



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 601 28 902 T2** 2008.02.14

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 276 474 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **601 28 902.1**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/GB01/01757**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **01 921 631.6**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2001/078696**

(86) PCT-Anmeldetag: **17.04.2001**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **25.10.2001**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **22.01.2003**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **13.06.2007**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **14.02.2008**

(51) Int Cl.⁸: **A61K 9/72** (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

0009468	17.04.2000	GB
00113608	27.06.2000	EP

(73) Patentinhaber:

Vectura Ltd., Chippenham, Wiltshire, GB

(74) Vertreter:

**Patentanwälte
HANSMANN-KLICKOW-HANSMANN, 22767
Hamburg**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

**STANIFORTH, John Nicholas, Bath BA2 2ST, GB;
MORTON, David Alexander Vodden, Bath BA2
4QR, GB**

(54) Bezeichnung: **FORMULIERUNGEN ZUR VERWENDUNG IN INHALATIONSVORRICHTUNGEN**

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

[0001] Die Erfindung betrifft Trägermaterialien zur Verwendung in Inhalationsvorrichtungen, Formulierungen, die die Trägermaterialien umfassen, und die Verwendung der Formulierungen.

[0002] Die Verabreichung von pharmakologisch wirksamen Mitteln durch Inhalation ist eine weit verbreitete Technik, insbesondere zur Behandlung von Krankheiten des Atmungstraktes. Die Technik wird auch zur Verabreichung bestimmter wirksamer Mittel mit einer systemischen Wirkung verwendet, die über die Lunge in den Blutstrom aufgenommen werden. Bekannte Inhalationsvorrichtungen beinhalten Vernebler, Druckdosierinhalatoren und Trockenpulverinhalatoren. Die vorliegende Erfindung befasst sich vornehmlich mit Formulierungen zur Verwendung in Trockenpulverinhalatoren, obwohl Formulierungen gemäß dieser Erfindung in bestimmten Fällen auch oder stattdessen in Druckdosierinhalatoren nützlich sein können.

[0003] Die Zuführung von Trockenpulverpartikeln eines wirksamen Mittels an den Atmungstrakt bereitet bestimmte Probleme. Der Inhalator sollte den maximal möglichen Anteil der ausgestoßenen wirksamen Partikel an die Lungen zuführen, einschließlich eines wesentlichen Anteils an die untere Lunge, vorzugsweise selbst bei den geringen Inhalationsfähigkeiten von manchen Patienten, insbesondere Asthmatikern. Bei Verwendung der derzeit erhältlichen Vorrichtungen erreicht jedoch nur ein Teil, der häufig nur 10 beträgt, der aus der Vorrichtung ausgestoßenen wirksamen Partikel die untere Lunge.

[0004] Beim Austritt aus der Inhalationsvorrichtung sollten die wirksamen Partikel ein physikalisch und chemisch stabiles Luftkolloid bilden, das in Suspension bleibt, bis es einen alveolaren oder anderen Absorptionsort erreicht. Einmal am Absorptionsort angelangt, sollten die wirksamen Partikel zur wirksamen Aufnahme durch die Lungenmukosa fähig sein, ohne dass wirksame Partikel vom Absorptionsort ausgeatmet werden.

[0005] Die Größe der wirksamen Partikel ist wichtig. Zur wirksamen Zuführung wirksamer Partikel tief in die Lungen sollten die wirksamen Partikel klein sein, mit einem äquivalenten aerodynamischen Durchmesser im Wesentlichen im Bereich von bis zu 10 μm . Kleine Partikel sind jedoch thermodynamisch instabil aufgrund ihres hohen Oberflächen/Volumen-Verhältnisses, was erhebliche überschüssige freie Oberflächenenergie bereitstellt und die Partikel zur Agglomeration anregt. Die Agglomeration von kleinen Partikeln in dem Inhalator und die Anheftung von Partikeln an den Wänden des Inhalators können dazu führen, dass wirksame Partikel den Inhalator als große Agglomerate verlassen oder den Inhalator nicht verlassen und im Innern des Inhalators haftenbleiben.

[0006] Die Unsicherheit hinsichtlich des Ausmaßes der Agglomeration der Partikel zwischen jeder Betätigung des Inhalators und zwischen verschiedenen Inhalatoren und verschiedenen Chargen von Partikeln führt zu einer schlechten Reproduzierbarkeit der Dosierung. Es wurde festgestellt, dass Pulver im Allgemeinen reproduzierbar fließfähig und dadurch zuverlässig aus einer Inhalatorvorrichtung entnehmbar sind, wenn die Partikel einen Durchmesser von über 60 μm aufweisen. Gute Fließeigenschaften sind in Zusammenhang mit der Dosierung und der Verteilung aus der Vorrichtung wünschenswert.

[0007] Um das wirksamste Trockenpulveraerosol zu erhalten, sollten die Partikel daher groß sein, wenn sie sich im Inhalator befinden, jedoch klein, wenn sie im Atmungstrakt sind.

[0008] In dem Bestreben, diese Anforderungen zu erfüllen, ist es üblich, in die Trockenpulverformulierung Trägerpartikel aufzunehmen, an die sich die wirksamen Partikel anheften können, während sie sich in der Inhalatorvorrichtung befinden, die sich dann bei der Inhalation in den Atmungstrakt von den Oberflächen der Trägerpartikel ablösen, um eine feine Suspension zu ergeben. Es ist bekannt, dass die Anwesenheit einer bestimmten Menge feinen Exzipiensmaterials, normalerweise aus demselben Material wie der Träger, den Arzneimittelanteil, der die Lunge erreicht, erhöhen kann. Die Anwesenheit solch einer Fraktion von feinem Exzipiens ist aufgrund des katastrophalen Verlustes an Fließfähigkeit bei höheren Feinpartikelgehalten, der zu einer schlechten Dosier-Reproduzierbarkeit führt, gewöhnlich auf weniger als 10% und im Allgemeinen weniger als 5% beschränkt.

[0009] Die Erfindung stellt eine Formulierung zur Verwendung in einer Inhalationsvorrichtung bereit, umfassend: Trägerpartikel in Form eines Agglomerates, bestehend aus einer Mehrzahl von aneinandergeschmolzenen Kristallen, wobei die Trägerpartikel einen Durchmesser von mindestens 50 μm , einen medianen aerodynamischen Massendurchmesser von mindestens 175 μm und eine fissurierte Oberfläche aufweisen, bei der die Fissuren mindestens 5 μm breit und mindestens 5 μm tief sind; feine Partikel eines Exzipiensmaterials mit einem medianen aerodynamischen Massendurchmesser von nicht mehr als 20 μm ; und wirksame Partikel.

[0010] Überraschenderweise weist die erfindungsgemäße Formulierung eine ausgezeichnete Fließfähigkeit innerhalb der Vorrichtung auf und erlaubt darüber hinaus beim Ausstoß aus der Vorrichtung eine gute Verteilung der wirksamen Partikel von den Trägerpartikeln und die Erzeugung eines relativ hohen Feinpartikelanteils, was die Zufuhr eines vergleichsweise großen Anteils der wirksamen Partikel an die Lungen fördert.

[0011] Die Verwendung von vergleichsweise großen Trägerpartikeln ist in der WO96/02231 beschrieben, dieses Dokument regt jedoch die Aufnahme von feinen Exzipienspartikeln nicht an. Die EP 0663815B beschreibt eine Formulierung, die eine Exzipiensmischung mit einer feinen Fraktion und einer gröberen Fraktion umfasst, schlägt jedoch vor, dass die durchschnittliche Partikelgröße der gröberen Fraktion unter 150 µm betragen sollte. Demgegenüber weisen die Trägerpartikel gemäß der vorliegenden Erfindung einen medianen aerodynamischen Massendurchmesser (mass median aerodynamic diameter, MMAD) von mindestens 175 µm auf. Tatsächlich ist bevorzugt, dass der MMAD der Trägerpartikel mindestens 200 µm beträgt.

