gewichtsprozent), Wirtschaftlichkeit des Gesamtprozesses (keine Fraktionierung nach Formulierung, keine Klassifizierungs- oder Siebvorgänge erforderlich) und dass die Verfahren mühelos skalierbar sind. Die

Erfindung sieht weiterhin vor:

- einen Dosierungsbehälter für eine nadelfreie Spritze, wobei der Behälter eine therapeutisch wirksame Menge der erfindungsgemäßen durch Sprühen aufgetragenen Pulverzusammensetzung enthält; und
- eine nadelfreie Spritze, welche mit dieser Pulverzusammensetzung beladen ist.

[0013] Diese und weitere Aufgaben, Ausgestaltungen und Vorteile der vorliegenden Erfindung sind im Hinblick auf das hier Offenbarte für den Durchschnittsfachmann nahe liegend.

Eingehende Beschreibung der bevorzugten Ausführungen

[0014] Vor einer eingehenden Beschreibung der vorliegenden Erfindung sollte verstanden sein, dass diese Erfindung nicht auf eigens erläuterte Zusammensetzungen oder Prozessparameter beschränkt ist, da diese natürlich veränderbar sein können. Es versteht sich ferner, dass die hier verwendete Terminologie lediglich für den Zweck der Beschreibung bestimmter Ausführungen dient und nicht beschränkend gedacht ist.

[0015] Alle hierin angeführten Veröffentlichungen, Patente und Patentanmeldungen, seien diese supra oder infra, werden hiermit durch Erwähnung in ihrer Gesamtheit Bestandteil dieser Anmeldung.

[0016] Es muss vermerkt werden, dass die Singularformen „ein“, „eine“ und „der“, „die“, „das“, so wie sie in dieser Beschreibung und den beigefügten Ansprüchen verwendet werden, den Plural einschließen, sofern der Inhalt nicht eindeutig etwas anderes fordert. Die Erwähnung „eines Partikels“ umfasst somit zum Beispiel ein Gemisch aus zwei oder mehr solchen Partikeln, die Erwähnung „eines Exzipienten“ umfasst Gemische von zwei oder mehr solcher Exzipienten und dergleichen.

A. Begriffserläuterung

[0017] Sofern nichts Gegenteiliges angegeben wird, haben alle hier verwendeten technischen und wissenschaftlichen Begriffe die gleiche Bedeutung, so wie sie von einem Durchschnittsfachmann des Gebiets, in das die Erfindung fällt, üblicherweise verstanden wird. Wenngleich bei der Umsetzung der vorliegenden Erfindung eine Reihe von Verfahren und Materialien verwendet werden können, die ähnlich oder gleichwertig zu den hier beschriebenen sind, werden hier die bevorzugten Materialien und Verfahren beschrieben.

[0018] Bei der Beschreibung der vorliegenden Erfindung werden die folgenden Begriffe verwendet und sollen wie nachstehend angegeben ausgelegt wer-

den.

[0019] Mit dem Begriff „transdermale Zufuhr“ will die Anmelderin sowohl die transdermale („perkutane“) als auch die transmukosale Route der Verabreichung einschließen, d.h. Zufuhr durch Einschleusen eines Arzneistoffs und/oder pharmazeutischen Wirkstoffs durch die Haut oder Schleimhautgewebe. Siehe z.B. Transdermal Drug Delivery: Developmental Issues and Research Initiatives, Hadgraft und Guy (Herausgeber), Marcel Dekker, Inc. (1989), Controlled Drug Delivery: Fundamentals and Applications, Robinson und Lee (Herausgeber), Marcel Dekker Inc., (1987), und Transdermal Delivery of Drugs, Band 1 – 3, Kydonius und Berner (Herausgeber), CRC Press, (1987).

[0020] Der Begriff „Pharmazeutika“ und/oder „pharmazeutischer Wirkstoff“, so wie er hier verwendet wird, soll für jede stoffliche Verbindung oder Zusammensetzung gelten, welche bei Verabreichen an einen Organismus (Mensch oder Tier) durch lokale und/oder systemische Wirkung eine erwünschte pharmakologische und/oder physiologische Wirkung induziert. Der Begriff umfasst daher solche Verbindungen oder Chemikalien, die herkömmlicherweise als Arzneimittel betrachtet werden, ebenso Biopharmazeutika, einschließlich Moleküle wie Peptide, Hormone, Nucleinsäuren, Genkonstrukte und dergleichen. Insbesondere umfasst der Begriff „Pharmazeutika“ oder „pharmazeutischer Wirkstoff“ Verbindungen oder Zusammensetzungen zur Verwendung in allen Haupttherapiegebieten, einschließlich aber nicht ausschließlich Antiinfektiva wie Antibiotika und gegen Viren gerichtete Mittel; Analgesika und Analgesikakombinationen; Lokal- und Allgemein-Anästhetika; Anorexika; Antiarthritika; Antiasthmatika; Anticonvulsiva; Antidepressiva; Antihistamine; entzündungshemmende Mittel; Antinausea; Antineoplastika; Antipruriginosa; Antipsychotika; Antipyretika; Antispasmodika; kardiovaskuläre Präparate (einschließlich Calciumkanalblocker, Betablocker, Betaagonisten und Antiarrhythmika); Antihypertensiva; Diuretika; Vasodilanzien; Stimulanzien des Zentralnervensystems; Husten- und Schnupfenpräparate; abschwellende Mittel; Diagnostika; Hormone; Stimulanzien für das Knochenwachstum und Knochenresorptionshemmer; Immunsuppressiva; Muskelrelaxanzien; Psychostimulanzien; Sedative; Beruhigungsmittel; therapeutische Proteine (z.B. Antigene, Antikörper, Wachstumsfaktoren, Cytokine, Interleukine, Lymphokine, Interferone, Enzyme, etc.), Peptide und Fragmente derselben (sei es in natürlicher Form, chemisch synthetisiert oder rekombinant erzeugt) sowie Nucleinsäuremoleküle (polymere Formen von zwei oder mehr Nucleotiden, entweder Ribonucleotide (RNA) oder Desoxyribonucleotide (DNA) einschließlich sowohl Doppel- als auch Einzelstrangmoleküle, Genkonstrukte, Expressionsvektoren, Antisense-Moleküle und dergleichen).