[0012] Die Trägerpartikel weisen einen aerodynamischen Durchmesser von nicht weniger als 50 µm auf. Vorteilhaft weisen nicht mehr als 10 Gewichts-% und vorzugsweise nicht mehr als 5 Gewichts-% der Trägerpartikel einen aerodynamischen Durchmesser von 150 µm oder weniger auf. Vorteilhaft weisen mindestens 90% Gewichts-% der Trägerpartikel einen Durchmesser von 175 µm oder mehr und bevorzugt 200 µm oder mehr auf. Vorteilhaft weisen mindestens 90% Gewichts-% und bevorzugt mindestens 95 Gewichts-% der Trägerpartikel einen Durchmesser von nicht mehr als 1 mm auf. Bevorzugt weisen mindestens 90 Gewichts-% der Trägerpartikel einen Durchmesser von nicht mehr als 600 µm auf. Vorteilhaft weisen mindestens 50 Gewichts-% und bevorzugt mindestens 60 Gewichts-% der Trägerpartikel einen Durchmesser von 200 µm oder mehr auf. Bevorzugt weisen mindestens 90 Gewichts-% der Trägerpartikel einen Durchmesser zwischen 150 µm und 750 µm, besonders bevorzugt zwischen 150 µm und 650 µm, auf. Besondere Vorteile bieten Formulierungen, bei denen im Wesentlichen alle Trägerpartikel einen Durchmesser im Bereich von etwa 210 bis etwa 360 µm oder von etwa 350 bis etwa 600 µm aufweisen.

[0013] Die feinen Exzipienspartikel können einen aerodynamischen Durchmesser von weniger als 50 µm aufweisen. Vorteilhaft weisen mindestens 90 Gewichts-% der feinen Exzipienspartikel einen aerodynamischen Durchmesser von nicht mehr als 40 µm auf. Die Exzipienspartikel weisen vorteilhaft einen MMAD von nicht mehr als 20 µm, bevorzugt von nicht mehr als 15 µm, und besonders bevorzugt nicht mehr als 10 µm, insbesondere nicht mehr als 8 µm auf. Der MMAD der Exzipienspartikel wird im Allgemeinen nicht weniger als 0,1 µm, zum Beispiel nicht weniger als 1 µm, betragen.

[0014] Die feinen Exzipienspartikel können in einer Menge von 0,1 bis 50 Gewichts-%, und vorteilhaft von 0,2 bis 50 Gewichts-%, bevorzugt von 1 bis 20 Gewichts-%, bezogen auf das Gewicht der Trägerpartikel, feinen Exzipienspartikel und wirksamen Partikel, zugegen sein. Bevorzugt sind die feinen Exzipienspartikel in einer Menge von nicht weniger als 4 Gewichts-%, besonders bevorzugt nicht weniger als 5 Gewichts-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Formulierung, zugegen.

[0015] Die Trägerpartikel können aus jedem(r) beliebigen annehmbarem(n) pharmakologisch inerten Material oder Materialkombination sein. Zum Beispiel können die Trägerpartikel aus einem oder mehreren Materialien zusammengesetzt sein, die ausgewählt sind aus Zuckeralkoholen; Polyolen, zum Beispiel Sorbit, Mannit und Xylit, und kristallinem Zucker, einschließlich Monosacchariden und Disacchariden; anorganischen Salzen wie beispielsweise Natriumchlorid und Kalziumkarbonat; organischen Salzen wie beispielsweise Natriumlaktat; und anderen organischen Verbindungen wie beispielsweise Harnstoff, Polysacchariden, zum Beispiel Stärke und dessen Derivaten; Oligosacchariden, zum Beispiel Zyklodextrinen und Dextrinen. Vorteilhaft bestehen die Trägerpartikel aus einem kristallinen Zucker, zum Beispiel einem Monosaccharid wie Glukose oder Arabinose, oder einem Disaccharid wie Maltose, Saccharose, Dextrose oder Laktose. Bevorzugt sind die Trägerpartikel aus Laktose.

[0016] Die feinen Partikel aus Exzipiensmaterial können aus einem im Wesentlichen pharmakologisch inerten Material sein. Das Exzipiensmaterial kann jedes im Wesentlichen inerte Material sein, das zur Verwendung als Exzipiens in einer inhalierbaren Formulierung geeignet ist. Das Exzipiensmaterial umfasst bevorzugt ein oder mehrere kristalline Zucker, zum Beispiel Dextrose und/oder Laktose. Am meisten bevorzugt besteht das Exzipiensmaterial im Wesentlichen aus Laktose.

[0017] Vorteilhaft bestehen die feinen Exzipienspartikel aus demselben Material wie die Trägerpartikel. Es ist besonders bevorzugt, dass die Trägerpartikel und die feinen Exzipienspartikel aus Laktose bestehen. Wenn, wie bevorzugt, die Trägerpartikel und die feinen Exzipienspartikel aus derselben Verbindung, zum Beispiel Laktose, bestehen, kann es sich als zweckdienlich herausstellen, alle Partikel aus dieser Verbindung mit einem

aerodynamischen Durchmesser von weniger als 50 µm als feine Exzipientspartikel zu betrachten, während Partikel mit einem aerodynamischen Durchmesser von 50 µm oder mehr als Trägerpartikel angesehen werden.

[0018] Die Trägerpartikel bestehen aus einem Material, das eine fissurierte Oberfläche aufweist, das heißt, auf der Spalten und Täler und andere ausgesparte Bereiche vorhanden sind, die hier kollektiv als Fissuren bezeichnet werden. Die Fissuren sind mindestens 5 µm breit und erstrecken sich mindestens 5 µm in die Tiefe, vorzugsweise mindestens 10 µm breit und 10 µm tief, und am meisten bevorzugt mindestens 20 µm breit und 20 µm tief.

[0019] Aufgrund der ausgezeichneten Fließeigenschaften der die fissurierten Trägerpartikel enthaltenden Formulierungen bieten die Formulierungen besondere Vorteile bei der Verabreichung von wirksamen Mitteln, die in vergleichsweise hohen Dosen zu verabreichen sind. Während Formulierungen, die konventionelle Laktoseträger und Feinpartikelgehalte oberhalb von 5% enthalten, dazu tendieren, schlechte Fließeigenschaften zu besitzen, wobei die Fließeigenschaften bei Feinpartikelgehalten oberhalb von 10% sehr schlecht sind, können die erfindungsgemäßen Formulierungen daher selbst bei Feinstoffgehalten (das heißt den Gehalten wirksamer Partikel und jeglicher feiner Partikel aus Exzipientsmaterial, zusammen mit jedweden anderen Partikeln mit einem aerodynamischen Durchmesser von nicht mehr als 20 µm) von bis zu 90 Gewichts-%, bezogen auf das Gesamtgewicht von Feinstoffen und Trägerpartikeln, adäquate Fließeigenschaften besitzen. Darüber hinaus bieten die fissurierten Trägerpartikel dadurch bestimmte Vorteile, dass sie in der Lage sind, ohne oder mit nur geringer Trennung vergleichsweise große Mengen von Feinmaterial in den Fissuren zurückzuhalten. Es wird angenommen, dass dies dem gut respirierbaren Anteil zugrundeliegt, der bei Verwendung der Formulierungen erzeugt wird. Vorteilhaft beträgt der Feinstoffgehalt nicht mehr als 50 Gewichts-% und vorzugsweise nicht mehr als 20 Gewichts-%, bezogen auf das Gesamtgewicht von Feinstoffen und Trägerpartikeln. Bevorzugt beträgt der Feinstoffgehalt mindestens 5 Gewichts-%, bezogen auf das Gesamtgewicht von Feinstoffen und Trägerpartikeln. Die Erfindung bietet besondere Vorteile im Falle von Formulierungen, die mindestens 10 Gewichts-%, zum Beispiel 10 bis 20 Gewichts-%, Feinstoffe oder mindestens 20 Gewichts-%, zum Beispiel 20 bis 50 Gewichts-%, Feinstoffe, jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht von Feinstoffen und Trägerpartikeln, enthalten. Der Feinstoffgehalt kann 0,1 bis 90 Gewichts-% wirksame Partikel, zum Beispiel 0,1 bis 80 Gewichts-%, und vorteilhaft 0,1 bis 70 Gewichts-% wirksame Partikel, jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht von Feinstoffen, beinhalten. In vielen Fällen werden die wirksamen Partikel jedoch weniger als die Hälfte des Gesamtgewichts an Feinstoffen ausmachen.

[0020] Eine Reihe von Verfahren kann verwendet werden, um festzustellen, ob Trägerpartikel eine fissurierte Oberfläche aufweisen, die die oben genannte Fähigkeit bieten, vergleichsweise große Feinstoffgehalte im Wesentlichen ohne Trennung zurückzuhalten:

1. Bestimmung der Stampfdichte

[0021] Die Stampfdichte der fissurierten Trägerpartikel kann etwa 6% oder mehr und vorzugsweise 15% oder mehr niedriger sein als die Stampfdichte von Trägerpartikeln aus dem selben Material und mit Partikeleigenschaften von einer Art, wie sie typisch ist für Trägerpartikel, die konventionell zur Herstellung von inhalierbaren Pulvern verwendet wurden. Im Falle von fissurierten Trägerpartikeln aus kristallinen Zuckern, zum Beispiel Laktose, beträgt die Stampfdichte der fissurierten Partikel nicht mehr als 0,75 g/cm³, und bevorzugt nicht mehr als 0,70 g/cm³. Die Stampfdichte von Laktose-Qualitäten, die konventionell bei der Herstellung von kommerziellen DPI-Formulierungen verwendet wurden, beträgt typischerweise etwa 0,8 g/cm³. Stampfdichten, auf die hier Bezug genommen wird, können wie folgt gemessen werden:

Ein Messzylinder wird auf einer Oberschaligen Waage (2-Platz) gewogen. Ungefähr 50 g Pulver werden in den Messzylinder eingeführt und das Gewicht wird aufgezeichnet. Der das Pulver enthaltende Messzylinder wird an einem Stampfvolumeter (Jel-Stampfvolumeter) angebracht. Das Stampfvolumeter wird auf 200 Stöße eingestellt. Bei jedem Stoß wird der Messzylinder angehoben und eine vorgegebene Strecke fallengelassen. Nach den 200 Stößen wird das Volumen des Pulvers gemessen. Der Stampfvorgang wird wiederholt und das neue Volumen gemessen. Der Stampfvorgang wird wiederholt, bis das Pulver sich nicht weiter absetzt. Die Stampfdichte wird berechnet als Gewicht des Pulvers, geteilt durch das endgültige Stampfvolumen. Die Prozedur wird für jedes gemessene Pulver dreimal (jeweils mit neuem Pulver) wiederholt und aus diesen drei endgültigen Stampfvolumenwerten die mittlere Stampfdichte ermittelt.

2. Quecksilberporosimetrie

[0022] Die Quecksilberporosimetrie bestimmt die Porengrößenverteilung und die Beschaffenheit der Oberfläche und Porenstruktur der Partikel. Die Porosimetriedaten werden geeignet über einen Druckbereich von 3,2

kPa bis 8,7 MPa, zum Beispiel unter Verwendung eines Porosimeters Autopore 6200 II (Micromeritics, Norcross, USA), gesammelt. Die Proben sollten vor der Analyse auf unter 5 Pa evakuiert werden, um Luft und lose gebundenes Oberflächenwasser zu entfernen. Geeignete Laktose ist gekennzeichnet durch eine Schüttdichte von nicht mehr als $0,65 \text{ g/cm}^3$ und vorzugsweise nicht mehr als $0,6 \text{ g/cm}^3$. Geeignete Laktose ist auch gekennzeichnet durch ein Gesamtintrusionsvolumen, gemessen durch Quecksilberporosimetrie, von mindestens $0,8 \text{ cm}^3 \text{ g}^{-1}$ und bevorzugt mindestens $0,9 \text{ cm}^3 \text{ g}^{-1}$. (Es wurde gefunden, dass Laktose mit einer Schüttdichte von $0,6 \text{ g/cm}^3$, gemessen durch Quecksilberporosimetrie, eine Stampfdichte von etwa $0,7 \text{ g/cm}^3$ aufweist, wohingegen die Diskrepanz zwischen den beiden Verfahren bei niedrigeren Dichten geringer ausfällt.)

3. "Fissur-Index"

[0023] Der hier verwendete Begriff "Fissur-Index" bezieht sich auf das Verhältnis eines theoretischen Hüllvolumens der Partikel, berechnet aus der Hüllkurve der Partikel, zu dem tatsächlichen Volumen des Partikels, das heißt unter Weglassen der Fissuren innerhalb der Hülle. Geeignete Partikel sind jene, die einen Fissur-Index von mindestens 1,25 aufweisen. Das theoretische Hüllvolumen kann optisch bestimmt werden, zum Beispiel durch Untersuchung einer kleinen Probe der Partikel unter Verwendung eines Elektronenmikroskops. Das theoretische Hüllvolumen der Partikel kann durch das folgende Verfahren bestimmt werden. Eine elektronenoptische Aufnahme der Probe kann in eine Anzahl Rasterquadrate von ungefähr gleichen Populationen aufgeteilt werden, die jeweils eine repräsentative Probe der Partikel beinhalten. Die Population aus einem oder mehreren Rastern kann untersucht werden und die Hüllkurve, die jedes der Partikel umfasst, visuell wie folgt bestimmt werden. Der Feret-Durchmesser für Partikel innerhalb eines Rasters wird in Bezug auf eine feste Achse des Bildes gemessen. Typischerweise werden mindestens zehn Partikel auf ihren Feret-Durchmesser vermessen. Der Feret-Durchmesser ist definiert als die Länge der Projektion eines Partikels entlang einer vorgegebenen Referenzlinie als Abstand zwischen der äußersten linken und rechten Tangente, die senkrecht auf der Referenzlinie stehen. Ein mittlerer Feret-Durchmesser wird erhalten. Ein theoretisches mittleres Hüllvolumen kann dann aus diesem mittleren Durchmesser berechnet werden, um einen repräsentativen Wert für alle Rasterquadrate und damit die gesamte Probe zu erhalten. Die Division dieses Wertes durch die Anzahl von Partikeln ergibt den Mittelwert pro Partikel. Das tatsächliche Volumen der Partikel kann dann wie folgt berechnet werden. Erstens wird die mittlere Masse der Partikel berechnet. Eine Probe von ungefähr 50 mg wird genommen und sein genaues Gewicht auf 0,1 mg erfasst. Anschließend wird durch optische Mikroskopie die genaue Anzahl von Partikeln in dieser Probe festgestellt. Die mittlere Masse eines Partikels kann dann bestimmt werden. Das Verfahren wird dann fünfmal wiederholt, um einen Mittelwert dieses Durchschnitts zu erhalten. Zweitens wird eine festgelegte Masse von Partikeln (typischerweise 50 g) akkurat ausgewogen und die Anzahl von Partikeln innerhalb dieser Masse wird unter Verwendung des obigen mittleren Massenwertes für ein Partikel errechnet. Schließlich wird die Partikelprobe in eine Flüssigkeit getaucht, in der die Partikel unlöslich sind, und nach Umwälzung zur Entfernung eingeschlossener Luft wird die Menge der verdrängten Flüssigkeit gemessen. Daraus kann das mittlere tatsächliche Volumen eines Partikels berechnet werden. Der Fissur-Index beträgt vorteilhaft nicht weniger als 1,5 und beträgt zum Beispiel 2 oder mehr.

4. "Rauigkeitskoeffizient"

[0024] Der Rauigkeitskoeffizient wird verwendet, um das Verhältnis des Umfangs einer Partikelkontur zum Umfang der "konvexen Hülle" zu bezeichnen. Dieses Maß ist verwendet worden, um das Fehlen von Glattheit in der Partikelkontur auszudrücken. Die "konvexe Hülle" ist definiert als eine minimal einschließende Begrenzungslinie, die an die Partikelkontur angepasst ist, die nirgends konkav ist. (Siehe "The Shape of Powder-Particle Outlines", A. E. Hawkins, Wiley). Der "Rauigkeitskoeffizient" kann optisch wie folgt ermittelt werden. Eine Probe von Partikeln sollte anhand einer elektronenoptischen Aufnahme wie oben kenntlich gemacht identifiziert werden. Für jedes Partikel wird der Umfang der Partikelkontur und der zugehörige Umfang der "konvexen Hülle" gemessen, um den Rauigkeitskoeffizienten zu ergeben. Dies sollte für mindestens zehn Partikel wiederholt werden, um einen Mittelwert zu erhalten. Der mittlere Rauigkeitskoeffizient beträgt mindestens 1,25.

[0025] Trägerpartikel, die die oben genannte Fähigkeit aufweisen, vergleichsweise große Mengen von Feinmaterial ohne oder mit nur geringer Trennung zurückzuhalten, entsprechen im allgemeinen den obigen Verfahren 1 bis 4, zur Vermeidung von Zweifeln soll jedoch jedes Trägerpartikel, das zumindest einem der Verfahren 1 bis 4 entspricht, als ein fissuriertes Partikel betrachtet werden.