[0021] Die obigen Pharmazeutika oder pharmazeutischen Wirkstoffe werden typischerweise allein oder in Kombination mit anderen Mitteln als pharmazeutische Zusammensetzungen hergestellt, welche ein oder mehrere zugesetzte Materialien wie Träger, Hilfsmittel und/oder Exzipienzien enthalten können. „Träger“, „Hilfsmittel“ und „Exzipienzien“ bezeichnen im Allgemeinen im Wesentlichen inaktive Materialien, welche nichttoxisch sind und nicht in schädlicher Weise mit anderen Bestandteilen der Zusammensetzung zusammenwirken. Diese Materialien können verwendet werden, um die Menge an Feststoffen in den pharmazeutischen Partikulat-Zusammensetzungen zu erhöhen. Beispiele für geeignete Träger umfassen Wasser, Silicon, Gelatine, Wachse und ähnliche Materialien. Beispiele für normalerweise verwendete „Exzipienzien“ schließen pharmazeutische Klassen von Kohlenhydraten einschließlich Monosacchariden, Disacchariden, Cyclodextran und Polysacchariden (z.B. Dextrose, Saccharose, Laktose, Trehalose, Raffinose, Mannitol, Sorbitol, Inositol, Dextran und Maltodextran); Stärke, Cellulose, Salze (z.B. Natrium- oder Calciumphosphate, Calciumsulfat, Magnesiumsulfat); Citronensäure, Weinsäure, Glycin, Polyethylenglykole hoher relativer Molekülmasse (PEG); Pluronic; Tenside und Kombinationen derselben. Wenn Träger und/oder Exzipienzien verwendet werden, werden sie im Allgemeinen in Mengen von etwa 0,1 bis 99 Gewichtsprozent der pharmazeutischen Zusammensetzung verwendet.

[0022] Die Begriffe „Person“ und „Proband“ werden hier austauschbar verwendet, um ein Mitglied der Subphylum cordata zu bezeichnen, einschließlich aber nicht ausschließlich Menschen und andere Primaten, einschließlich nichtmenschliche Primaten wie Schimpansen und andere Affen- und Menschenaffenpezies; Nutztiere wie Rinder, Schafe, Schweine, Ziegen und Pferde; als Haustier gehaltene Säugetiere wie Katzen und Hunde; Labortiere einschließlich Nagetiere wie Mäuse, Ratten und Meerschweinchen; Vögel, einschließlich im Haus gehaltene Vögel, Wildvögel und Geflügel wie Hühner, Truthähne und andere Hühnervögel, Enten, Gänse und dergleichen. Die Begriffe bezeichnen kein bestimmtes Alter. Somit sollen sowohl ausgewachsene als auch neugeborene Individuen darunter fallen. Die hierin beschriebenen Verfahren dienen zur Verwendung bei jeder der obigen Wirbeltierspezies, da die Immunsysteme all dieser Wirbeltiere ähnlich funktionieren.

[0023] Der Begriff „Pulver“, wie er hier verwendet wird, bezeichnet eine Zusammensetzung, die aus im Wesentlichen festen Partikeln besteht, die mit Hilfe einer nadelfreien Spritzenvorrichtung transdermal verabreicht werden können. Die Partikel, die das Pulver bilden, können auf der Basis einer Reihe von Parametern gekennzeichnet sein, einschließlich aber nicht ausschließlich die durchschnittliche Partikelgröße, die durchschnittliche Partikeldichte, die Partikel-

morphologie (z.B. die aerodynamische Form der Partikel und Partikeloberflächeneigenschaften) und Partikelpenetrationsenergie (P.E.).