[0026] Die Trägerpartikel liegen vorteilhaft in Form eines Agglomerates vor, das aus einer Mehrzahl von Kristallen besteht, die aneinandergeschmolzen sind, wobei die Festigkeit der Agglomeration derart ist, dass die Trägerpartikel im Wesentlichen keine Tendenz aufweisen, beim Ausstoß aus der Inhalatorvorrichtung zu zerfallen. Im Falle von kristallinen Zuckern, wie beispielsweise Laktose, können solche Strukturen in einem

Feuchtgranuliertverfahren erhalten werden, bei dem die Kristalle innerhalb eines Agglomerates durch feste Brücken aneinandergeschmolzen werden, wobei die resultierende Struktur eine komplexe Form starker Unregelmäßigkeit und/oder hoher fraktaler Dimension aufweist, einschließlich einer Vielzahl von Spalten und Tälern, die in einigen Fällen vergleichsweise tief sein können. Jedes Agglomerat enthält mindestens drei primäre Laktosekristalle mit der charakteristischen "Tomahawk"-Gestalt.

[0027] Geeignet geformte Trägerpartikel beinhalten auch dendritische Sphärolite von dem Typ, der in der US 4349542 zur Verwendung bei der Tablettenherstellung offenbart ist. Die Trägerpartikel machen vorteilhaft mindestens 50 Gewichts-%, bevorzugt mindestens 60 Gewichts und insbesondere mindestens 70 Gewichts-% der Formulierung aus.

[0028] Die wirksamen Partikel, auf die in der gesamten Beschreibung Bezug genommen wird, umfassen eine wirksame Menge von mindestens einem wirksamen Mittel, das bei Zufuhr in die Lunge therapeutische Wirksamkeit aufweist. Die wirksamen Partikel bestehen vorteilhaft im Wesentlichen aus einem oder mehreren therapeutisch wirksamen Mitteln. Geeignete therapeutisch wirksame Mittel können Arzneimittel für die therapeutische und/oder prophylaktische Verwendung sein. Wirksame Mittel, die in die Formulierung aufgenommen werden können, beinhalten jene Produkte, die üblicherweise oral durch Inhalation zur Behandlung einer Krankheit wie beispielsweise einer Atemwegserkrankung verabreicht werden, zum Beispiel β -Agonisten.

[0029] Die wirksamen Partikel können mindestens einen β_2 -Agonisten umfassen, zum Beispiel ein oder mehrere Verbindungen, ausgewählt aus Terbutalin, Salbutamol, Salmeterol und Formoterol. Falls gewünscht, können die wirksamen Partikel ein oder mehrere dieser wirksamen Mittel umfassen, vorausgesetzt, dass diese unter den Lagerungs- und Einsatzbedingungen miteinander kompatibel sind. Bevorzugt sind die Partikel aus Salbutamolsulfat. Bezugnahmen, die hier auf ein beliebiges wirksames Mittel erfolgen, sind so zu verstehen, dass jedes physiologisch annehmbare Derivat beinhalten soll. Im Falle der oben erwähnten β_2 -Agonisten beinhalten physiologisch annehmbare Derivate insbesondere Salze, einschließlich Sulfaten.

[0030] Die wirksamen Partikel können Partikel aus Ipratropiumbromid sein.

[0031] Die wirksamen Partikel können ein Steroid beinhalten, welches Beclometasondipropionat sein kann oder Fluticason sein kann. Das wirksame Partikel kann ein Cromon beinhalten, welches Natriumcromoglycat oder Nedocromil sein kann. Das wirksame Partikel kann einen Leukotrienrezeptor-Antagonisten beinhalten.

[0032] Die wirksamen Partikel können ein Kohlenhydrat beinhalten, zum Beispiel Heparin.

[0033] Die wirksamen Partikel können vorteilhaft ein therapeutisch wirksames Mittel für den systemischen Einsatz umfassen, vorausgesetzt, dass das Mittel in der Lage ist, über die Lunge in das Kreislaufsystem aufgenommen zu werden. Zum Beispiel können die wirksamen Partikel Peptide oder Polypeptide oder Proteine wie beispielsweise DNase, Leukotriene oder Insulin (einschließlich substituiertem Insulin und Proinsulin), Cyclosporin, Interleukine, Zytokine, Anti-Zytokine und Zytokinrezeptoren, Vakzine (einschließlich Influenza, Masern, "antinarkotische" Antikörper, Meningitis), Wachstumshormon, Leuprolid und verwandte Analoga, Interferone, Desmopressin, Immunglobuline, Erythropoietin, Kalzitronin und Parathyroidhormon umfassen. Die erfindungsgemäße Formulierung kann insbesondere eine Anwendung bei der Verabreichung von Insulin an Diabetespatienten erfahren, wodurch die für dieses Mittel verwendeten normalerweise invasiven Verabreichungstechniken vermieden werden.

[0034] Die erfindungsgemäßen Formulierungen können vorteilhaft zur Verwendung bei der Schmerzlinderung eingesetzt werden. Nichtopioidale analgetische Mittel, die als Schmerzlinderungsmittel enthalten sein können, sind zum Beispiel Alprazolam, Amitriptylin, Aspirin, Baclofen, Benzodiazepine, Bisphosphonate, Koffein, Kalzitronin, Kalzium-regulierende Mittel, Carbamazepin, Clonidin, Kortikosteroide, Dantrolen, Dexamethason, Dinatriumpamidronat, Ergotamin, Flecainid, Hydroxyzin, Hyoscin, Ibuprofen, Ketamin, Lignocain, Lorazepam, Methotrimeprazin, Methylprednisolon, Mexiletin, Mianserin, Midazolam, NSAIDs, Nimodipin, Octreotid, Paracetamol, Phenothiazine, Prednisolon, Somatostatin. Geeignete opioide analgetische Mittel sind: Alfentanilhydrochlorid, Alphaprodinhydrochlorid, Anileridin, Bezitramid, Buprenorphinhydrochlorid, Butorphanoltartrat, Carfentanilcitrat, Ciramadol, Kodein, Dextromoramid, Dextropropoxyphen, Dezocine, Diamorphinhydrochlorid, Dihydrokodein, Dipipanonhydrochlorid, Enadolin, Eptazocinhydrobromid, Ethoheptazincitrat, Ethylmorphinhydrochlorid, Etorphinhydrochlorid, Fentanylcitrat, Hydrocodon, Hydromorphonhydrochlorid, Ketobemidon, Levomethadonhydrochlorid, Levomethadylacetat, Levorphanoltartrat, Meptazinolhydrochlorid, Methadonhydrochlorid, Morphin, Nalbuphinhydrochlorid, Nicomorphinhydrochlorid, Opium, Hydrochloride gemischter Opiumalkaloide, Papaveretum, Oxycodon, Oxymorphonhydrochlorid, Pentamorphon, Pentazocin, Pethidinhydrochlorid.

rid, Phenazocinhydrobromid, Phenoperidinhydrochlorid, Picenadolhydrochlorid, Piritramid, Propiramfumarat, Remifentanilhydrochlorid, Spiradolinmesylat, Sufentanilcitrat, Tilidathydrochlorid, Tonazocinmesylat, Tramadoldhydrochlorid, Trefentanil.

[0035] Die Technik könnte auch verwendet werden für die lokale Verabreichung von anderen Mitteln, zum Beispiel für eine Antikrebswirkung, antivirale Mittel, Antibiotika, Muskelrelaxantien, Antidepressiva, Antiepileptika oder die lokale Zufuhr von Vakzinen an den Atmungstrakt.

[0036] Die wirksamen Partikel weisen vorteilhaft einen medianen aerodynamischen Massendurchmesser (MMAD) im Bereich von bis zu 15 μm , zum Beispiel von 0,01 bis 15 μm , bevorzugt von 0,1 bis 10 μm , und am meisten bevorzugt von 1 bis 9 μm , zum Beispiel von 1 bis 8 μm auf. Die wirksamen Partikel sind in einer wirksamen Menge zugegen, zum Beispiel mindestens 0,01 Gewichts-%, und können in einer Menge von bis zu 90 Gewichts-%, bezogen auf das Gesamtgewicht von Trägerpartikeln, feinen Exzipienspartikeln und wirksamen Partikeln, zugegen sein. Vorteilhaft sind die wirksamen Partikel in einer Menge zugegen, die 60 Gewichts-%, bezogen auf das Gesamtgewicht von Trägerpartikeln, feinen Exzipienspartikeln und wirksamen Partikeln, nicht übersteigt.

[0037] Es wird nicht verkannt werden, dass der Anteil vorhandenen wirksamen Mittels anhand der Beschaffenheit des wirksamen Mittels gewählt wird. In vielen Fällen wird es bevorzugt sein, dass das wirksame Mittel nicht mehr als 10 Gewichts-%, besonders bevorzugt nicht mehr als 5 Gewichts-% und insbesondere nicht mehr als 2 Gewichts-%, bezogen auf das Gesamtgewicht von Trägerpartikeln, feinen Exzipienspartikeln und wirksamen Partikeln, ausmacht.

[0038] Die vorteilhaften Fließeigenschaften von erfindungsgemäßen Formulierungen können zum Beispiel unter Verwendung eines Flodex-Messgerätes gezeigt werden, welches einen Fließfähigkeitsindex über eine Skala von 4 bis 40 mm, entsprechend einem minimalen Öffnungsdurchmesser, durch den ein glatter Fluss der Formulierung in dem Messgerät erfolgt, bestimmen kann. Der auf diese Weise gemessene Fließfähigkeitsindex von erfindungsgemäßen Formulierungen, die fissurierte Laktose beinhalten, wird im allgemeinen unterhalb von 12 mm liegen, selbst wenn die Feinpartikelgehalte (das heißt Partikel mit einem aerodynamischen Durchmesser von weniger als 50 μm oder bevorzugt weniger als 20 μm) 10 Gewichts-% der Formulierung übersteigen.

[0039] Die Erfindung stellt eine Formulierung zur Verwendung in einem Trockenpulverinhalator bereit, umfassend mehr als 5 Gewichts-% und bevorzugt mehr als 10 Gewichts-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Formulierung, von Partikeln mit einem aerodynamischen Durchmesser von weniger als 20 μm , wobei die Formulierung einen Fließfähigkeitsindex von 12 mm oder weniger aufweist. Der hier verwendete Begriff "Fließfähigkeitsindex" bezieht sich auf Fließfähigkeitsindex-Werte, die unter Verwendung eines Flodex-Messgerätes gemessen wurden.

[0040] Zusätzlich zu den Trägerpartikeln, wirksamen Partikeln und feinen Exzipienspartikeln kann die Formulierung ein oder mehrere Additive umfassen, die zur Verwendung in Inhalatorformulierungen geeignet sind, zum Beispiel Geschmacksstoffe, Schmiermittel und Fließverbesserer. Wenn solche Additive zugegen sind, machen sie im Allgemeinen nicht mehr als 10 Gewichts-% des Gesamtgewichts der Formulierung aus.

[0041] Die Formulierung kann eine Pulverformulierung zur Verwendung in einem Trockenpulverinhalator sein. Die Formulierung kann zur Verwendung in einem Druckdosierinhalator geeignet sein. Die erfindungsgemäßen Formulierungen sind besonders geeignet für die Verwendung in Trockenpulverinhalatoren von der Art, die einen geringen Widerstand bei der Inhalation durch den Nutzer bieten, oder die eine hohe Turbulenz- oder hohe Desaggregationseffizienz aufweisen.

[0042] Bestimmte Ausführungsformen der Erfindung werden nun unter Bezugnahme auf die beigefügten Figuren im Detail beschrieben, wobei:

[0043] [Fig. 1](#) eine rasterelektronenmikroskopische Aufnahme (SEM) eines vergleichsweise stark fissurierten Laktosepartikels ist;

[0044] [Fig. 2](#) eine SEM bei niedrigerer Auflösung als in [Fig. 1](#) ist, die eine Anzahl von Laktosepartikeln von der Art der in [Fig. 1](#) dargestellten Laktosepartikel bei niedriger Auflösung zeigt;

[0045] [Fig. 3](#) eine SEM von Partikeln einer erfindungsgemäßen Formulierung ist; und

[0046] [Fig. 4](#) eine SEM einer Formulierung ist, die konventionelle Laktose-Trägerpartikel und Feinstoffe enthält.

[0047] Unter Bezugnahme auf [Fig. 1](#) ist ersichtlich, dass die gezeigten Laktosepartikel aus einer Anzahl von einzelnen Laktosekristallen bestehen, die aneinandergeschmolzen sind. Die Kristalle bilden zwischen ihnen an der Oberfläche der Partikel eine Vielzahl von vergleichsweise tiefen Fissuren oder Spalten. Solche Partikel sind bekannt und sind früher als geeignet zur Verwendung bei der Tablettenherstellung angesehen worden. Überraschend wurde gefunden, dass Laktosepartikel, wie die in [Fig. 1](#) dargestellten, als Trägerpartikel verwendet werden können und in der Lage sind, die Zufuhr einer wirksamen Substanz an die Lunge zu fördern, das heißt die Feinpartikelfraktion zu erhöhen. Die wirksame Substanz und das feine Exzipiens neigen aufgrund ihrer geringen Partikelgröße und entsprechend hohen Oberflächenenergie dazu, an die größeren Laktosepartikel anzuheften. Die Anheftung tritt vornehmlich innerhalb der Fissuren und Spalten auf. Aufgrund der optimalen Breite, Tiefe und Form der Fissuren, weisen die erhaltenen beladenen Trägerpartikel eine gute Stabilität gegenüber Desagglomeration innerhalb der Inhalationsvorrichtung auf und erlauben dennoch eine effektive Dispergierung der wirksamen Partikel und des feinen Exzipiens beim Ausstoß aus der Vorrichtung nach deren Betätigung.

[0048] [Fig. 2](#) zeigt eine Gruppe von Laktosepartikeln ähnlich denen von [Fig. 1](#).

[0049] Unter Bezugnahme auf die [Fig. 3](#) und [Fig. 4](#) hält das Laktose-Trägerpartikel von [Fig. 3](#) das Feinmaterial innerhalb der Fissuren seiner agglomerierten Struktur, während bei der konventionellen Formulierung von [Fig. 4](#) viel von dem Feinmaterial nicht an die konventionellen Laktose-Trägerpartikel angeheftet ist. Konventionelle Trägerpartikel sind typischerweise Kristalle, die die charakteristische Tomahawk-Gestalt von Laktosekristallen aufweisen. Sie können auch eine amorphe Gestalt aufweisen, bestehen jedoch selten aus mehr als zwei verschmolzenen Kristallen. Somit sind die konventionellen Trägerpartikel im Wesentlichen ohne die Spalten und Täler der fissurierten Partikel, die gemäß der vorliegenden Erfindung verwendet werden.

[0050] Hier erfolgende Bezugnahmen auf einen "Durchmesser" hinsichtlich Trägerpartikeln bedeutet den durch Laserdiffraktion, zum Beispiel unter Verwendung eines Malvern-Mastersizers, bestimmten Durchmesser, und hier erfolgende Bezugnahmen hinsichtlich Trägerpartikeln auf einen "medianen Massendurchmesser" sind entsprechend zu interpretieren.

[0051] Es kann sich als zweckmäßig herausstellen, die Durchmesser von Partikeln in einer Formulierung gemäß der Erfindung zu bestimmen durch Dispergieren der Partikel in einer Flüssigkeit, die keine der Komponentenpartikel löst, Ultraschallbehandlung zur Sicherstellung einer vollständigen Dispergierung und Analysieren der Dispersion mittels Laserdiffraktion, zum Beispiel unter Verwendung eines Malvern-Mastersizers. Dieses Verfahren wird geeignet sein, wenn eine separate Analyse von Feinpartikeln aus verschiedenen Materialien unnötig ist.

[0052] In der Praxis kann es erwünscht sein, eine Fraktion mit größerer Partikelgröße getrennt von einer Fraktion mit geringerer Größe zu untersuchen. In diesem Fall kann ein Luftstrahlsieb für eine wirksame Trennung verwendet werden. Eine dem gewünschten Durchmesser, bei dem die Trennung vorgenommen werden soll, entsprechende Maschenweite wird dann in dem Luftstrahlsieb verwendet. Eine Maschenweite, die einem Durchmesser von 50 µm entspricht, kann daher für die Trennung verwendet werden, wobei größere Partikel von dem Sieb zurückgehalten werden, während kleinere Partikel passieren können, um auf einem Filter gesammelt zu werden. Dies ermöglicht es, unterschiedliche Techniken auf die Analyse der größeren Partikel (≥ 50 µm) und der kleineren Partikel (< 50 µm) anzuwenden, falsch gewünscht.