[0024] Die durchschnittliche Partikelgröße der erfindungsgemäß hergestellten Pulver kann breit schwanken und liegt im Allgemeinen zwischen etwa 10 bis 100 μm , typischer bei etwa 20 bis 70 μm . Die durchschnittliche Partikelgröße des Pulvers kann als mittlerer aerodynamischer Durchmesser der Masse (MMAD) mit Hilfe herkömmlicher Verfahren wie Mikroskopverfahren (wobei Partikel direkt und einzeln gemessen, statt statistisch gruppiert werden), Absorption der Gase, Permeabilität oder Time of Flight, gemessen werden. Bei Bedarf können automatische Partikelgrößenzähler verwendet werden (z.B. Aerosizer Counter, Coulter Counter, HIAC Counter oder Gelman Automatic Particle Counter), um die durchschnittliche Partikelgröße zu ermitteln.

[0025] Die tatsächliche Partikeldichte oder „absolute Dichte“ kann mit Hilfe bekannter Quantifizierungsverfahren wie Helium-Pyknometrie und dergleichen mühelos ermittelt werden. Alternativ können Hüllendichtemessungen (Stampfdichte) eingesetzt werden, um die Dichte einer pharmazeutischen Partikelzusammensetzung zu ermitteln, die nach den erfindungsgemäßen Verfahren hergestellt wurde. Hüllendichteninformationen sind vor allem bei der Charakterisierung der Dichte von Objekten unregelmäßiger Größe und Form nützlich. Die Hüllendichte ist die Masse eines Objekts, dividiert durch ihr Volumen, wobei das Volumen das seiner Poren und Hohlräume umfasst, aber Zwischenräume ausschließt. Es sind auf dem Gebiet eine Reihe von Verfahren zur Ermittlung der Hüllendichte bekannt, einschließlich der Verfahren Wachseintauchen, Quecksilberverdrängung, Wasserabsorption und scheinbare relative Dichte. Es stehen auch eine Reihe von geeigneten Vorrichtungen zur Ermittlung der Hüllendichte zur Verfügung, zum Beispiel GeoPyc™ Modell 1360, erhältlich von Micromeritics Instrument Corp. Die Differenz zwischen der absoluten Dichte und der Hüllendichte einer pharmazeutischen Zusammensetzung einer Probe liefert Angaben zur prozentualen Gesamtporosität und dem spezifischen Porenvolumen der Probe.

[0026] Die Partikelmorphologie, insbesondere die aerodynamische Form eines Partikels, kann mit Hilfe standardmäßiger Lichtmikroskopie mühelos ermittelt werden. Bevorzugt wird, dass die Partikel, die die vorliegenden Pulver bilden, im Wesentlichen eine kugelförmige oder zumindest im Wesentlichen elliptische aerodynamische Form haben. Bevorzugt wird auch, dass die Partikel ein Achsenverhältnis von 3 oder darunter haben, um das Vorhandensein von stab- oder nadelförmigen Partikeln zu vermeiden. Diese gleichen Mikroskopverfahren können auch zur Ermittlung der Oberflächeneigenschaften der Partikel eingesetzt werden, z.B. der Menge und des Ausma-

ßes von Oberflächenfehlstellen oder des Porositätsgrads.

[0027] Mit Hilfe einer Reihe herkömmlicher Verfahren, wie zum Beispiel einem P.E.-Test mit einer metallisierten Folie, können Partikelpenetrationsenergien ermittelt werden.

B. Allgemeine Verfahren

[0028] In einer Ausführung wird eine pharmazeutische Pulverzusammensetzung an die Hand gegeben, bei der die Pulverzusammensetzung (welche aus Partikeln besteht) mit Hilfe eines Aufsprühverfahrens erzeugt wird. Die Pulver sind für die transdermale Verabreichung aus einem nadelfreien Spritzenverabreichungssystem geeignet und daher müssen die Partikel, die die pulverförmige Zusammensetzung bilden, eine ausreichende physikalische Festigkeit aufweisen, um der plötzlichen Beschleunigung auf das Mehrfache der Schallgeschwindigkeit und dem Aufprall auf und dem Schleusen durch Haut und Gewebe zu widerstehen. Die Partikel werden durch Aufsprühen einer wässrigen pharmazeutischen Zusammensetzung auf geeignete Trägerpartikel gebildet. Die Partikel können von einem nadelfreien Spritzensystem verabreicht werden, wie sie in den gemeinschaftlich gehaltenen internationalen Schriften Nr. WO 94/24263, WO 96/04947, WO 96/12513 und WO 96/20022 beschrieben werden, welche hiermit alle durch Erwähnung Bestandteil dieser Anmeldung werden.