[0053] Im Falle von Partikeln von der Größe der gemäß der Erfindung verwendeten Trägerpartikel nähert sich der unter Verwendung von Laserdiffraktion gemessene Durchmesser dem aerodynamischen Durchmesser an. Falls bevorzugt, kann daher der aerodynamische Durchmesser der Trägerpartikel festgestellt und der mediane aerodynamische Massendurchmesser (MMAD) daraus berechnet werden.

[0054] MMADs, auf die hier hinsichtlich feiner Exzipienspartikel und wirksamer Partikel Bezug genommen wird, können unter Verwendung geeigneter Techniken gemessen werden, zum Beispiel unter Verwendung eines Impaktors, beispielsweise eines Kaskadenimpaktors, und unter Analyse der so erhaltenen Größenfraktionen, zum Beispiel unter Verwendung von HPLC.

[0055] Alternativ können entsprechende Proben der Formulierung mit einem Lösungsmittel behandelt werden, von dem bekannt ist, dass es ein oder mehrere, jedoch nicht alle, der Bestandteile löst und die ungelösten

Partikel durch ein beliebiges geeignetes Verfahren, zum Beispiel Laserdiffraktion, untersucht werden.

[0056] Die folgenden Beispiele veranschaulichen die Erfindung.

Beispiel 1

[0057] 20 g mikrofeine Laktose (Borculo – MMAD etwa 8 μm) wurden in einem Hochschermischer mit 20 g mikronisiertem Salbutamolsulfat (MMAD etwa 2 μm) gemischt. Die Mischung wurde für 5 Minuten gemischt.

[0058] 8 g gesiebte Primalac(Marke)-Laktose wurden in ein Glasgefäß eingewogen. Primalac-Laktose wird im Vereinigten Königreich von Meggle zur Verwendung bei der Tablettenherstellung verkauft. Die bezogene Laktose war auf einem Stapel von Sieben gesiebt worden, um die Siebfraction zu gewinnen, die durch ein 600 μm -mesh-Sieb hindurchtritt, ein 355 μm -mesh-Sieb jedoch nicht passiert. Diese Fraction wird unten als 355–600-Primalac bezeichnet.

[0059] 2 g der Laktose-Feinstoffe und der mikronisierten Salbutamolsulfat-Mischung wurden zu dem 355–600-Primalac in dem Glasgefäß hinzugegeben. Das Glasgefäß wurde verschlossen und das Gefäß in einem "Turbula"-Trommelmischer platziert. Das Gefäß und dessen Inhalte wurden für ungefähr 15 Minuten bei einer Geschwindigkeit von 42 UPM umgewälzt.

[0060] Die so erhaltene Formulierung wurde zu 20 mg pro Kapsel in Gelatinekapseln der Größe 3 gegeben. Die beladenen Kapseln wurden für eine Zeitdauer von 24 Stunden ruhen gelassen. Drei Kapseln wurden dann nacheinander von einem Cyclohaler in einen Zwei-Stufen-Impinger bei einer Flußrate von 60 Litern pro Minute geschossen, mit einer modifizierten Stufe-1-Düse von 12,5 mm innerem Durchmesser, von der geschätzt wurde, dass sie einen Grenzdurchmesser von 5,4 μm erzeugt. Die Arbeitsweise des Zwei-Stufen-Impingers ist in der WO95/11666 beschrieben. Die Modifikation eines konventionellen Zwei-Stufen-Impingers, einschließlich der Verwendung einer modifizierten Stufe-1-Düse ist von Halworth und Westmoreland (J.

[0061] Pharm. Pharmacol. 1987, 39:966–972) beschrieben worden. Im Folgenden ist die "Feinpartikelfraction" der Anteil des aus der Inhalationsvorrichtung in den Impinger abgegebenen Arzneimittels, der Stufe 2 des Impingers erreicht.

[0062] Die Zusammensetzung der Formulierung ist in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1

	Beispiel 1		Vergleich
355–600-Primalac-Laktose	4 g	80%	8 g
Salbutamolsulfat	0,5 g	10%	1 g
Mikrofeine Laktose	0,5 g	10%	–
Feinpartikelfraction	40%		10%

[0063] Wie in Tabelle 1 gezeigt, wird die Feinpartikelfraction in Anwesenheit von feiner Laktose verbessert. Wenn Primalac bei den Bestandteilen in Beispiel 1 weggelassen wurde, ergaben sich sehr schlechte Fließeigenschaften für die Formulierung, wodurch eine verlässliche und reproduzierbare Dosierung verhindert wurde. Im Ergebnis wurde gefunden, dass die Feinpartikelfraction sehr variabel war.

Beispiel 2

[0064] Beispiel 1 wurde unter Verwendung von mikronisiertem Budesonid (MMAD 2 μm) an Stelle von Salbutamolsulfat wiederholt, und eine Feinpartikelfraction von etwa 40% wurde erhalten.

Beispiel 3

[0065] Beispiel 1 wurde unter Verwendung von mikronisiertem Insulin wiederholt und es wurden Ergebnisse erhalten, die denen von Beispiel 1 ähnelten.

Patentansprüche

1. Formulierung zur Verwendung in einer Inhalationsvorrichtung, umfassend:
Trägerpartikel in Form eines Agglomerates, bestehend aus einer Mehrzahl von aneinandergeschmolzenen Kristallen, wobei die Trägerpartikel einen Durchmesser von mindestens 50 μm , einen medianen aerodynamischen Massendurchmesser von mindestens 175 μm und eine fissurierte Oberfläche aufweisen, bei der die Fissuren mindestens 5 μm breit und mindestens 5 μm tief sind;
feine Partikel eines Exzipiensmaterials mit einem medianen aerodynamischen Massendurchmesser von nicht mehr als 20 μm ; und
wirksame Partikel.
2. Formulierung nach Anspruch 1, bei der der mediane Massendurchmesser der Trägerpartikel mindestens 200 μm beträgt.
3. Formulierung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, bei der der mediane aerodynamische Massendurchmesser der feinen Exzipienspartikel nicht mehr als 15 μm beträgt.
4. Formulierung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, bei der der mediane aerodynamische Massendurchmesser der feinen Exzipienspartikel nicht mehr als 10 μm beträgt.
5. Formulierung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, bei der die Trägerpartikel und die feinen Exzipienspartikel aus demselben Material bestehen.
6. Formulierung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, bei der zumindest die Trägerpartikel aus einem kristallinen Zucker bestehen.
7. Formulierung nach Anspruch 6, bei der die Trägerpartikel aus Dextrose oder Laktose bestehen.
8. Formulierung nach Anspruch 7, bei der die Trägerpartikel aus Laktose bestehen.
9. Formulierung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, bei der die feinen Exzipienspartikel aus Dextrose oder Laktose bestehen.
10. Formulierung nach Anspruch 9, bei der die feinen Exzipienspartikel aus Laktose bestehen.
11. Formulierung nach Anspruch 1, bei der die Trägerpartikel aus einem kristallinen Zucker bestehen, der eine Stempfdichte aufweist, die 0,75 g/cm^3 , bevorzugt 0,70 g/cm^3 , nicht übersteigt.
12. Formulierung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, bei der die Trägerpartikel eine durch Quecksilberporosimetrie gemessene Schüttdichte aufweisen, die 0,6 g/cm^3 nicht übersteigt.
13. Formulierung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, bei der die Trägerpartikel durch ein Feuchtgranulierungsverfahren erhältlich sind.
14. Formulierung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, bei der die Trägerpartikel dendritische Sphärolite sind.
15. Formulierung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, die, bezogen auf das Gesamtgewicht der wirksamen Partikel, feinen Exzipienspartikel und Trägerpartikel, bis zu 90 Gewichtsprozent aktiver Partikel und feiner Exzipienspartikel enthält.
16. Formulierung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, die, bezogen auf das Gesamtgewicht der wirksamen Partikel, feinen Exzipienspartikel und Trägerpartikel, bis zu 50 Gewichtsprozent aktiver Partikel und feiner Exzipienspartikel enthält.
17. Formulierung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, die, bezogen auf das Gesamtgewicht der wirksamen Partikel, feinen Exzipienspartikel und Trägerpartikel, bis zu 20 Gewichtsprozent aktiver Partikel und feiner Exzipienspartikel enthält.
18. Formulierung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, bei der die wirksamen Partikel in einer Men-

ge von 0,01 bis 90 Gewichtsprozent, bezogen auf das Gesamtgewicht der wirksamen Partikel und feinen Exzipientspartikel, vorhanden sind.

19. Formulierung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, bei der die wirksamen Partikel in einer Menge von 0,1 bis 50 Gewichtsprozent, bezogen auf das Gesamtgewicht der wirksamen Partikel und feinen Exzipientspartikel, vorhanden sind.

20. Formulierung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, die, bezogen auf das Gesamtgewicht der Formulierung, bis zu 20 Gewichtsprozent wirksamer Partikel enthält.

21. Formulierung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, die, bezogen auf das Gesamtgewicht der Formulierung, mindestens 50 Gewichtsprozent Trägerpartikel umfasst.

22. Formulierung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, die, bezogen auf das Gesamtgewicht der Formulierung, mindestens 70 Gewichtsprozent Trägerpartikel umfasst.

23. Formulierung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, die, bezogen auf das Gesamtgewicht der Formulierung, mindestens 4 Gewichtsprozent feiner Exzipientspartikel enthält.

24. Formulierung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, die, bezogen auf das Gesamtgewicht der Formulierung, bis zu 20 Gewichtsprozent feiner Exzipientspartikel enthält.

25. Formulierung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, die, bezogen auf das Gesamtgewicht der Formulierung, bis zu 15 Gewichtsprozent feiner Exzipientspartikel enthält.

26. Formulierung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, die, bezogen auf das Gesamtgewicht der Formulierung, mindestens 20 Gewichtsprozent Partikel mit einem Durchmesser von weniger als 20 µm enthält.

27. Formulierung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, bei der die wirksamen Partikel ein Mittel umfassen, das bei Zufuhr in die Lunge eine therapeutische Wirkung aufweist.

28. Formulierung nach Anspruch 27, bei der die wirksamen Partikel folgendes umfassen:

(a) ein therapeutisch wirksames Mittel zur Prävention oder Behandlung einer Atemwegserkrankung, wobei die wirksamen Mittel vorzugsweise ausgewählt sind aus β_2 -Agonisten, Ipratropiumbromid, Steroiden, Cromonen und Leukotrienrezeptor-Antagonisten;

(b) ein therapeutisch wirksames Mittel für die systemische Anwendung; oder

(c) ein oder mehrere Mittel, die ausgewählt sind aus Peptiden, Polypeptiden, Proteinen und DNA-Fragmenten, wobei die wirksamen Partikel vorzugsweise Insulin umfassen.

29. Formulierung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, die fissurierte Laktose umfasst und bei Messung unter Verwendung eines Flodex-Testgerätes (Marke) einen Fließfähigkeitsindex von 12 mm oder weniger aufweist.

30. Formulierung nach Anspruch 1, die, bezogen auf das Gesamtgewicht der Formulierung, mehr als 5 Gewichtsprozent von Partikeln mit einem aerodynamischen Durchmesser von weniger als 20 µm umfasst, wobei die Formulierung bei Messung unter Verwendung eines Flodex-Testgerätes (Marke) einen Fließfähigkeitsindex von 12 mm oder weniger aufweist.

31. Formulierung nach Anspruch 30, die mehr als 10% Gewichtsprozent Partikel mit einem aerodynamischen Durchmesser von weniger als 20 µm umfasst.

32. Formulierung nach Anspruch 1, umfassend:

5 bis 90 Gewichtsprozent Trägerpartikel mit einem Durchmesser von mindestens 50 µm und einem medianen aerodynamischen Massendurchmesser von mindestens 175 µm;

0,01 bis 80 Gewichtsprozent eines therapeutisch wirksamen Mittels;

9 bis 50 Gewichtsprozent Partikel feinen Exzipientsmaterials mit einem Durchmesser von weniger als 50 µm; in jedem Fall, nach Gewicht, bezogen auf das Gesamtgewicht der Trägerpartikel, wirksames Mittel und feines Exzipientsmaterial.

33. Inhalationsvorrichtung, umfassend eine Formulierung nach einem der vorhergehenden Ansprüche.

34. Vorrichtung nach Anspruch 33, die ein Trockenpulverinhalator ist.

35. Vorrichtung nach Anspruch 34, die ein Druckdosierinhalator ist.

36. Verfahren zur Herstellung einer Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 32, umfassend das Mischen der feinen Exzipienspartikel mit den Trägerpartikeln und den wirksamen Partikeln.