[0029] Die wässrigen pharmazeutischen Zusammensetzungen können als pharmazeutischen Wirkstoff jeden Arzneistoff, jede organische oder anorganische Chemikalie, jeden Impfstoff oder jedes Peptid (Polypeptid und/oder Protein), die kleine Moleküle aufweisen und von Interesse sind, enthalten. In manchen Ausführungen ist der pharmazeutische Wirkstoff ein biopharmazeutisches Präparat aus einem Peptid, Polypeptid, Protein oder einem anderen derartigen biologischen Molekül. Beispielhafte Peptid- und Proteinformulierungen umfassen ohne Einschränkung Insulin; Calcitonin; Oktreotid; Endorphin; Liprecin; Hypophysenhormone (z.B. humanes Wachstumshormon und rekombinantes humanes Wachstumshormon (hGH und rhGH), HMG, Desmopressinacetat, etc.); Follikel-Gelbkörper; Wachstumsfaktoren (wie Wachstumsfaktor freisetzender Faktor (GFRF), Somatostatin, Somatotropin und Plättchen-Wachstumsfaktor); Asparaginase; Choriogonadotropin; Corticotropin (ACTH); Erythropoietin (EPO); Epoprostenol (Thrombozytenaggregationshemmer); Glucagon; Interferone; Interleukine; Menotropine (Urofollitropin, das follikelstimulierendes Hormon (FSH) enthält; und luteinisierendes Hormon (LH)); Oxytocin, Streptokinase; Gewebe-Plasminogen-Aktivator (TPA); Urokinase; Vasopressin; Desmopressin; ACTH-Analoga; Angiotensin-II-Antago-

nisten; Vasopressin-Agonisten; Bradykinin-Antagonisten; CD4-Moleküle; Antikörpermoleküle und Antikörperfragmente (z.B. Fab-, Fab₂-, Fv- und sFv-Moleküle); IGF-1; neutrophe Faktoren; das Koloniewachstum stimulierende Faktoren; Parathyroidhormon und Agonisten; Parathyroidhormonantagonisten; Prostaglandinantagonisten; Protein C; Protein S; Renin-Hemmer; Thrombolytika; Tumornekrosefaktor (TNF); Impfstoffe (insbesondere Peptidimpfstoffe einschließlich Untereinheit und synthetische Peptidpräparate); Vasopressinantagonistenanaloga; und α -1-Antitrypsin. Ferner können Nukleinsäurepräparate wie Vektoren oder Genkonstrukte zur Verwendung in anschließendem Gentransfer eingesetzt werden.

[0030] Der pharmazeutische Wirkstoff wird typischerweise unter Verwendung eines geeigneten wässrigen Trägers zusammen mit geeigneten Exzipienzen, Schutzstoffen, Lösungsmitteln, Salzen, Tensiden, Puffersubstanzen und dergleichen als wässrige pharmazeutische Zusammensetzung hergestellt. Geeignete Exzipienzen können frei strömende Partikulat-Feststoffe sein, die nicht eindicken oder bei Kontakt mit Wasser polymerisieren, die bei Verabreichung an eine Person unschädlich sind und nicht signifikant so mit dem pharmazeutischen Wirkstoff in Wechselwirkung treten, dass seine pharmazeutische Aktivität geändert wird. Im Allgemeinen werden Exzipienzen, die klebrig sind oder eine hohe Hygroskopizität aufweisen, insbesondere bei Pulverzusammensetzungen vermieden, bei denen das Pharmazeutikum in hoher Konzentration auf den Trägerpartikel geladen wird (z.B. > 10 Gewichtsprozent). Beispiele für normalerweise verwendete Exzipienzen umfassen – sind aber nicht hierauf beschränkt – pharmazeutische Qualitäten von Dextrose, Saccharose, Laktose, Trehalose, Mannitol, Sorbitol, Inositol, Dextran, Stärke, Cellulose, Natrium- oder Calciumphosphate, Calciumcarbonat, Calciumsulfat, Natriumcitrat, Citronensäure, Weinsäure, Glycin, Polyethylenglykole hoher relativer Molekülmasse (PEG) und Kombinationen derselben. Geeignete Lösungsmittel umfassen – sind aber nicht hierauf beschränkt – Methylenchlorid, Aceton, Methanol, Ethanol, Isopropanol und Wasser. Im Allgemeinen können pharmazeutisch akzeptable Salze mit Molaritäten, die von etwa 1 mM bis 2M reichen, verwendet werden. Pharmazeutisch akzeptable Salze umfassen zum Beispiel Mineralsäuresalze wie Hydrochloride, Hydrobromide, Phosphate, Sulfate und dergleichen sowie die Salze organischer Säuren wie Acetate, Propionate, Malonate, Benzoate und dergleichen. Eine tiefgehende Diskussion pharmazeutisch akzeptabler Exzipienzen, Träger und Hilfsstoffe findet sich in REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES (Mack Pub. Co., N.J. 1991), das durch Erwähnung hiermit aufgenommen wird.

[0031] Die Trägerpartikel können aus jedem parenteral akzeptablen Pulver (z.B. kristallin oder amorph)

bestehen, werden mit guter Fließfähigkeit gewählt (d.h. sind fluidisierbar) und sind dicht genug für eine effiziente Verwendung mit nadelfreien transdermalen Verabreichungssystemen. Kristalline Partikel werden aufgrund ihrer inhärent hohen Partikeldichte und Gesamtpenetrationsenergie allgemein bevorzugt. Trägerpartikel mit einer insgesamt kugelförmigen oder zumindest elliptischen Form werden bevorzugt. Die Partikel werden so gewählt, dass sie ein Achsenverhältnis von 3 oder weniger haben, zum Beispiel 2 oder weniger oder 1,5 oder weniger, um stab- oder nadelförmige Partikel zu vermeiden, die schwierig nachzubearbeiten sind und im Allgemeinen schlechter fließfähig sind.

[0032] Geeignete Trägerpartikel können aus jedem pharmazeutisch akzeptablen Kohlenhydrat (z.B. Zucker wie Laktose, Mannitol, Trehalose, etc.), Polysaccharid, Stärke, biologisch abbaubarem Polymer (z.B. PLGA, ein Copolymer von L-Milchsäure und Glykolsäure) oder dergleichen bestehen. Die Trägerpartikel können eine durchschnittliche Größe von etwa 5 bis 100 µm aufweisen, beispielsweise etwa 10 bis 95 µm oder etwa 20 bis 70 µm. Trägerpartikelpräparate mit einer im Wesentlichen homogenen durchschnittlichen Partikelgröße können mit Hilfe von standardmäßigen Sieb- oder anderen Partikelklassifizierungsmethodologien mühelos erhalten werden.

[0033] Die sprühbeschichteten Pulver können mit Hilfe von standardmäßigen Sprühbeschichtungsbearbeitungsvorrichtungen gebildet werden. Diesbezüglich werden in der Pharmabranche chargenartige Fließbettprozessoren seit langem für das Ausführen von Trocknungs-, Granulier- und Beschichtungsvorgängen für das Erzeugen fester Verabreichungsformen eingesetzt. Olsen, K.W. (1989) „Batch fluid-bed processing equipment: A design overview“, Teil I., Pharm. Technol. 13:34-46, Olsen, K.W. (1989) „Batch fluid-bed processing equipment: A design overview“, Teil II., Pharm. Technol. 13:39-50. Mit der Einführung des Würster-Sprühbeschichters können Trägerpartikel mit einer Größe von nur 50 µm zumindest in der Theorie beschichtet werden. Iyer et al. (1993) Drug Devel. Ind. Pharm. 19: 981 – 989. Bis heute ist aber die Sprühbeschichtung von Trägerpartikeln mit einer Durchschnittsgröße von 100 µm oder weniger beschränkt, insbesondere bei Protein- oder Peptid-Pharmazeutika. Maa et al. (1996) Intl. J. Pharmaceutics 144: 47 – 59.

[0034] Sprühbeschichtungsprozessoren, die Trägerpartikel von 10 µm oder größer, zum Beispiel 20 µm und größer, fluidisieren können und die einen feinen Sprühstrahl (Tröpfchengröße von 30 µm oder weniger, vorzugsweise 10 µm oder weniger) zerstäuben können, werden bevorzugt. Geeignete Prozessoren umfassen jeden handelsüblichen Würster Sprühbeschichter oder Würster HS Sprühbeschichter (erhältlich von Glatt Air Techniques, Inc.). Für die

Fließbettverarbeitung kann der Sprühbeschichtungsprozessor jedes geeignete Sprühverfahren nutzen, das im Hinblick auf die gewünschten Eigenschaften des fertigen Produkts gewählt wird. Diese Sprühverfahren (z.B. oben, unten oder tangential (Drehbeschichter)) sind dem Fachmann im Allgemeinen bekannt.

[0035] Das Flüssigkeitszufuhrsystem für den Spühbeschichtungsprozessor verwendet typischerweise eine duale Düse, wobei die wässrige pharmazeutische Zusammensetzung bei einem relativ niedrigen Druck durch eine Öffnung zugeführt und durch Luft zerstäubt wird. Zur Erzeugung kleinerer Tröpfchen können pneumatische Düsen verwendet werden. Die Zerstäubungsbedingungen, darunter Zerstäubungsgasströmrate, Zerstäubungsgasdruck, Flüssigkeitsströmrate, etc. können gesteuert werden, um aus der pharmazeutischen Zusammensetzung Tröpfchen mit einem durchschnittlichen Durchmesser von etwa 30 µm oder weniger zu erzeugen, wobei Tröpfchen mit einer Durchschnittsgröße von 10 µm oder weniger bevorzugt werden. Typischerweise sind der Zerstäubungsluftdruck, die Flüssigkeitsströmrate und die Lufttemperatur und das Volumen bei Fluidisieren die wichtigsten Prozessvariablen und haben die größte Wirkung auf die Partikeleigenschaften der sich ergebenden beschichteten Partikel. Trocknungstemperaturbedingungen von etwa 50 – 150°C Einlasstemperatur und etwa 30 – 100°C Auslasstemperatur sind bevorzugt. Die Dicke des pharmazeutischen Überzugs kann durch die Trocknungszeit gesteuert werden, und die vorliegenden Verfahren können sprühbeschichtete Pulver erzeugen, welche aus Trägerpartikeln gebildet werden, die mit etwa 1 bis 50 Gewichtsprozent (z.B. etwa 0,5 bis 15 Gewichtsprozent pharmazeutischer Wirkstoff in Zusammensetzungen, die sowohl einen pharmazeutischen Wirkstoff als auch einen Träger enthalten), vorzugsweise > 10 Gewichtsprozent der wässrigen pharmazeutischen Zusammensetzung beladen werden.