Es folgen 4 Blatt Zeichnungen

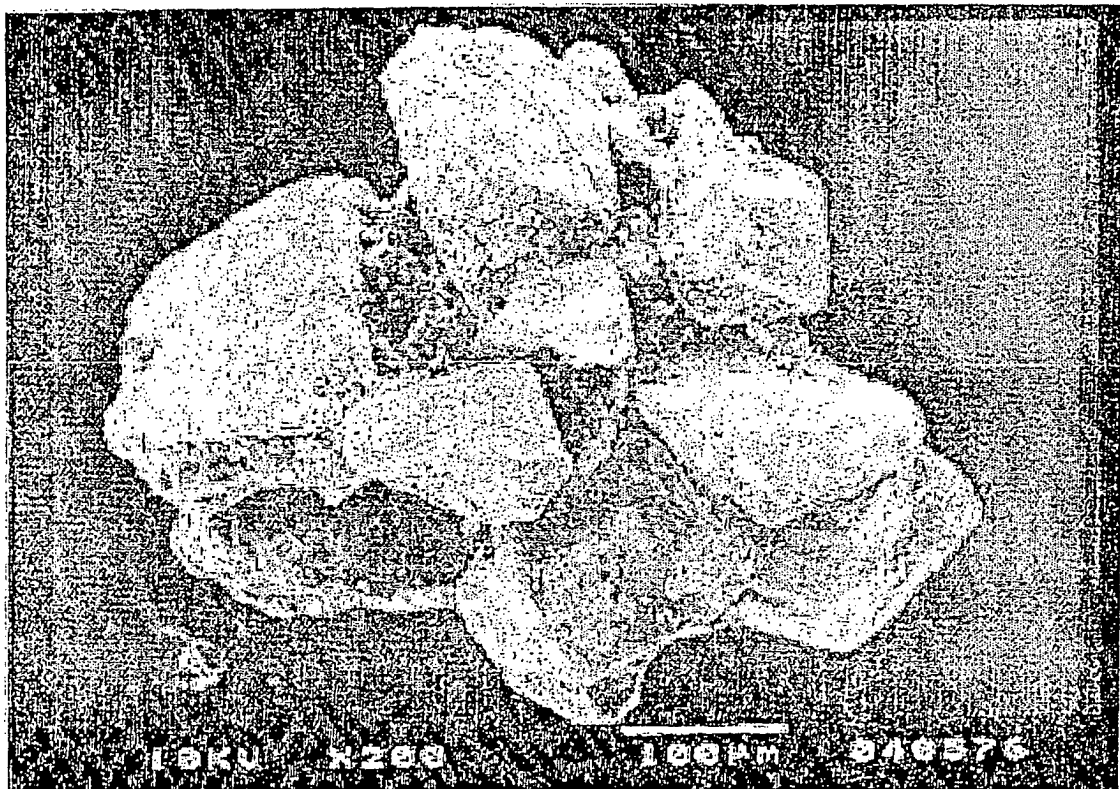


Figure 1

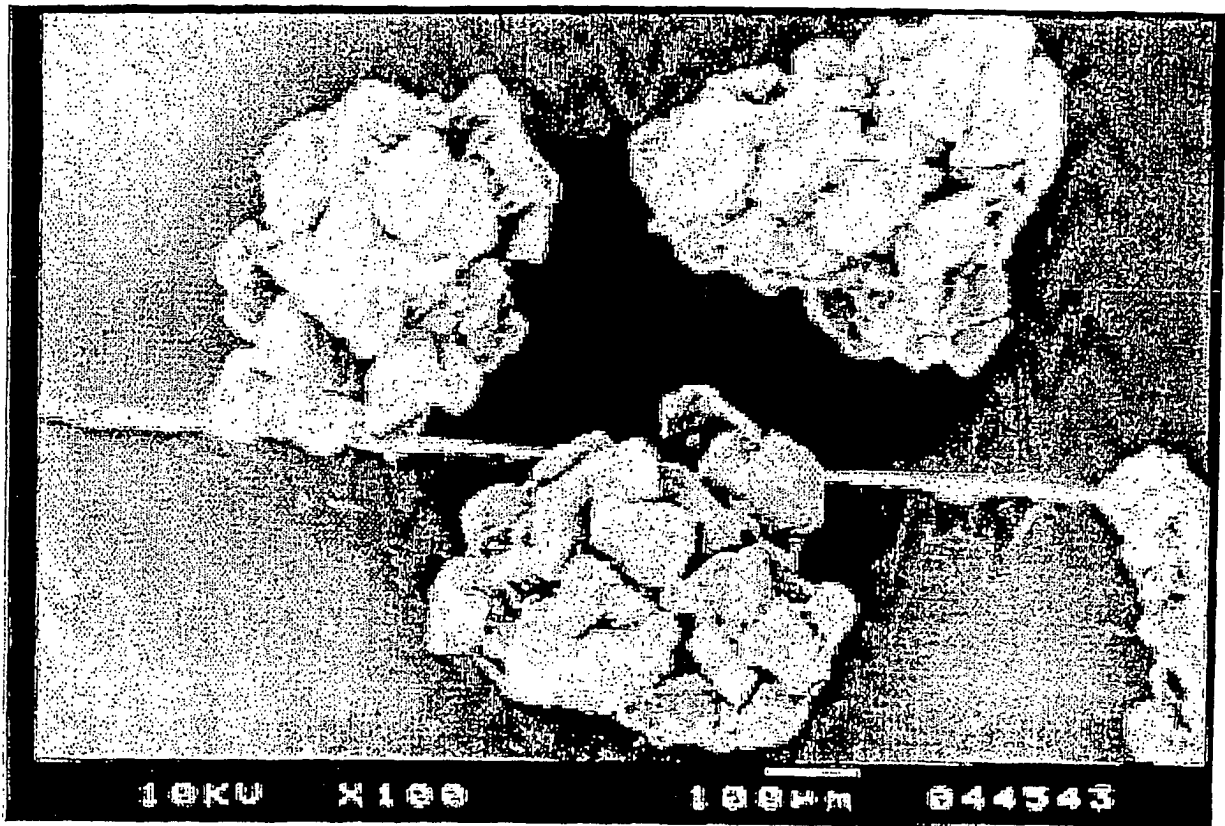


Figure 2

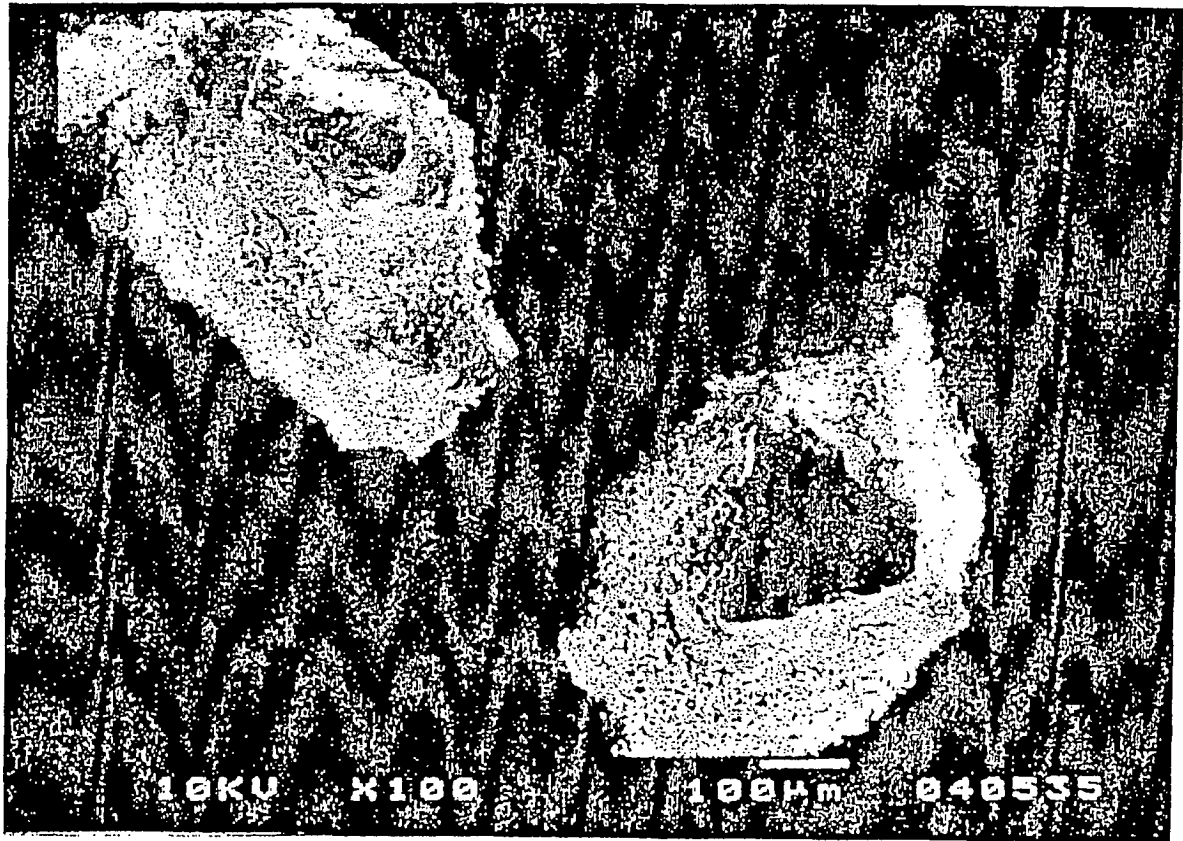


Figure 3

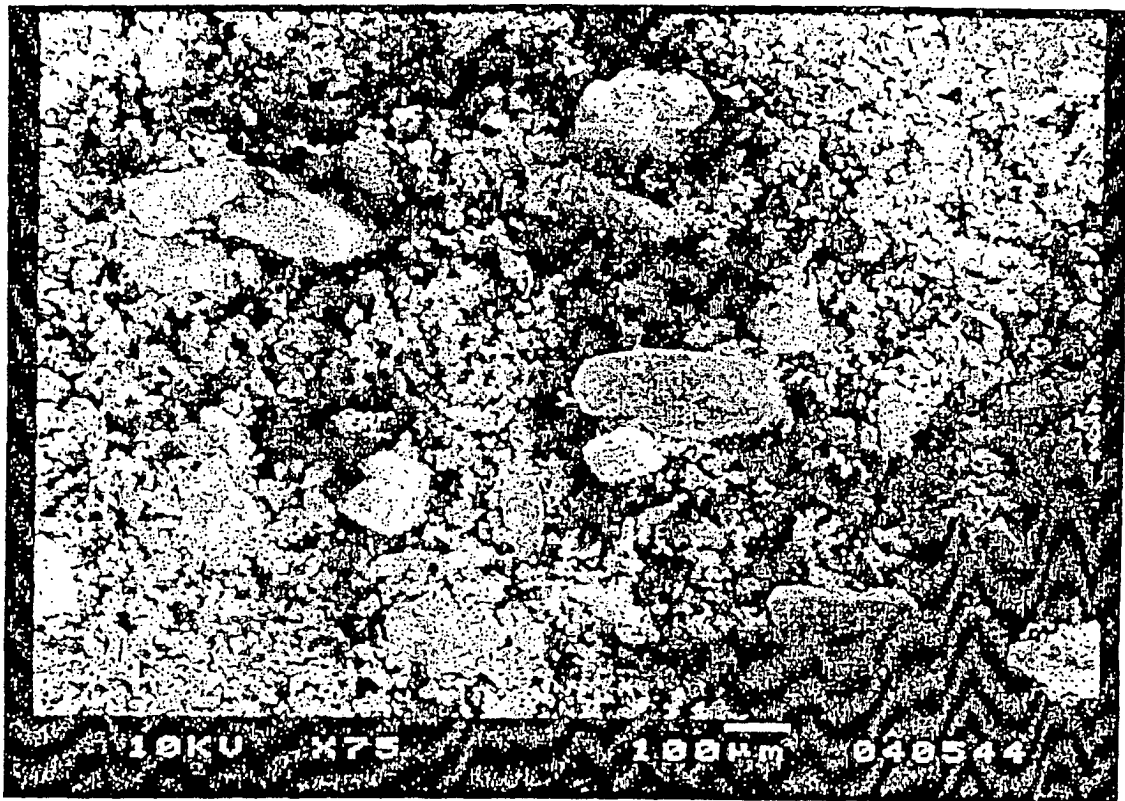


Figure 4