[0036] Bei Bedarf kann ein sekundärer Beschichtungsprozess eingesetzt werden, um in den beschichteten Partikeln zusätzliche strukturelle Festigkeit zu erzeugen, zum Beispiel wenn die sprühbeschichteten Pulverpartikel mit einem standardmäßigen Zuckerexzipienten mit Hilfe der gleichen Art von Sprühbeschichtungsverfahren wie vorstehend beschrieben beschichtet werden. In manchen Fällen kann es wünschenswert sein, die sprühbeschichteten Pulverpartikel mit dem gleichen Zucker zu beschichten, der als Träger verwendet wurde (z.B. Mannitol, Laktose, Trehalose oder dergleichen). Andere sekundäre Beschichtungsstoffe umfassen – sind aber nicht hierauf beschränkt – pharmazeutische Klassen von Kohlenhydraten einschließlich Monosaccharide, Disaccharide, Cyclodextran und Polysaccharide (z.B. Dextrose, Saccharose, Raffinose, Mannose, Sorbitol, Inositol, Dextran und Maltodex-

tran); Stärke, Cellulose, Salze (z.B. Natrium- oder Calciumphosphate, Calciumsulfat, Magnesiumsulfat); Citronensäure, Weinsäure, Glycin, Polyethylenglykole hoher relativer Molekülmasse (PEG); Pluronic; Tenside und Kombinationen derselben. Das sekundäre Beschichtungsmaterial kann auch zur Optimierung der Partikel für die Zufuhr zu Schleimhautzielflächen verwendet werden (z.B. durch Beschichten der sprühbeschichteten Pulverpartikel mit einem Lipid) oder zur Änderung oder Verzögerung der Löslichkeitseigenschaften der Partikel nach Zufuhr in eine wässrige Umgebung (z.B. durch Aufbringen einer sekundären Beschichtung, welche ein Salz, Stärke, Dextran oder dergleichen enthält).

[0037] Die erfindungsgemäßen Sprühbeschichtungsverfahren können für das Erzeugen von Pulvern verwendet werden, die für die transdermale Verabreichung aus einer nadelfreien Spritzenverabreichungsvorrichtung geeignet sind. Typische Pulver sind dadurch gekennzeichnet, dass die einzelnen Partikel eine durchschnittliche Größe in dem Bereich von etwa 20 bis 70 µm, eine von etwa 0,1 bis etwa 25 g/cm³ reichende, vorzugsweise von etwa 0,8 bis etwa 1,5 g/cm³ reichende Hüllendichte und eine im Wesentlichen kugelförmige aerodynamische Form mit einer im Wesentlichen gleichmäßigen, nichtporösen Oberfläche aufweisen.

[0038] Die Partikel, die die erfindungsgemäßen sprühbeschichteten Pulver bilden, haben auch eine für die transdermale Verabreichung aus einer nadelfreien Spritzenvorrichtung geeignete Partikelpenetrationsenergie. Diese Penetrationsenergien können wie folgt unter Verwendung eines P.E.-Messvorgangs mit einer metallisierten Folie bequem beurteilt werden. Ein metallisiertes Folienmaterial (z.B. eine 125 µm Polyesterfolie mit einer 350 Å Schicht aus Aluminium, die auf einer einzigen Seite aufgebracht wird) wird als Substrat verwendet, in welches das Pulver aus einer nadelfreien Spritze (z.B. der in U.S. Patent Nr. 5,630,796 für Bellhouse et al. beschriebenen nadelfreien Spritze) bei einer Anfangsgeschwindigkeit von etwa 100 bis 3.000 m/sek. abgefeuert wird. Die metallisierte Folie wird, mit der metallbeschichteten Seite nach obenweisend, auf eine geeignete Fläche gelegt. Eine mit einem erfindungsgemäß hergestellten sprühbeschichteten Pulver geladene nadelfreie Spritze wird so positioniert, dass ihr Abstandshalter die Folie kontaktiert, und dann abgefeuert. Pulverrückstände werden mit Hilfe eines geeigneten Lösungsmittels von der metallisierten Folienfläche entfernt. Dann wird die Penetrationsenergie mit Hilfe eines BioRad Modell GS-700 Imaging-Densometers zum Scannen der metallisierten Folie beurteilt und ein Arbeitsplatzrechner mit einer SCSI-Schnittstelle und ausgestattet mit einer MultiAnalyst Software (BioRad) und einer Matlab Software (Release 5.1, The Math Works, Inc.) wird zur Auswertung der Densometer-Werte eingesetzt. Zur Verarbeitung der Densometer-Scans, die entweder unter Verwendung des Durchlässigkeits- oder des Reflexionsverfahrens des Densometers gemacht wurden, wird ein Programm eingesetzt. Die Penetrationsenergie der sprühbeschichteten Pulver sollte gleichwertig oder besser als die von nachverarbeiteten Mannitolpartikeln der gleichen Größe sein (Mannitolpartikel, die nach den Verfahren der gemeinschaftlich gehaltenen internationalen Schrift Nr. WO 97/48485 gefriergetrocknet, komprimiert, gemahlen und gesiebt werden).

[0039] Nach dem Herstellen können die erfindungsgemäßen sprühbeschichteten Pulver in einzelnen Einheitsdosen verpackt werden. Eine „Einheitsdosis“, so wie sie hier verwendet wird, soll ein Dosisbehälter sein, der eine therapeutisch wirksame Menge eines sprühbeschichteten Pharmazeutikums enthält, das nach den erfindungsgemäßen Verfahren erzeugt wurde. Der Dosisbehälter passt im Allgemeinen in eine nadelfreie Spritzenvorrichtung, um eine transdermale Verabreichung aus der Vorrichtung zu ermöglichen. Diese Behälter können Kapseln, Folienbeutel, Sachets, Kassetten oder dergleichen sein.

C. Experimentell

[0040] Nachstehend folgen Beispiele bestimmter Ausführungen für das Ausführen der erfindungsgemäßen Verfahren. Die Beispiele werden nur für veranschaulichende Zwecke geboten.

[0041] Es wurde versucht, bezüglich der verwendeten Zahlen (z.B. Mengen, Temperaturen, etc.) Genauigkeit sicherzustellen, doch sollte natürlich ein gewisser experimenteller Fehler bzw. Abweichung nachgelassen werden.

BEISPIEL 1

[0042] Die folgenden sprühbeschichteten Pulverrezepturen werden unter Verwendungen der erfindungsgemäßen Verfahren hergestellt.

Rezeptur 1:

Trägerpartikel: 500 g Laktose (Pharmatose, 100M & 200M), Crompton & Knowle), mit einem Luftstrahlsieb gesiebt, um eine durchschnittliche Partikelgröße von 20 – 75 µm zu erhalten

Wässrige pharmazeutische Zusammensetzung: Lysozym (50%) und Trehalose (50%) bei einer gesamten Feststoffkonzentration von 20%.

Sprühbeschichter: GPCG-1 (Glatt Air), betrieben bei den folgenden Beschichtungsbedingungen = Lufteinlasstemperatur = 85°C, Luftauslasstemperatur = 42°C, Flüssigkeitszufuhr 15 mL/min., Luftgeschwindigkeit im Bett = 3,5 m/sek., Beschichtungsbeladung 10% des Lysozyms und eine Beschichtungszeit = 35 min.

Rezeptur 2.

Trägerpartikel: 300 g Laktose (Pharmatose, 100M & 200M), Crompton & Knowle), mit einem Luftstrahlsieb gesiebt, um eine durchschnittliche Partikelgröße von 20 – 75 µm zu erhalten

Wässrige pharmazeutische Zusammensetzung: s-Calcitonin (20%), Mannitol (30%) und Trehalose (50%) bei einer gesamten Feststoffkonzentration von 10%.

Sprühbeschichter: Precision Coater (MP-1, Niro), betrieben bei den folgenden Beschichtungsbedingungen: Luftenlasstemperatur = 68°C, Luftauslasstemperatur = 34°C, Flüssigkeitszufuhr = 12 mL/min., Luftgeschwindigkeit im Bett = 3,5 m/sek., Beschichtungsbeladung 5% des s-Calcitonins und eine Beschichtungszeit = 63 min.

Rezeptur 3.

Trägerpartikel: 300 g Mannitol (Merck), mit einem Luftstrahlsieb gesiebt, um eine durchschnittliche Partikelgröße von 20 – 75 µm zu erhalten

Wässrige pharmazeutische Zusammensetzung: rekombinantes humanes Wachstumsfaktorhormon (rhGH) (50%), Mannitol (20%), Glyzin (10%) und Trehalose (20%) bei einer gesamten Feststoffkonzentration von 10%.

Sprühbeschichter: Precision Coater (MP-1, Niro), betrieben bei den folgenden Beschichtungsbedingungen: Luftenlasstemperatur = 75°C, Luftauslasstemperatur = 40°C, Flüssigkeitszufuhr = 13 mL/min., Luftgeschwindigkeit im Bett = 3,5 m/sek., Beschichtungsbeladung 5% des rhGH und eine Beschichtungszeit = 24 min.

Rezeptur 4.

Trägerpartikel: 500 g Mannitol (Merck), mit einem Luftstrahlsieb gesiebt, um eine durchschnittliche Partikelgröße von 20 – 75 µm zu erhalten

Wässrige pharmazeutische Zusammensetzung: Rinderserumalbumin (BSA (100%)), bei einer gesamten Feststoffkonzentration von 10%.

Sprühbeschichter: GPCG-1 (Glatt Air), betrieben bei den folgenden Beschichtungsbedingungen: Luftenlasstemperatur = 85°C, Luftauslasstemperatur = 42°C, Flüssigkeitszufuhr = 15 mL/min., Luftgeschwindigkeit im Bett = 3,5 m/sek., Beschichtungsbeladung 15% des BSA und eine Beschichtungszeit = 50 min.

Rezeptur 5:

Trägerpartikel: 300 g Laktose (Pharmatose, 100M & 200M), Crompton & Knowle), mit einem Luftstrahlsieb gesiebt, um eine durchschnittliche Partikelgröße von 20 – 75 µm zu erhalten

Wässrige pharmazeutische Zusammensetzung: Diphtherietoxin-Impfstoff (DPT) (2%), Mannitol (30%), Glyzin (8%) und Trehalose (60%) bei einer ge-

samten Feststoffkonzentration von 10%.

Sprühbeschichter: Precision Coater (MP-1, Niro), betrieben bei den folgenden Beschichtungsbedingungen: Luftenlasstemperatur = 75°C, Luftauslasstemperatur = 40°C, Flüssigkeitszufuhr = 13 mL/min., Luftgeschwindigkeit im Bett = 3,5 m/sek., Beschichtungsbeladung 0,5% des DPT und eine Beschichtungszeit = 58 min.

[0043] Die sprühbeschichtete Pulverrezeptur jedes Beispiels ist für die transdermale Verabreichung aus einer nadelfreien Spritze geeignet und ist dadurch gekennzeichnet, dass die einzelnen sprühbeschichteten Partikel eine durchschnittliche Größe in dem Bereich von etwa 20 bis 70 µm, eine von etwa 0,1 bis etwa 25 g/cm³, vorzugsweise von etwa 0,8 bis 1,5 g/cm³ reichende Hüllendichte und eine im Wesentlichen kugelförmige aerodynamische Form mit einer im Wesentlichen gleichmäßigen, nichtporösen Oberfläche aufweisen.

[0044] Demgemäß wurden neuartige sprühbeschichtete Pulverzusammensetzungen und Verfahren für das Erzeugen dieser Zusammensetzungen beschrieben.

Patentansprüche

1. Durch Sprühen aufgebraachte Pulverzusammensetzung zur Verabreichung aus einer nadelfreien Spritze, wobei die Pulverzusammensetzung mit einer pharmazeutischen Zusammensetzung beschichtete Trägerpartikel umfasst, die beschichteten Trägerpartikel eine durchschnittliche Größe von etwa 10 bis 100 µm, eine Hüllendichte von etwa 0,1 bis etwa 25 g/cm³ und ein Achsenverhältnis von 3 oder weniger aufweisen.

2. Pulverzusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Trägerpartikel kristalline Partikel sind.

3. Pulverzusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Trägerpartikel aus der Gruppe bestehend aus Lactose, Mannitol, Trehalose, Polysacchariden, Stärken und biologisch abbaubaren Polymeren gewählt werden.

4. Pulverzusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die beschichteten Trägerpartikel eine durchschnittliche Größe von etwa 20 bis 70 µm aufweisen.

5. Pulverzusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die beschichteten Trägerpartikel eine Hüllendichte von etwa 0,8 bis etwa 1,5 g/cm³ aufweisen.

6. Pulverzusammensetzung nach einem der vor-

hergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die beschichteten Trägerpartikel eine im Wesentlichen kugelförmige, aerodynamische Form aufweisen.

7. Pulverzusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die beschichteten Trägerpartikel eine im Wesentlichen gleichmäßige, nichtporöse Oberfläche aufweisen.

8. Pulverzusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die beschichteten Trägerpartikel einen Beladung mit pharmazeutischer Zusammensetzung von etwa 1 bis 50 Gewichtsprozent aufweisen.

9. Verfahren für das Erzeugen eines durch Sprühen aufgebracht Pulvers zur Verabreichung aus einer nadelfreien Spritze, wobei das Verfahren das Aufsprühen einer wässrigen pharmazeutischen Zusammensetzung auf Trägerpartikel unter Bedingungen umfasst, welche ausreichen, um beschichtete Partikel mit einer durchschnittlichen Größe von etwa 10 bis 100 μm , einer Hüllendichte von etwa 0,1 bis etwa 25 g/cm^3 und einem Achsenverhältnis von 3 oder weniger zu erzeugen.

10. Verfahren nach Anspruch 9, welches folgende Schritte umfasst:

- (a) Suspendieren der Trägerpartikel in einer Reaktionskammer unter Verwendung eines Heißluftstroms;
- (b) Zerstäuben einer wässrigen pharmazeutischen Zusammensetzung zu einem Sprühnebel und Einbringen des Sprühnebels in die Reaktionskammer;
- (c) Verteilenlassen des Sprühnebels über die Oberfläche der suspendierten Trägerpartikel, um die Trägerpartikel mit einem Überzug zu beschichten; und
- (d) Trocknen der beschichteten Trägerpartikel.

11. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass die wässrige pharmazeutische Zusammensetzung in eine Richtung quer zur Richtung des Heißluftstroms in die Reaktionskammer gesprüht wird.

12. Dosierungsbehälter für eine nadelfreie Spritze, wobei der Behälter eine therapeutisch wirksame Menge der durch Sprühen aufgebracht Pulverzusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 8 enthält.

13. Behälter nach Anspruch 12, welcher aus der Gruppe bestehend aus Kapseln, Folienbeuteln, Sachets und Kassetten gewählt wird.

14. Nadelfreie Spritze, welche mit einer durch Sprühen aufgebracht Pulverzusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 8 befüllt wird.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen