



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 698 13 853 T2** 2004.01.29

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 019 022 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **698 13 853.8**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US98/20602**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **98 953 220.5**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 99/016419**

(86) PCT-Anmeldetag: **29.09.1998**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **08.04.1999**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **19.07.2000**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **23.04.2003**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **29.01.2004**

(51) Int Cl.7: **A61K 9/00**
A61K 9/51

(30) Unionspriorität:

60337	29.09.1997	US
106932	29.06.1998	US
133848	14.08.1998	US

(73) Patentinhaber:

**Inhale Therapeutic Systems, Inc., San Carlos,
Calif., US**

(74) Vertreter:

Vossius & Partner, 81675 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:

**TARARA, E., Thomas, San Diego, US; WEERS, G.,
Jeffrey, San Diego, US; KABALNOV, Alexey,
Corvalis, US; SCHUTT, G., Ernest, San Diego, US;
DELLAMARY, A., Luis, San Marcos, US**

(54) Bezeichnung: **PERFORIERTE MIKROPARTIKEL UND DEREN VERWENDUNG**

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 vorliegende Erfindung betrifft Formulierungen und Verfahren zur Herstellung von perforierten Mikrostrukturen, welche einen Wirkstoff umfassen. In besonders bevorzugten Ausführungsformen umfasst der Wirkstoff einen biologischen Wirkstoff. Die perforierten Mikrostrukturen werden bevorzugt in Verbindung mit Inhalationsvorrichtungen, wie einem Inhalator mit festgelegter Dosierung, einem Trockenpulverinhalator oder einem Vernebler, für sowohl die topische als auch die systemische Verabreichung auf dem Weg über die Lunge oder Nase verwendet.

[0002] Vorrichtungen zur gezielten Verabreichung von Arzneistoffen sind besonders wünschenswert, wenn die Toxizität oder Bioverfügbarkeit des Arzneistoffes ein Problem ist. Verfahren zur spezifischen Verabreichung von Arzneistoffen und Zusammensetzungen, welche die Verbindung an der Wirkstelle wirksam ablagern, dienen möglicherweise dazu, die toxischen Nebenwirkungen zu minimieren, die Dosierungsanforderungen zu senken und die therapeutischen Kosten zu verringern. In dieser Hinsicht war die Entwicklung derartiger Systeme zur Verabreichung von Arzneistoffen über die Lunge lange ein Ziel der pharmazeutischen Industrie.

[0003] Die drei häufigsten Systeme, die gegenwärtig zur lokalen Verabreichung von Arzneistoffen an die Atemwege der Lunge verwendet werden, sind Trockenpulverinhalatoren (DPIs), Inhalatoren mit festgelegter Dosierung (MDIs) und Vernebler. MDIs, das beliebteste Verfahren der Verabreichung durch Inhalation, kann zur Verabreichung von Medikamenten in einer löslich gemachten Form oder als Dispersion verwendet werden. Typischerweise umfassen MDIs ein Freon oder ein anderes Treibmittel mit einem verhältnismäßig hohen Dampfdruck, das nach der Aktivierung der Vorrichtung das in Aerosolform vernebelte Medikament in den Respirationstrakt zwingt. Im Gegensatz zu MDIs verlassen sich DPIs im Allgemeinen völlig auf die Einatmungsleistungen des Patienten, um ein Medikament in Form eines Trockenpulvers in die Lunge einzuführen. Schließlich erzeugen Vernebler ein zu inhalierendes Medikamentenaerosol, indem einer flüssigen Lösung Energie zugeführt wird. Erst kürzlich wurde auch eine direkte Verabreichung von Arzneistoffen über die Lunge während der Beatmung mit einer Flüssigkeit oder einer Lungenspülung unter Verwendung eines fluorchemischen Mediums untersucht. Während jedes dieser Verfahren und die damit verbundenen Systeme sich in ausgewählten Situationen als wirksam erweisen können, können innewohnende Nachteile, einschließlich Formulierungseinschränkungen, ihre Verwendung einschränken.

[0004] Der MDI hängt von der Treibkraft des bei seiner Herstellung verwendeten Treibmittelsystems ab. Traditionell bestand das Treibmittelsystem aus einem Gemisch aus Chlorfluorkohlenwasserstoffen (CFCs), die zur Bereitstellung des gewünschten Dampfdrucks und der Suspensionsstabilität ausgewählt werden. Gegenwärtig sind CFCs, wie Freon 11, Freon 12 und Freon 114, die am häufigsten verwendeten Treibmittel in Aerosolformulierungen zur Verabreichung durch Inhalation. Während derartige Systeme zur Verabreichung von löslich gemachten Arzneistoffen verwendet werden können, wird der ausgewählte biologische Wirkstoff typischerweise in Form von feinen Teilchen eingebracht, um eine Dispersion bereitzustellen. Um das Problem der Aggregation in derartigen Systemen zu minimieren oder zu verhindern, werden oft oberflächenaktive Mittel verwendet, um die Oberflächen des biologischen Wirkstoffes zu überziehen und um die Benetzung der Teilchen mit dem Aerosoltreibmittel zu unterstützen. Die Verwendung von oberflächenaktiven Mitteln auf diese Art und Weise, um im Wesentlichen einheitliche Dispersionen aufrechtzuerhalten, soll die Suspensionen "stabilisieren".

[0005] Leider wird nun angenommen, dass traditionelle Chlorfluorkohlenstofftreibmittel das stratosphärische Ozon abbauen, und folglich werden sie schrittweise aus dem Programm genommen. Dies führte wiederum zur Entwicklung von Aerosolformulierungen zur Verabreichung von Arzneistoffen über die Lunge, die sogenannte umweltfreundliche Treibmittel verwenden. Klassen von Treibmitteln, von denen man annimmt, dass sie, im Vergleich zu CFCs, ein minimales Potenzial zum Ozonabbau aufweisen, sind perfluorierte Verbindungen (PFCs) und Fluorwasserstoffalkane (HFAs). Während ausgewählte Verbindungen in diesen Klassen wirksam als biokompatible Treibmittel fungieren können, sind viele der oberflächenaktiven Mittel, die eine Stabilisierung von Arzneistoffsuspensionen in CFCs bewirkten, in diesen neuen Treibmittelsystemen nicht mehr wirksam. Da die Löslichkeit des oberflächenaktiven Mittels in dem HFA abnimmt, wird die Diffusion des oberflächenaktiven Mittels zu der Grenzfläche zwischen dem Arzneistoffteilchen und dem HFA äußerst langsam, was zu einer schlechten Benetzung der Medikamententeilchen und einem Verlust der Suspensionsstabilität führt. Diese verringerte Löslichkeit für oberflächenaktive Mittel in HFA-Treibmitteln führt wahrscheinlich zu einer verringerten Wirksamkeit im Hinblick auf einen beliebigen eingebrachten biologischen Wirkstoff.

[0006] Allgemein umfassen Arzneistoffsuspensionen in flüssigen Fluorchemikalien, einschließlich HFAs, heterogene Systeme, die in der Regel eine Wiederdispersion vor der Verwendung erfordern. Doch wegen Faktoren, wie der Mitarbeit durch den Patienten, ist die Erzielung einer verhältnismäßig homogenen Verteilung des Arzneistoffes nicht immer leicht oder erfolgreich. Ferner können Formulierungen des Standes der Technik, die mikronisierte Teilchen umfassen, für eine Aggregation der Teilchen anfällig sein, was zu einer unzulänglichen Verabreichung des Arzneistoffes führen kann. Das Kristallwachstum der Suspensionen durch Ostwald-Reifung kann ebenfalls zu einer Heterogenität der Teilchengröße führen, und kann die Haltbarkeit der Formulierung wesentlich verringern. Ein anderes Problem mit herkömmlichen Dispersionen, die mikronisierte

Dispergiemittel umfassen, ist die Vergrößerung der Teilchen. Eine Vergrößerung kann durch mehrere Mechanismen, wie Ausflockung, Verschmelzung, Molekulardiffusion und Koaleszenz, stattfinden. Während einer verhältnismäßig kurzen Zeitdauer können diese Prozesse die Formulierung bis zu dem Punkt vergrößern, an dem sie nicht mehr verwendbar ist. Während herkömmliche Systeme, die fluorchemische Suspensionen für MDIs oder zur Beatmung mit einer Flüssigkeit umfassen, sicher eine wesentliche Verbesserung gegenüber nicht-fluorchemischen Verabreichungsträgern des Standes der Technik sind, können die Arzneistoffsuspensionen damit dahingehend verbessert werden, dass Formulierungen mit einer verbesserten Stabilität ermöglicht werden, die auch eine wirksamere und genauere Dosierung an der gewünschten Stelle bieten.

[0007] Entsprechend können herkömmliche pulverisierte Zubereitungen zur Verwendung in DPIs häufig keine genaue, reproduzierbare Dosierung während einer längeren Dauer bereitstellen. In dieser Hinsicht ist es für Fachleute selbstverständlich, dass herkömmliche Pulver (d. h. mikronisiert) aufgrund hydrophober oder elektrostatischer Wechselwirkungen zwischen den feinen Teilchen zur Aggregation neigen. Diese Änderungen der Teilchengröße und die Zunahme der Kohäsionskräfte mit der Zeit neigen zur Bereitstellung von Pulvern, die nach der Aktivierung der Vorrichtung unerwünschte Verteilungsprofile in der Lunge ergeben. Insbesondere zerstört die Aggregation der feinen Teilchen die aerodynamischen Eigenschaften des Pulvers, wodurch verhindert wird, dass große Mengen des in Aerosolform gebrachten Medikaments die tieferen Atemwege der Lunge erreichen, wo es am wirksamsten ist.

[0008] Um die unerwünschte Zunahme der Kohäsionskräfte zu überwinden, verwendeten Formulierungen des Standes der Technik typischerweise große Trägerteilchen, die Lactose umfassen, um ein Aggregieren der feinen Arzneistoffteilchen zu verhindern. Derartige Trägersysteme ermöglichen mindestens einigen der Arzneistoffteilchen, sich locker an die Lactoseoberfläche zu binden und nach der Inhalation abzulösen. Erhebliche Mengen des Arzneistoffes können sich jedoch nicht von den großen Lactoseteilchen ablösen und werden im Rachen abgeschieden. Damit sind diese Trägersysteme, was den Anteil an feinen Teilchen anbelangt, der durch Betätigung des DPI bereitgestellt wird, verhältnismäßig ineffizient. Eine andere Lösung hinsichtlich der Teilchenaggregation ist in WO 98/31346 vorgeschlagen, wobei Teilchen mit verhältnismäßig großen geometrischen Durchmessern (d. h. bevorzugt größer als 10 µm) verwendet werden, um den Grad der Teilchenwechselwirkungen zu verringern, wodurch die Rieselfähigkeit des Pulvers erhalten bleibt. Wie die Trägersysteme des Standes der Technik verkleinert die Verwendung von großen Teilchen offensichtlich die Gesamtoberfläche der Pulverzubereitung, was angeblich zu Verbesserungen der Rieselfähigkeit und des Anteils an feinen Teilchen führt. Leider kann die Verwendung von verhältnismäßig großen Teilchen zu Dosierungseinschränkungen führen, wenn sie in Standard-DPIs verwendet werden, und aufgrund der möglicherweise verlängerten Auflösungszeiten weniger als die optimale Dosierung bereitstellen. Damit besteht noch Bedarf an Teilchen mit Standardgröße, die einer Aggregation widerstehen und die Rieselfähigkeit und Dispergierbarkeit des so erhaltenen Pulvers erhalten.

[0009] Folglich ist eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung die Bereitstellung von Verfahren und Zubereitungen, die vorteilhafterweise die Verabreichung von Pulvern mit verhältnismäßig großen Anteilen an feinen Teilchen über die Nase oder Lunge ermöglichen.

[0010] Eine weitere Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist die Bereitstellung von stabilisierten Zubereitungen, die Überführung in die Aerosolform und nachfolgenden Verabreichung an die Atemwege der Lunge eines Patienten, der sie benötigt, geeignet sind.

[0011] Noch eine andere Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist die Bereitstellung von Pulvern, die zur Bereitstellung von stabilisierten Dispersionen verwendet werden können.

[0012] Noch eine weitere Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist die Bereitstellung von Pulvern, die verhältnismäßig niedrige Kohäsionskräfte zeigen und mit der Verwendung in Trockenpulverinhalatoren kompatibel sind.

[0013] Diese und andere Aufgaben werden durch die hier offenbarte und beanspruchte Erfindung gelöst. Zu diesem Zweck erlauben die Verfahren und damit verbundenen Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung allgemeiner Form die verbesserte Verabreichung von Mitteln an eine gewünschte Stelle. Insbesondere kann die vorliegende Erfindung die Verabreichung von biologischen Wirkstoffen an ausgewählte physiologische Zielstellen unter Verwendung von Pulvern aus perforierten Mikrostrukturen erlauben. In bevorzugten Ausführungsformen liegen die biologischen Wirkstoffe in einer Form zur Verabreichung an mindestens einen Teil der Atemwege der Lunge eines Patienten, der sie benötigt, vor. Zu diesem Zweck erlaubt die vorliegende Erfindung die Herstellung von perforierten Mikrostrukturen und Verabreichungssystemen, die derartige Pulver umfassen, sowie einzelnen Komponenten davon. Die offenbarten Pulver können ferner in ausgewählten Suspensionsmedien dispergiert werden, um stabilisierte Dispersionen bereitzustellen. Im Gegensatz zu Pulvern oder Dispersionen zur Arzneistoffverabreichung des Standes der Technik verwendet die vorliegende Erfindung bevorzugt neue Techniken, um die Anziehungskräfte zwischen den Teilchen zu verringern. Die offenbarten Pulver zeigen somit eine verbesserte Rieselfähigkeit und Dispergierbarkeit, während die offenbarten Dispersionen eine verringerte Zersetzung durch Ausflockung, Sedimentation oder Aufrahmen zeigen. Ferner umfassen die stabilisierten Zubereitungen der vorliegenden Erfindung bevorzugt ein Suspensionsmedium (z. B. eine Fluor-

chemikalie), das zusätzlich zur Verringerung der Geschwindigkeit der Zersetzung, was den eingebrachten biologischen Wirkstoff anbelangt, dient. Folglich können die Dispersionen oder Pulver der vorliegenden Erfindung in Verbindung mit Inhalatoren mit festgelegter Dosierung, Trockenpulverinhalatoren, Zerstäubern, Verneblern oder Verfahren zur Instillation von flüssigen Dosen (LDI) verwendet werden, um eine wirksame Arzneistoffverabreichung bereitzustellen.

[0014] Im Hinblick auf besonders bevorzugte Ausführungsformen verringern die hohlen und/oder porösen, perforierten Mikrostrukturen molekulare Anziehungskräfte, wie Van-der-Waals-Kräfte, welche pulverisierte Zubereitungen und Dispersionen des Standes der Technik beherrschen, wesentlich. In dieser Hinsicht weisen die pulverisierten Zusammensetzungen typischerweise verhältnismäßig niedrige Schüttdichten auf, was zur Rieselfähigkeit der Zubereitungen beiträgt, während sie die gewünschten Eigenschaften für Inhalationstherapien bereitstellen. Insbesondere verringert die Verwendung von perforierten (oder porösen) Mikrostrukturen oder Mikroteilchen mit verhältnismäßig niedriger Dichte die Anziehungskräfte zwischen den Teilchen deutlich, wodurch die Scherkräfte verringert werden, und die Rieselfähigkeit der so erhaltenen Pulver erhöht wird. Die verhältnismäßig niedrige Dichte der perforierten Mikrostrukturen stellt auch eine bessere aerodynamische Leistung bereit, wenn sie bei einer Inhalationstherapie verwendet werden. Wenn sie in Dispersionen verwendet werden, stellen die physikalischen Eigenschaften der Pulver die Bildung von stabilen Zubereitungen bereit. Ferner können durch die Wahl von Dispersionskomponenten gemäß der vorliegenden Lehre die Anziehungskräfte zwischen den Teilchen weiter verringert werden, um Formulierungen mit erhöhter Stabilität bereitzustellen.

[0015] Folglich stellt eine erste Ausführungsform der Erfindung Pulver gemäß Anspruch 1 und der davon abhängenden Ansprüche bereit.

[0016] Im Hinblick auf die perforierten Mikrostrukturen erkennen Fachleute, dass sie aus einem beliebigen biokompatiblen Material, das die gewünschten physikalischen Eigenschaften oder Morphologie bereitstellt, hergestellt werden können. In dieser Hinsicht umfassen die perforierten Mikrostrukturen bevorzugt Poren, Hohlräume, Defekte oder andere Zwischenräume, welche eine Verringerung der Anziehungskräfte bewirken, indem sie die Oberflächenwechselwirkungen minimieren und die Scherkräfte verringern. In Anbetracht dieser Einschränkungen erkennt man, dass ein beliebiges Material oder eine beliebige Konfiguration zur Herstellung der Mikrostrukturmatrix verwendet werden kann. Was die ausgewählten Materialien anbetrifft, ist es wünschenswert, dass die Mikrostruktur mindestens ein oberflächenaktives Mittel enthält. Dieses oberflächenaktive Mittel umfasst bevorzugt ein Phospholipid oder ein anderes oberflächenaktives Mittel, das zur Verwendung in der Lunge zugelassen ist. Entsprechend ist es bevorzugt, dass die Mikrostrukturen mindestens einen Wirkstoff, der ein biologischer Wirkstoff sein kann, enthalten. Was die Konfiguration anbetrifft, enthalten besonders bevorzugte Ausführungsformen der Erfindung sprühgetrocknete, hohle Mikrokügelchen mit einer verhältnismäßig dünnen, porösen Wand, die einen großen inneren Hohlraum definiert, obwohl andere Hohlräume enthaltende oder perforierte Strukturen auch beabsichtigt sind. In bevorzugten Ausführungsformen umfassen die perforierten Mikrostrukturen ferner einen biologischen Wirkstoff.

[0017] Folglich ermöglicht die vorliegende Erfindung die Verwendung eines biologischen Wirkstoffes bei der Herstellung eines Medikaments zur Verabreichung über die Lunge, wobei das Medikament eine Vielzahl von perforierten Mikrostrukturen umfasst, die unter Verwendung einer Inhalationsvorrichtung in Aerosolform gebracht werden, wobei ein in Aerosolform vorliegendes Medikament, das den biologischen Wirkstoff umfasst, bereitgestellt wird, und wobei das in Aerosolform vorliegende Medikament an mindestens einen Teil der Atemwege der Nase oder Lunge eines Patienten, der es benötigt, verabreicht wird.

[0018] Man erkennt ferner, dass die vorliegende Erfindung in weiteren Ausführungsformen Verfahren zur Herstellung von perforierten Mikrostrukturen umfasst, die eine verbesserte Dispergierbarkeit zeigen, wie in den Ansprüchen 22 und 38 und den davon abhängigen Ansprüchen beansprucht. In dieser Hinsicht erkennt man, dass die offenbarten perforierten Mikrostrukturen die molekularen Anziehungskräfte, wie Van-der-Waals-Kräfte, welche pulverisierte Zubereitungen des Standes der Technik beherrschen, verringern. Das heißt, im Gegensatz zu Zubereitungen des Standes der Technik, die verhältnismäßig dichte Feststoffteilchen oder nicht-poröse Teilchen (z. B. mikronisiert) umfassen, zeigen die pulverisierten Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung aufgrund der niedrigeren Scherkräfte eine erhöhte Rieselfähigkeit und Dispergierbarkeit. Diese Verringerung der Kohäsionskräfte ist teilweise eine Folge der neuen Herstellungsverfahren, die zur Bereitstellung der gewünschten Pulver verwendet werden.

[0019] Im Hinblick auf die Herstellung der perforierten Mikrostrukturen erkennt man, dass in bevorzugten Ausführungsformen die Teilchen unter Verwendung einer im Handel erhältlichen Ausrüstung sprühgetrocknet werden. In dieser Hinsicht umfasst das Beschickungsmaterial bevorzugt ein Treibmittel, das aus fluorierten Verbindungen und nicht-fluorierten Ölen ausgewählt werden kann. Die fluorierten Verbindungen weisen bevorzugt einen Siedepunkt von nicht mehr als etwa 60°C auf. Innerhalb des Kontextes der vorliegenden Erfindung kann das fluorierte Treibmittel in den perforierten Mikrostrukturen zurückgehalten werden, um die Dispergierbarkeit des so erhaltenen Pulvers weiter zu erhöhen oder die Stabilität von Dispersionen, die es enthalten, zu verbessern. Ferner können nicht-fluorierte Öle verwendet werden, um die Löslichkeit der ausgewählten biolo-

gischen Wirkstoffe (z. B. Steroide) in dem Beschickungsmaterial zu erhöhen, was zu erhöhten Konzentrationen der biologischen Wirkstoffe in den perforierten Mikrostrukturen führt.

[0020] Wie vorstehend diskutiert, kann die Dispergierbarkeit der Pulver aus perforierten Mikrostrukturen erhöht werden, indem die Van-der-Waals-Anziehungskräfte zwischen den einen Bestandteil bildenden, perforierten Mikrostrukturen verringert oder minimiert werden. In besonders bevorzugten Ausführungsformen umfassen die Mikrostrukturen hohle, poröse Mikrokügelchen.

[0021] Das Treibmittel kann unter Verwendung von Verfahren, die in dem Fachgebiet zur Herstellung von homogenen Dispersionen bekannt sind, wie Beschallung, mechanisches Mischen oder Hochdruckhomogenisierung, in dem Träger dispergiert werden. Andere Verfahren, die zur Dispergierung von Treibmitteln in der Beschickungslösung beabsichtigt sind, umfassen das gleichzeitige Vermischen von zwei Flüssigkeiten vor der Zerstäubung, wie für Doppelvernebelungsverfahren beschrieben. Natürlich ist es selbstverständlich, dass der Zerstäuber angepasst werden kann, um die gewünschten Teilcheneigenschaften, wie die Teilchengröße, zu optimieren. In speziellen Fällen kann eine Düse für zwei Flüssigkeiten verwendet werden. In einer anderen Ausführungsform kann das Treibmittel dispergiert werden, indem das Mittel, wie im Fall von Stickstoff- oder Kohlendioxidgas, unter erhöhten Drücken in die Lösung eingeleitet wird.

[0022] Was die Verabreichung von Pulvern aus perforierten Mikrostrukturen oder stabilisierten Dispersionen anbelangt, können die Pulver der vorliegenden Erfindung in Inhalationssystemen zur Verabreichung eines oder mehrerer biologischer Wirkstoffe an einen Patienten verwendet werden. Die Pulver der vorliegenden Erfindung können damit in Systemen zur Verabreichung eines biologischen Wirkstoffes über die Lunge an einen Patienten verwendet werden, umfassend: eine Inhalationsvorrichtung, umfassend ein Reservoir; und eine Pulverzusammensetzung der vorliegenden Erfindung in dem Reservoir, wobei die Inhalationsvorrichtung die Verabreichung des in Aerosolform vorliegenden Pulvers an mindestens einen Teil der Atemwege der Lunge eines Patienten, der es benötigt, bereitstellt. Wie vorstehend angedeutet, erkennt man, dass eine Inhalationsvorrichtung eine Zerstäuber, eine Sprühhvorrichtung, einen Trockenpulverinhalator, einen Inhalator mit festgelegter Dosierung oder einen Vernebler umfassen kann.

[0023] Ferner kann das Reservoir ein Einheitsdosisbehälter oder ein Massereservoir sein.

[0024] In einer anderen Ausführungsform können die Pulver aus perforierten Mikrostrukturen in einem geeigneten Suspensionsmedium dispergiert werden, um stabilisierte Dispersionen zur Verabreichung eines ausgewählten Mittels bereitzustellen. Derartige Dispersionen sind besonders nützlich in Inhalatoren mit festgelegter Dosierung und Verneblern. In dieser Hinsicht umfassen besonders bevorzugte Suspensionsmedien Fluorchemikalien (z. B. Perfluorkohlenstoffe oder Fluorkohlenstoffe), die bei Raumtemperatur flüssig sind. Wie vorstehend diskutiert, ist es allgemein anerkannt, dass viele Fluorchemikalien nachgewiesenermaßen sicher und biokompatibel in der Lunge sind. Ferner beeinflussen Fluorchemikalien im Gegensatz zu wässrigen Lösungen den Gasaustausch nicht negativ. Ferner können Fluorchemikalien wegen ihrer einzigartigen Benetzungseigenschaften in der Lage sein, die Teilchendispersion tiefer in der Lunge bereitzustellen, wodurch die systemische Verabreichung verbessert wird. Schließlich sind viele Fluorchemikalien auch bakteriostatisch, wodurch die Möglichkeit für mikrobielles Wachstum in kompatiblen Zubereitungen verringert wird.

[0025] Die vorliegende Erfindung stellt Pulverzusammensetzungen zur wirksamen Verabreichung von biologischen Wirkstoffen bereit, sei es, dass sie in Form eines Trockenpulvers oder einer stabilisierten Dispersion verabreicht werden. Der hier verwendete Begriff "biologischer Wirkstoff" bezieht sich auf eine Substanz, die in Verbindung mit einer Anwendung verwendet wird, die therapeutischer oder diagnostischer Art ist, wie Verfahren zur Diagnose des Vorliegens oder Abwesens einer Krankheit bei einem Patienten und/oder Verfahren zur Behandlung einer Krankheit bei einem Patienten. Was kompatible biologische Wirkstoffe anbetrifft, ist es für Fachleute selbstverständlich, dass ein beliebiges therapeutisches oder diagnostisches Mittel in die stabilisierten Dispersionen der vorliegenden Erfindung eingebracht werden kann. Der biologische Wirkstoff kann zum Beispiel aus Antiallergika, Bronchodilatoren, Bronchokonstriktoren, pulmonalen Lungensurfactanten, Analgetika, Antibiotika, Leukotrieninhibitoren oder -antagonisten, Anticholinergika, Mastzelleninhibitoren, Antihistaminika, entzündungshemmenden Mitteln, Antineoplastika, Anästhetika, Antituberkulotika, Daxstellungsmitteln, kardiovaskulären Mitteln, Enzymen, Steroiden, genetischem Material, viralen Vektoren, Desensibilisierungsmitteln, Proteinen, Peptiden und Kombinationen davon ausgewählt werden. In bevorzugten Ausführungsformen umfassen die biologischen Wirkstoffe Verbindungen, die systemisch (d. h. an den Kreislauf eines Patienten) verabreicht werden sollen, wie Peptide, Proteine und Polynukleotide. Wie nachstehend detaillierter offenbart wird, kann der biologische Wirkstoff in die perforierte Mikrostruktur eingebaut, mit ihr vermischt, auf sie aufgetragen oder anderweitig damit verbunden werden.

[0026] Folglich ermöglichen die Pulverzusammensetzungen der vorliegenden Erfindung die Verabreichung eines oder mehrerer biologischer Wirkstoffe über die Lunge, umfassend die Schritte: Bereitstellen eines Pulvers, das eine Vielzahl von perforierten Mikrostrukturen gemäß der vorliegenden Erfindung umfasst; Überführen des Pulvers aus perforierten Mikrostrukturen in Aerosolform, um ein in Aerosolform vorliegendes Medikament bereitzustellen; und Verabreichen einer therapeutisch wirksamen Menge des in Aerosolform vorliegenden Medikaments an mindestens einen Teil der Wege der Nase oder Lunge eines Patienten, der es benötigt.

[0027] Der hier verwendete Begriff "in Aerosolform" soll eine gasförmige Suspension von feinen Feststoffteilchen oder flüssigen Teilchen bedeuten, wenn es nicht durch aus dem Kontext ersichtliche Einschränkungen anders vorgegeben ist. Das heißt, ein Aerosol oder ein in Aerosolform vorliegendes Medikament kann zum Beispiel durch einen Trockenpulverinhalator, einen Inhalator mit festgelegter Dosierung, einen Zerstäuber oder einen Vernebler erzeugt werden.

[0028] Was die offenbarten Pulver anbelangt, können das ausgewählte Mittel oder der biologische Wirkstoff oder die Mittel als die einzige Strukturkomponente der perforierten Mikrostrukturen verwendet werden. Umgekehrt können die perforierten Mikrostrukturen zusätzlich zu dem eingebrachten Mittel eine oder mehrere Komponenten (d. h. Strukturmaterialien, oberflächenaktive Mittel, Exzipienten etc.) umfassen. In besonders bevorzugten Ausführungsformen umfassen die suspendierten perforierten Mikrostrukturen verhältnismäßig hohe Konzentrationen an oberflächenaktivem Mittel (mehr als etwa 10 % Gew./Gew.) zusammen mit (einem) eingebrachten biologischen Wirkstoff(en). Schließlich sollte es selbstverständlich sein, dass die teilchenförmige oder perforierte Mikrostruktur mit einem Mittel oder biologischen Wirkstoff auf nicht-integrale Art und Weise überzogen, gekoppelt oder anderweitig verbunden sein kann. Welche Konfiguration auch immer ausgewählt wird, es ist selbstverständlich, dass ein beliebiger damit verbundener biologischer Wirkstoff in seiner natürlichen Form oder als ein oder mehrere Salze, die in dem Fachgebiet bekannt sind, verwendet werden kann.

[0029] Während die Pulver oder stabilisierten Dispersionen der vorliegenden Erfindung besonders zur Verabreichung von biologischen Wirkstoffen über die Lunge geeignet sind, können sie auch zur lokalisierten oder systemischen Verabreichung von Verbindungen an eine beliebige Stelle des Körpers verwendet werden. Folglich sollte betont werden, dass in bevorzugten Ausführungsformen die Formulierungen auf mehreren verschiedenen Wegen verabreicht werden können, die den Gastrointestinaltrakt, den Respirationstrakt, topisch, intramuskulär, intraperitoneal, nasal, vaginal, rektal, aural, oral oder okular einschließen, jedoch nicht darauf beschränkt sind.

[0030] Andere Aufgaben, Eigenschaften und Vorteile der vorliegenden Erfindung sind unter Berücksichtigung der folgenden detaillierten Beschreibung von bevorzugten beispielhaften Ausführungsformen davon für Fachleute offensichtlich.

[0031] **Fig. 1A1 bis 1F2** veranschaulichen Änderungen der Teilchenmorphologie als Funktion der Änderung des Verhältnisses Fluorkohlenstofftreibmittel zu Phospholipid (PFC/PC), die in der Beschickung der Sprühtrocknung vorliegen. Die mikroskopischen Aufnahmen, die unter Verwendung von Rasterelektronenmikroskopie- und Transmissionselektronenmikroskopieverfahren hergestellt wurden, zeigen, dass in Abwesenheit von FCs oder bei niedrigen PFC/PC-Verhältnissen die so erhaltenen sprühgetrockneten Mikrostrukturen, die Gentamicinsulfat umfassen, weder besonders hohl noch porös sind. Umgekehrt enthalten bei hohen PFC/PC-Verhältnissen die Teilchen zahlreiche Poren und sind im Wesentlichen hohl mit dünnen Wänden.

[0032] **Fig. 2** stellt die Suspensionsstabilität von Gentamicinteilchen in Perflubron als Funktion des PFC/PC-Verhältnisses der Formulierung oder der Teilchenporosität dar. Die Teilchenporosität nahm mit zunehmendem PFC/PC-Verhältnis zu. Die maximale Stabilität wurde mit PFC/PC-Verhältnissen zwischen 3 und 15 beobachtet, was eine bevorzugte Morphologie für die Perflubronsuspensionsmedien veranschaulicht.

[0033] **Fig. 3** ist eine Rasterelektronenmikroskopieaufnahme von perforierten Mikrostrukturen, die Cromolynnatrium umfassen, was eine bevorzugte hohle, poröse Morphologie veranschaulicht.

[0034] **Fig. 4A bis 4D** sind Aufnahmen, welche die erhöhte Stabilität über die Zeit veranschaulichen, die durch die Dispersionen der vorliegenden Erfindung, verglichen mit einer kommerziellen Cromolynnatriumformulierung (Intal, Rhone-Poulenc-Rorer), bereitgestellt wird. In den Aufnahmen entmischt sich die kommerzielle Formulierung links schnell, während die Dispersion rechts, die gemäß der vorliegenden Lehre hergestellt wurde, während einer längeren Dauer stabil bleibt.

[0035] **Fig. 5** stellt Ergebnisse von in vitro Untersuchungen mit einem Kaskadenimpaktor von Andersen dar, wobei dieselbe hohle, poröse Albuterolsulfatformulierung, die durch einen MDI in HFA-134a oder aus einem beispielhaften DPI verabreicht wurde, verglichen wurde. Eine effiziente Verabreichung von Teilchen wurde aus beiden Vorrichtungen beobachtet. Die Verabreichung der Teilchen mit einem MDI war auf der Platte 4 maximal, was einer Verabreichung an die oberen Atemwege entspricht. Die Verabreichung der Teilchen mit einem DPI führt zu einer wesentlichen Ablagerung auf den späteren Stufen im Impaktor, was einer verbesserten systemischen Verabreichung in vivo entspricht.

[0036] Während die vorliegende Erfindung in vielen verschiedenen Formen ausgeführt werden kann, sind hier spezielle veranschaulichende Ausführungsformen davon offenbart, welche die Prinzipien der Erfindung beispielhaft angeben. Es sollte betont werden, dass die vorliegende Erfindung nicht auf die veranschaulichten speziellen Ausführungsformen beschränkt ist.

[0037] Wie vorstehend diskutiert, stellt die vorliegende Erfindung Verfahren, Systeme und Zusammensetzungen bereit, die perforierte Mikrostrukturen umfassen, welche bei bevorzugten Anwendungen vorteilhafterweise zur Verabreichung von biologischen Wirkstoffen verwendet werden können. Bei besonders bevorzugten Anwendungen können die offenbarten Pulver aus perforierten Mikrostrukturen in einem trockenen Zustand (z. B. wie in einem DPI) oder in Form einer stabilisierten Dispersion (z. B. wie in einer MDI-, LDI- oder einer Vernebler-

lerformulierung) verwendet werden, um biologische Wirkstoffe an die Atemwege der Nase oder Lunge eines Patienten zu verabreichen. Man erkennt, dass die hier offenbarten perforierten Mikrostrukturen eine Strukturmatrix umfassen, die Hohlräume, Poren, Defekte, Vertiefungen, Lücken, Zwischenräume, Öffnungen, Perforationen oder Löcher zeigt, definiert oder umfasst. Die absolute Form (im Gegensatz zu der Morphologie) der perforierten Mikrostruktur ist im Allgemeinen nicht kritisch, und es ist beabsichtigt, dass eine beliebige Gesamtkonfiguration, welche die gewünschten Eigenschaften bereitstellt, innerhalb des Umfangs der Erfindung liegt. Folglich können bevorzugte Ausführungsformen ungefähr Mikrokugelformen umfassen. Zusammengefallene, verformte oder zerbrochene Teilchen sind jedoch ebenfalls kompatibel. Mit dieser Vorgabe erkennt man ferner, dass besonders bevorzugte Ausführungsformen der Erfindung sprühgetrocknete, hohle, poröse Mikrokügelchen umfassen. Auf jeden Fall stellen die offenbarten Pulver aus perforierten Mikrostrukturen mehrere Vorteile bereit, die eine Zunahme der Suspensionsstabilität, eine verbesserte Dispergierbarkeit, bessere Dosierungseigenschaften, das Weglassen von Trägerteilchen und eine verbesserte Aerodynamik einschließen, jedoch nicht darauf beschränkt sind.

[0038] Fachleute erkennen, dass viele dieser Ausführungsformen für Anwendungen in Trockenpulverinhalatoren von besonderem Nutzen sind. Im Gegensatz zu Formulierungen des Standes der Technik stellt die vorliegende Erfindung einzigartige Verfahren und Zusammensetzungen bereit, um die Kohäsionskräfte zwischen trockenen Teilchen zu verringern, wodurch die Teilchenaggregation minimiert wird, was zu einer verbesserten Verabreichungsleistung führen kann. Die offenbarten Zubereitungen stellen somit hochrieselfähige Trockenpulver bereit, die effizient in Aerosolform gebracht werden können, einheitlich verabreicht werden können und tief in die Wege der Lunge oder Nase eindringen. Ferner führen die perforierten Mikrostrukturen der vorliegenden Erfindung nach der Verabreichung zu einer überraschend geringen Ablagerung im Rachen.

[0039] Die Pulver aus perforierten Mikrostrukturen weisen eine verhältnismäßig niedrige Schüttdichte auf, was eine Bereitstellung von besseren Dosierungseigenschaften gegenüber in dem Fachgebiet bekannten Zusammensetzungen durch die Pulver ermöglicht. Gegenwärtig umfassen viele kommerzielle Trockenpulverformulierungen, wie vorstehend erklärt, große Lactoseteilchen, die einen mikrovisierten Arzneistoff aufweisen, der auf ihrer Oberfläche aggregiert ist. Für diese Formulierungen des Standes der Technik dienen die Lactoseteilchen als Träger für die Wirkstoffe und als Füllstoff, wodurch Mittel bereitgestellt werden, um die Dosis an feinen Teilchen, die aus der Vorrichtung verabreicht werden, teilweise zu regulieren. Ferner stellen die Lactoseteilchen Mittel zur kommerziellen Einfüllbarkeit von trockenen Teilchen in Einheitsdosisbehälter bereit, indem sie der Dosierungsform Masse und Volumen geben.

[0040] Im Gegensatz dazu verwendet die vorliegende Erfindung Verfahren und Zusammensetzungen, die Pulverformulierungen mit einer außergewöhnlich niedrigen Schüttdichte ergeben, wodurch das minimale Füllgewicht, das zur Verwendung in Trockenpulverinhalationsvorrichtungen kommerziell anwendbar ist, verringert wird. Das heißt, die meisten Einheitsdosisbehälter, die für DPIs bestimmt sind, werden unter Verwendung eines festgelegten Volumens oder gravimetrischer Verfahren gefüllt. Im Gegensatz zu Formulierungen des Standes der Technik stellt die vorliegende Erfindung Pulver bereit, in denen der Wirkstoff oder biologische Wirkstoff und die Inzipienten oder Füllstoffe das gesamte inhalierte Teilchen bilden. Zusammensetzungen gemäß der vorliegenden Erfindung ergeben Pulver mit Schüttdichten von weniger als $0,5 \text{ g/cm}^3$ oder $0,3 \text{ g/cm}^3$, bevorzugt weniger als $0,1 \text{ g/cm}^3$ und am meisten bevorzugt weniger als $0,05 \text{ g/cm}^3$. Durch das Bereitstellen von Teilchen mit einer sehr niedrigen Schüttdichte wird die minimale Pulvermasse, die in einen Einheitsdosisbehälter gefüllt werden kann, verringert, was den Bedarf an Trägerpartikeln beseitigt. Das heißt, die verhältnismäßig niedrige Dichte der Pulver der vorliegenden Erfindung stellt die reproduzierbare Verabreichung von verhältnismäßig niedrig dosierten Arzneistoffen bereit. Ferner minimiert das Weglassen von Trägerteilchen die Ablagerung im Rachen und jede "Würge"wirkung, da die großen Lactoseteilchen aufgrund ihrer Größe den Rachen und die oberen Atemwege verstopfen.

[0041] Gemäß der vorliegenden Lehre werden die perforierten Mikrostrukturen bevorzugt in einem "trockenen" Zustand bereitgestellt. Das heißt, die Mikroteilchen besitzen einen Feuchtigkeitsgehalt, der es dem Pulver ermöglicht, während der Lagerung bei Umgebungstemperatur chemisch und physikalisch stabil und leicht dispergierbar zu bleiben. Der Feuchtigkeitsgehalt der Mikroteilchen beträgt damit typischerweise weniger als 6 Gew.-% und bevorzugt weniger als 3 Gew.-%. In einigen Fällen beträgt der Feuchtigkeitsgehalt nur 1 Gew.-%. Natürlich ist es erkennbar, dass der Feuchtigkeitsgehalt, mindestens teilweise, durch die Formulierung vorgegeben und durch die angewendeten Verfahrensbedingungen, z. B. die Eingangstemperatur, die Konzentration der Beschickung, die Pumpgeschwindigkeit und die Art, Konzentration des Treibmittels und das Nachtrocknen reguliert wird.

[0042] Was die Zusammensetzung der Strukturmatrix anbelangt, welche die perforierten Mikrostrukturen definiert, so können sie aus einem beliebigen Material hergestellt werden, welches physikalische und chemische Eigenschaften besitzt, die mit beliebigen eingebrachten Wirkstoffen kompatibel sind. Während viele verschiedene Materialien zur Herstellung der Teilchen verwendet werden können, ist in besonders bevorzugten pharmazeutischen Ausführungsformen die Strukturmatrix mit einem oberflächenaktiven Mittel, wie einem Phospholipid oder einem fluorierten oberflächenaktiven Mittel, verbunden oder umfasst diese. Obwohl es nicht erforder-

lich ist, kann das Einbringen eines kompatiblen oberflächenaktiven Mittels die Rieselfähigkeit des Pulvers verbessern, die Aerosolleistung erhöhen, die Dispersionsstabilität verbessern und die Herstellung einer Suspension erleichtern. Es ist selbstverständlich, dass die hier verwendeten Begriffe "Strukturmatrix" oder "Mikrostrukturmatrix" gleichwertig sind und einen beliebigen Feststoff bedeuten sollen, der die perforierten Mikrostrukturen bildet, die eine Vielzahl von Hohlräumen, Öffnungen, Vertiefungen, Defekten, Poren, Löchern, Rissen etc. definieren, welche die gewünschten Eigenschaften bereitstellen. In bevorzugten Ausführungsformen umfasst die perforierte Mikrostruktur, die durch die Strukturmatrix definiert ist, ein sprühgetrocknetes, hohles, poröses Mikrokügelchen, das mindestens ein oberflächenaktives Mittel enthält. Es ist ferner erkennbar, dass durch eine Änderung der Matrixkomponenten die Dichte der Strukturmatrix eingestellt werden kann. Schließlich umfassen die perforierten Mikrostrukturen bevorzugt mindestens einen Wirkstoff oder biologischen Wirkstoff, wie nachstehend in weiteren Einzelheiten diskutiert.

[0043] Wie angegeben können die perforierten Mikrostrukturen der vorliegenden Erfindung gegebenenfalls mit einem oder mehreren oberflächenaktiven Mitteln verbunden sein oder diese umfassen. Ferner können mischbare oberflächenaktive Mittel gegebenenfalls in dem Fall kombiniert werden, in dem die Mikroteilchen in der flüssigen Phase eines Suspensionsmediums formuliert werden. Für Fachleute ist es erkennbar, dass die Verwendung von oberflächenaktiven Mitteln ferner die Dispersionsstabilität und die Rieselfähigkeit des Pulvers erhöhen, Formulierungsverfahren vereinfachen oder die Verabreichungseffizienz erhöhen kann, obwohl sie zur Durchführung der vorliegenden Erfindung nicht notwendig ist. Natürlich ist es beabsichtigt, dass Kombinationen von oberflächenaktiven Mitteln, welche die Verwendung von einem oder mehreren davon in der flüssigen Phase und einem oder mehreren davon, die mit den perforierten Mikrostrukturen verbunden sind, einschließen, innerhalb des Umfangs der Erfindung liegen. "Verbunden mit oder umfassen" bedeutet, dass die Strukturmatrix oder die perforierte Mikrostruktur das oberflächenaktive Mittel enthalten, adsorbieren, absorbieren, damit überzogen oder daraus gebildet sein kann.

[0044] In einem weiten Sinn umfassen oberflächenaktive Mittel, die zur Verwendung in der vorliegenden Erfindung geeignet sind, eine beliebige Verbindung oder Zusammensetzung, welche die Bildung von perforierten Mikroteilchen unterstützt oder eine erhöhte Suspensionsstabilität, verbesserte Pulverdispersierbarkeit oder verringerte Teilchenaggregation bereitstellt. Das oberflächenaktive Mittel kann eine einzelne Verbindung oder eine beliebige Kombination von Verbindungen, wie im Fall von oberflächenaktiven Hilfsverbindungen, umfassen. Besonders bevorzugte oberflächenaktive Mittel sind nicht-fluoriert und aus gesättigten und ungesättigten Lipiden, nicht-ionischen Detergenzien, nicht-ionischen Blockcopolymeren, ionischen oberflächenaktiven Mitteln und Kombinationen davon ausgewählt. In den Ausführungsformen, die stabilisierte Dispersionen umfassen, sind nicht-fluorierte oberflächenaktive Mittel in dem Suspensionsmedium bevorzugt verhältnismäßig unlöslich. Es sollte betont werden, dass zusätzlich zu den vorstehend erwähnten oberflächenaktiven Mitteln geeignete fluorierte oberflächenaktive Mittel mit der vorliegenden Lehre kompatibel sind und zur Bereitstellung der gewünschten Zubereitungen verwendet werden können.

[0045] Lipide, einschließlich Phospholipide, sowohl aus natürlichen als auch synthetischen Quellen sind mit der vorliegenden Erfindung besonders kompatibel und können in verschiedenen Konzentrationen verwendet werden, um die Strukturmatrix zu bilden. Im Allgemeinen umfassen kompatible Lipide diejenigen, die einen Übergang vom Gel zur Flüssigkristallphase oberhalb von etwa 40°C aufweisen. Die eingebrachten Lipide sind bevorzugt verhältnismäßig langkettige (d. h. C₁₆-C₂₂), gesättigte Lipide und umfassen stärker bevorzugt Phospholipide. Beispielhafte Phospholipide, die in den offenbarten stabilisierten Zubereitungen verwendbar sind, umfassen Dipalmitoylphosphatidylcholin, Distearoylphosphatidylcholin, Diarachidoylphosphatidylcholin, Dibehenoylphosphatidylcholin, kurzkettige Phosphatidylcholine, langkettige, gesättigte Phosphatidylethanolamine, langkettige, gesättigte Phosphatidylserine, langkettige, gesättigte Phosphatidylglycerine, langkettige, gesättigte Phosphatidylinosite, Glycolipide, das Gangliosid GM1, Sphingomyelin, Phosphatidsäure, Cardiolipin; Lipide, die Polymerketten tragen, wie Polyethylenglycol, Chitin, Hyaluronsäure oder Polyvinylpyrrolidon; Lipide, die sulfonierte Mono-, Di- und Polysaccharide tragen; Fettsäuren, wie Palmitinsäure, Stearinsäure und Ölsäure; Cholesterin, Cholesterinester und Cholesterinhemisuccinat. Aufgrund ihrer ausgezeichneten Biokompatibilitätseigenschaften sind Phospholipide und Kombinationen aus Phospholipiden und Poloxameren zur Verwendung in den hier offenbarten pharmazeutischen Ausführungsformen besonders geeignet.

[0046] Kompatible, nicht-ionische Detergenzien umfassen: Sorbitanester, einschließlich Sorbitantrioleat (Span® 85), Sorbitanesquioleat, Sorbitanmonooleat, Sorbitanmonolaurat, Polyoxyethylen-(20)-sorbitanmonolaurat und Polyoxyethylen-(20)-sorbitanmonooleat, Oleylpolyoxyethylen-(2)-ether, Stearylpoloxyethylen-(2)-ether, Laurylpolyoxyethylen-(4)-ether, Glycerinester und Saccharoseester. Andere geeignete nicht-ionische Detergenzien können unter Verwendung von McCutcheon's Emulsifiers and Detergents (McPublishing Co., Glen Rock, New Jersey) leicht identifiziert werden, das hier vollständig aufgenommen ist. Bevorzugte Blockcopolymeren schließen Zweiblock- und Dreiblockcopolymeren von Polyoxyethylen und Polyoxypropylen, einschließlich Poloxamer 188 (Pluronic® F-68), Poloxamer 407 (Pluronic F-127) und Poloxamer 338, ein. Ionische oberflächenaktive Mittel, wie Natriumsulfosuccinat, und Fettsäureseifen können ebenfalls verwendet werden. In bevorzugten Ausführungsformen können die Mikrostrukturen Ölsäure oder ihr Alkalisalz umfassen.

[0047] Zusätzlich zu den vorstehend erwähnten oberflächenaktiven Mitteln sind besonders im Fall der Verabreichung von RNA oder DNA kationische oberflächenaktive Mittel oder Lipide bevorzugt. Beispiele geeigneter kationischer Lipide schließen DOTMA, N-[1-(2,3-Dioleloxy)propyl]-N,N,N-trimethylanioniumchlorid; DOTAP, 1,2-Dioleloxy-3-(trimethylammonio)propan; und DOTB, 1,2-Diolelyl-3-(4'-trimethylammonio)butanoyl-sn-glycerin ein. Polykationische Aminosäuren, wie Polylysin und Polyarginin, sind ebenfalls beabsichtigt.

[0048] Neben den vorstehend aufgezählten oberflächenaktiven Mitteln ist es ferner selbstverständlich, dass gegebenenfalls ein breiter Bereich von oberflächenaktiven Mitteln in Verbindung mit der vorliegenden Erfindung verwendet werden kann. Ferner kann das optimale oberflächenaktive Mittel oder eine Kombination davon für eine bestimmte Anwendung durch empirische Untersuchungen, die kein übermäßiges Experimentieren erfordern, leicht bestimmt werden. Schließlich können, wie nachstehend detaillierter diskutiert, oberflächenaktive Mittel, welche die Strukturmatrix umfassen, ebenfalls bei der Herstellung von Vorstufen von Öl-in-Wasser-Emulsionen (d. h. Beschickungsmaterial des Sprühtrocknens) nützlich sein, die während der Verarbeitung verwendet werden, um die perforierten Mikrostrukturen zu bilden.

[0049] Im Gegensatz zu Formulierungen des Standes der Technik wurde überraschenderweise festgestellt, dass das Einbringen von verhältnismäßig großen Mengen an oberflächenaktiven Mitteln (z. B. Phospholipiden) verwendet werden kann, um die Pulverdispersierbarkeit zu verbessern, die Suspensionsstabilität zu erhöhen und die Pulveraggregation bei den offenbarten Anwendungen zu verringern. Das heißt, die Strukturmatrix der perforierten Mikrostrukturen kann auf einer Basis von Gewicht zu Gewicht verhältnismäßig große Mengen an oberflächenaktivem Mittel umfassen. In dieser Hinsicht umfassen die perforierten Mikrostrukturen bevorzugt mehr als etwa 1%, 5%, 10%, 15%, 18% oder sogar 20% Gew./Gew. an oberflächenaktivem Mittel. Stärker bevorzugt umfassen die perforierten Mikrostrukturen mehr als etwa 25%, 30%, 35%, 40%, 45% oder 50% Gew./Gew. an oberflächenaktivem Mittel. Noch andere beispielhafte Ausführungsformen umfassen perforierte Mikrostrukturen, in denen das oberflächenaktive Mittel oder die oberflächenaktiven Mittel mit mehr als etwa 55%, 60%, 65%, 70%; 75%, 80%, 85%, 90% oder sogar 95% Gew./Gew. vorhanden sind. In ausgewählten Ausführungsformen umfassen die perforierten Mikrostrukturen im Wesentlichen 100% Gew./Gew. eines oberflächenaktiven Mittels, wie eines Phospholipids. Für Fachleute ist es selbstverständlich, dass in derartigen Fällen die Restmenge der Strukturmatrix (wo anwendbar) wahrscheinlich einen biologischen Wirkstoff oder nicht-oberflächenaktive Exzipienten oder Zusätze umfasst.

[0050] Während derartige Mengen an oberflächenaktivem Mittel bevorzugt in den perforierten Mikrostrukturen verwendet werden, können sie zur Bereitstellung von stabilisierten Systemen, die verhältnismäßig nicht-poröse oder im Wesentlichen massive Teilchen umfassen, verwendet werden. Das heißt, während bevorzugte Ausführungsformen perforierte Mikrostrukturen umfassen, die mit großen Mengen an oberflächenaktivem Mittel verbunden sind, können akzeptable Mikrokügelchen unter Verwendung von Teilchen mit einer verhältnismäßig niedrigen Porosität und derselben Konzentration an oberflächenaktivem Mittel (d. h. mehr als etwa 20 Gew./Gew.) hergestellt werden. In dieser Hinsicht ist es beabsichtigt, dass insbesondere Ausführungsformen mit einer derartig großen Menge an oberflächenaktivem Mittel innerhalb des Umfangs der vorliegenden Erfindung liegen.

[0051] In anderen bevorzugten Ausführungsformen der Erfindung umfasst die Strukturmatrix, welche die perforierte Mikrostruktur definiert, gegebenenfalls synthetische oder natürliche Polymere oder Kombinationen davon. In dieser Hinsicht umfassen nützliche Polymere Polyactide, Polylactidglycolide, Cyclodextrine, Polyacrylate, Methylcellulose, Carboxymethylcellulose, Polyvinylalkohole, Polyanhydride, Polylactame, Polyvinylpyrrolidone, Polysaccharide (Dextrane, Stärken, Chitin, Chitosan etc.), Hyaluronsäure und Proteine (Albumin, Collagen, Gelatine etc.). Beispiele polymerer Harze, die zur Herstellung von perforierten Tintenmikroteilchen verwendbar sind, umfassen Styrolbutadien, Styrolisopren, Styrolacrylnitril, Ethylenvinylacetat, Ethylenacrylat, Ethylenacrylsäure, Ethylenmethylacrylat, Ethylenethylacrylat, Vinylmethylmethacrylat, Acrylsäuremethylmethacrylat und Vinylchloridvinylacetat. Für Fachleute ist es erkennbar, dass durch die Wahl der geeigneten Polymere die Verabreichungseffizienz der perforierten Mikroteilchen und/oder die Stabilität der Dispersionen angepasst werden können, um die Wirksamkeit des Wirkstoffes oder biologischen Wirkstoffes zu optimieren.

[0052] Neben den vorstehend erwähnten Polymermaterialien und oberflächenaktiven Mitteln kann es wünschenswert sein, andere Exzipienten zu einer Formulierung aus Mikrokügelchen zu geben, um die Teilchenfestigkeit, die Herstellungsausbeute, die Verabreichungseffizienz und die Ablagerung, die Haltbarkeitsdauer und die Akzeptanz durch den Patienten zu verbessern. Derartige mögliche Exzipienten umfassen Farbmittel, Mittel zur Geschmacksmaskierung, Puffer, hygroskopische Mittel, Antioxidationsmittel und chemische Stabilisatoren, sind jedoch nicht darauf beschränkt. Ferner können verschiedene Exzipienten in die Teilchenmatrix eingebracht oder zu ihr gegeben werden, um den perforierten Mikrostrukturen (d. h. Mikrokügelchen, wie Latexteilchen) eine Struktur und Form zu verleihen. In dieser Hinsicht ist es selbstverständlich, dass die Festigkeit verleihenden Komponenten unter Verwendung eines Verfahrens nach der Herstellung, wie selektiver Lösungsmittelextraktion, entfernt werden können.

[0053] Andere Festigkeit verleihende Exzipienten können Kohlenhydrate, einschließlich Monosacchariden, Disacchariden und Polysacchariden, umfassen, sind jedoch nicht darauf beschränkt. Zum Beispiel Monosac-

charide, wie Dextrose (wasserfrei und Monohydrat), Galactose, Mannit, D-Mannose, Sorbit, Sorbose und dergleichen; Disaccharide, wie Lactose, Maltose, Saccharose, Trehalose und dergleichen; Trisaccharide, wie Raffinose und dergleichen; und andere Kohlenhydrate, wie Stärken (Hydroxyethylstärke), Cyclodextrine und Maltodextrine. Aminosäuren sind ebenfalls geeignete Exzipienten, wobei Glycin bevorzugt ist. Ferner sollen Gemische aus Kohlenhydraten und Aminosäuren innerhalb des Umfangs der vorliegenden Erfindung liegen. Der Einschluss von sowohl anorganischen (z. B. Natriumchlorid, Calciumchlorid etc.) als auch organischen Salzen (z. B. Natriumcitrat, Natriumascorbat, Magnesiumgluconat, Natriumgluconat, Tromethaminhydrochlorid etc.) und Puffern ist ebenfalls beabsichtigt. Der Einschluss von Salzen und organischen Feststoffen, wie Ammoniumcarbonat, Ammoniumacetat, Ammoniumchlorid oder Campher ist ebenfalls beabsichtigt.

[0054] Noch andere bevorzugte Ausführungsformen schließen perforierte Mikrostrukturen ein, die geladene Spezies, welche die Verweilzeit am Kontaktpunkt verlängern oder das Eindringen durch die Schleimhäute erleichtern, umfassen können oder damit überzogen sein können. Zum Beispiel ist von anionischen Ladungen bekannt, dass sie die Haftung auf der Schleimhaut fördern, während kationische Ladungen verwendet werden können, um die gebildeten Mikroteilchen mit negativ geladenen biologischen Wirkstoffen, wie genetischem Material, zu verbinden. Die Ladungen können durch die Verbindung mit oder das Einbringen von polyanionischen oder polykationischen Materialien, wie Polyacrylsäuren, Polylysin, Polymilchsäure und Chitosan, verliehen werden.

[0055] Zusätzlich zu oder anstelle von den vorstehend diskutierten Komponenten umfassen die perforierten Mikrostrukturen bevorzugt mindestens einen Wirkstoff oder biologischen Wirkstoff. Der hier verwendete Begriff "Wirkstoff" bezieht sich einfach auf eine Substanz, die es den perforierten Mikrostrukturen ermöglicht, die gewünschte Wirkung auszuüben. Ferner soll der Begriff "Wirkstoff" den Begriff "biologischer Wirkstoff" einschließen, wenn es nicht durch aus dem Kontext ersichtliche Einschränkungen anders vorgegeben ist. Was den Begriff "biologischer Wirkstoff" anbetriift, soll er eine beliebige Substanz umfassen, die in Verbindung mit der Diagnose oder Behandlung einer Krankheit, eines Zustandes oder einer physiologischen Anomalie bei einem Patienten verwendet wird. Zur Verwendung gemäß der Erfindung besonders bevorzugte biologische Wirkstoffe umfassen Antiallergika, Peptide und Proteine, pulmonale Lungensurfactanten, Bronchodilatoren und entzündungshemmende Steroide zur Verwendung bei der Behandlung von Atemwegserkrankungen, wie Asthma, durch eine Inhalationstherapie. Zur Verwendung gemäß der vorliegenden Erfindung bevorzugte Wirkstoffe umfassen Pigmente, Farbstoffe, Tinten, Farben, Detergenzien, Nahrungsmittelsüßstoffe, Gewürze, Adsorptionsmittel, Absorptionsmittel, Katalysatoren, keimbildende Mittel, Verdickungsmittel, Polymere, Harze, Isolatoren, Füllstoffe, Düngemittel, Phytohormone, Insektenpheromone, Insektenabwehrmittel, Haustierabwehrmittel, Fäulnisverhütungsmittel, Pestizide, Fungizide, Desinfektionsmittel, Parfüme, Deodorants und Kombinationen davon.

[0056] Es ist erkennbar, dass die perforierten Mikrostrukturen der vorliegenden Erfindung ausschließlich einen oder mehrere Wirkstoffe oder biologische Wirkstoffe (d. h. 100 % Gew./Gew.) umfassen. In ausgewählten Ausführungsformen können die perforierten Mikrostrukturen jedoch, abhängig von dessen Wirksamkeit, viel weniger biologischen Wirkstoff enthalten. Folglich können für hochwirksame Materialien die perforierten Mikrostrukturen nur 0,001 Gew.-% enthalten, obwohl eine Konzentration von mehr als etwa 0,1% Gew./Gew. bevorzugt ist. Andere Ausführungsformen der Erfindung können mehr als etwa 5%, 10%, 15 %, 20%, 25%, 30% oder sogar 40% Gew./Gew. des Wirkstoffes oder biologischen Wirkstoffes umfassen. Noch stärker bevorzugt können die perforierten Mikrostrukturen mehr als etwa 50%, 60%, 70%, 75%, 80% oder sogar 90% Gew./Gew. des Wirkstoffes oder biologischen Wirkstoffes umfassen. Die genaue Menge des in die perforierten Mikrostrukturen der vorliegenden Erfindung eingebrachten Wirkstoffes oder biologischen Wirkstoffes hängt von dem ausgewählten Mittel, der erforderlichen Dosis und der Form des Mittels ab, das tatsächlich zum Einbringen verwendet wurde. Für Fachleute ist es erkennbar, dass derartige Bestimmungen unter Verwendung von allgemein bekannten pharmakologischen Verfahren in Kombination mit der Lehre der vorliegenden Erfindung durchgeführt werden können.

[0057] In Hinblick auf Arzneimittelzubereitungen soll ein beliebiger biologischer Wirkstoff, der in den offenbarten perforierten Mikrostrukturen formuliert werden kann, ausdrücklich innerhalb des Umfangs der vorliegenden Erfindung liegen. In besonders bevorzugten Ausführungsformen kann der ausgewählte biologische Wirkstoff in Form eines in Aerosolform vorliegenden Medikaments verabreicht werden. Folglich umfassen besonders kompatible biologische Wirkstoffe einen beliebigen Arzneistoff, der als rieselfähiges Trockenpulver formuliert werden kann oder der in den ausgewählten Dispersionsmedien verhältnismäßig unlöslich ist. Ferner ist es bevorzugt, dass die formulierten Mittel einer Aufnahme über die Lunge oder Nase in physiologisch wirksamen Mengen unterliegen. Kompatible biologische Wirkstoffe umfassen hydrophile und lipophile respiratorische Mittel, Lungensurfactanten, Bronchodilatoren, Antibiotika, antivirale Mittel, entzündungshemmende Mittel, Steroide, Antihistaminika, Leukotrieninhibitoren oder -antagonisten, Anticholinergika, Antineoplastika, Anästhetika, Enzyme, cardiovaskuläre Mittel, genetisches Material, einschließlich DNA und RNA, virale Vektoren, immunologische Wirkstoffe, Darstellungsmittel, Impfstoffe, Immunsuppressiva, Peptide, Proteine und Kombinationen davon. Zur Inhalationstherapie besonders bevorzugte biologische Wirkstoffe umfassen Mastzellinhibi-

toren (Antiallergika), Bronchodilatoren und entzündungshemmende Steroide, wie zum Beispiel Cromoglycat (z. B. das Natriumsalz) und Albuterol (z. B. das Sulfatsalz).

[0058] Insbesondere können beispielhafte Medikamente oder biologische Wirkstoffe zum Beispiel aus Analgetika, z. B. Codein, Dihydromorphin, Ergotamin, Fentanyl oder Morphin; Zubereitungen gegen Angina pectoris, z. B. Diltiazem; Mastzellinhibitoren, z. B. Cromolynnatrium; antiinfektiösen Mitteln, z. B. Cephalosporinen, Makroliden, Chinolinen, Penicillinen, Streptomycin, Sulfonamiden, Tetracyclinen und Pentamidin; Antihistaminika, z. B. Methapyrilen; entzündungshemmenden Mitteln, z. B. Fluticasonpropionat, Beclomethasondipropionat, Flunisolid, Budesonid, Tripedan, Cortison, Prednison, Prednisolon, Dexamethason, Betamethason oder Triamcinolonacetonid; Antitussiva, z. B. Noscapin; Bronchodilatoren, z. B. Ephedrin, Adrenalin, Fenoterol, Formoterol, Isoprenalin, Metaproterenol, Salbutamol, Albuterol, Salmeterol oder Terbutalin; Diuretika, z. B. Amilorid; Anticholinergika, z. B. Ipratropium, Atropin oder Oxitropium; Lungensurfactanten, z. B. Surfaxin, Exosurf oder Survanta; Xanthinen, z. B. Aminophyllin, Theophyllin oder Coffein; therapeutischen Proteinen und Peptiden, z. B. DNase, Insulin, Glucagon, LHRH, Nafarelin, Goserelin, Leuprolid, Interferon, rhu IL-1-Rezeptor, Makrophagenaktivierungsfaktoren, wie Lymphokinen und Muramyldipeptiden, Opioidpeptiden und Neuropeptiden, wie Enkephalinen, Endorphinen, Renininhibitoren, Cholecystokininen, DNase, Wachstumshormonen, Leukotrieninhibitoren und dergleichen ausgewählt werden. Ferner können biologische Wirkstoffe, die eine RNA- oder DNA-Sequenz umfassen, besonders die zur Genterapie, genetischen Impfung, genetischen Toleranzbildung oder Desensibilisierungsanwendungen verwendbaren, in die offenbarten Dispersionen, wie hier beschrieben, eingebracht werden. Repräsentative DNA-Plasmide schließen pCMV β (das von Genzyme Corp., Framington, MA, erhältlich ist) und pCMV- β -gal (ein CMV-Promotor, der an das Lac-Z-Gen von E. coli gebunden ist, das für das Enzym β -Galactosidase kodiert) ein, sind jedoch nicht darauf beschränkt.

[0059] Auf jeden Fall kann (können) der (die) ausgewählte(n) Wirkstoff(e) oder biologische(n) Wirkstoff(e) in einer beliebigen Form, welche die gewünschte Effizienz bereitstellt und mit den gewählten Herstellungsverfahren kompatibel ist, mit den perforierten Mikrostrukturen verbunden oder in sie eingebracht werden. Die hier verwendeten Begriffe "verbinden" oder "Verbinden" bedeuten, dass die Strukturmatrix oder perforierte Mikrostruktur den Wirkstoff oder biologischen Wirkstoff umfassen, enthalten, adsorbieren, absorbieren kann, mit ihm überzogen oder durch ihn gebildet sein kann. Wenn es geeignet ist, können die Wirkstoffe in Form von Salzen (z. B. Alkalimetall- oder Aminsalzen oder als Säureadditionssalze) oder als Ester oder als Solvate (Hydrate) verwendet werden. In dieser Hinsicht kann die Form des Wirkstoffes oder biologischen Wirkstoffes so ausgewählt werden, dass die Wirksamkeit und/oder Stabilität der Wirkstoffe optimiert wird und/oder die Löslichkeit des Mittels in dem Suspensionsmedium minimiert wird und/oder die Teilchenaggregation minimiert wird.

[0060] Es ist ferner erkennbar, dass die perforierten Mikrostrukturen gemäß der Erfindung, falls gewünscht, eine Kombination aus zwei oder mehreren Wirkstoffen enthalten können. Die Mittel können kombiniert in einer einzelnen Spezies der perforierten Mikrostruktur oder einzeln in getrennten Spezies von perforierten Mikrostrukturen bereitgestellt werden. Zum Beispiel können zwei oder mehrere Wirkstoffe oder biologische Wirkstoffe in die Zubereitung eines einzelnen Beschickungsmaterials eingebracht und sprühgetrocknet werden, wobei eine einzelne Mikrostrukturspezies, die eine Vielzahl von Wirkstoffen umfasst, bereitgestellt wird. Umgekehrt können die einzelnen Wirkstoffe zu getrennten Beschickungsmaterialien gegeben und getrennt sprühgetrocknet werden, wobei eine Vielzahl von Mikrostrukturspezies mit verschiedenen Zusammensetzungen bereitgestellt wird. Diese einzelnen Spezies können in einem beliebigen gewünschten Anteil in das Suspensionsmedium oder die Trockenpulverdispensierungskammer gegeben werden und in das Aerosolverabreichungssystem, wie nachstehend beschrieben, eingesetzt werden. Ferner können, wie vorstehend angedeutet, die perforierten Mikrostrukturen (mit oder ohne ein damit verbundenes Mittel) mit einem oder mehreren herkömmlichen Wirkstoffen oder biologischen Wirkstoffen (z. B. einem mikronisierten Arzneistoff) kombiniert werden, wobei die gewünschte Dispersionsstabilität oder Pulverdispersierbarkeit bereitgestellt wird.

[0061] Bezogen auf das Vorstehende ist es für Fachleute erkennbar, dass viele verschiedene Wirkstoffe oder biologische Wirkstoffe in die offenbarten perforierten Mikrostrukturen eingebracht werden können. Folglich ist die Liste von bevorzugten Wirkstoffen nur beispielhaft und soll nicht einschränkend sein. Für Fachleute ist es ebenfalls erkennbar, dass die richtige Menge eines biologischen Wirkstoffes und die zeitliche Festlegung der Dosierungen für die Formulierungen gemäß einer bereits vorhandenen Information und ohne übermäßiges Experimentieren bestimmt werden kann.

[0062] Wie aus den vorstehenden Abschnitten ersichtlich ist, können verschiedene Komponenten mit den perforierten Mikrostrukturen der vorliegenden Erfindung verbunden oder in sie eingebracht werden. Entsprechend können mehrere Verfahren verwendet werden, um Teilchen mit der gewünschten Morphologie (z. B. einer perforierten oder hohlen/porösen Konfiguration), Dispersierbarkeit und Dichte bereitzustellen. Perforierte Mikrostrukturen, die mit der vorliegenden Erfindung kompatibel sind, können, neben anderen Verfahren, durch Verfahren hergestellt werden, die Sprühtrocknen, Vakuumtrocknen, Lösungsmittelextraktion, Emulgieren oder Lyophilisieren und Kombinationen davon einschließen. Es ist ferner erkennbar, dass die Grundbegriffe vieler dieser Verfahren im Stand der Technik allgemein bekannt sind und angesichts der vorliegenden Lehre kein übermäßiges Experimentieren erfordern, um sie so anzupassen, dass die gewünschten perforierten Mikro-

strukturen bereitgestellt werden.

[0063] Während mehrere Verfahren im Allgemeinen mit der vorliegenden Erfindung kompatibel sind, umfassen besonders bevorzugte Ausführungsformen typischerweise perforierte Mikrostrukturen, die durch Sprühtrocknen hergestellt wurden. Wie allgemein bekannt ist, ist Sprühtrocknen ein Einstufenverfahren, das eine flüssige Beschickung in eine Form von getrockneten Teilchen umwandelt. Was die pharmazeutischen Anwendungen anbelangt, ist es selbstverständlich, dass Sprühtrocknen verwendet wurde, um pulverisiertes Material für verschiedene Verabreichungswege, einschließlich Inhalation, bereitzustellen. Siehe zum Beispiel M. Sacchetti und M. M. Van Dort in: *Inhalation Aerosols: Physical and Biological Basis for Therapy*, A. J. Hickey, Hrsg. Marcel Dekkar, New York, 1996, das hier durch Bezugnahme aufgenommen ist.

[0064] Im Allgemeinen besteht Sprühtrocknen aus dem Zusammenbringen einer hochdispergierten Flüssigkeit und eines ausreichenden Volumens an heißer Luft, um eine Verdampfung und ein Trocknen der flüssigen Tröpfchen zu erzeugen. Die Zubereitung, die sprühgetrocknet werden soll, oder die Beschickung (oder das Beschickungsmaterial) kann eine beliebige Lösung, Rohsuspension, Aufschlämmung, kolloidale Dispersion oder Paste sein, die unter Verwendung der ausgewählten Sprühtrocknungseinrichtung zerstäubt werden kann. In bevorzugten Ausführungsformen umfasst das Beschickungsmaterial ein kolloidales System, wie eine Emulsion, Umkehremulsion, Mikroemulsion, multiple Emulsion, Teilchendispektion oder Aufschlämmung. Typischerweise wird die Beschickung in einen Strom aus warmer, filtrierter Luft gesprüht, der das Lösungsmittel verdampft und das getrocknete Produkt zu einem Sammelbehälter weiterleitet. Die verbrauchte Luft wird dann mit dem Lösungsmittel abgeleitet. Für Fachleute ist es selbstverständlich, dass mehrere verschiedene Arten von Einrichtungen verwendet werden können, um das gewünschte Produkt bereitzustellen. Kommerzielle Sprühtrockner, die von Buchi Ltd. oder Niro Corp. hergestellt werden, erzeugen zum Beispiel wirksam Teilchen der gewünschten Größe.

[0065] Es ist ferner erkennbar, dass diese Sprühtrockner und besonders ihre Zerstäuber für spezialisierte Anwendungen, d. h. das gleichzeitige Sprühen von zwei Lösungen unter Verwendung eines Doppeldüsenverfahrens, modifiziert oder angepasst werden können. Genauer kann eine Wasser-in-Öl-Emulsion aus einer Düse zerstäubt werden, und eine Lösung, die eine Antihafsubstanz, wie Mannit, enthält, kann aus einer zweiten Düse mit-zerstäubt werden. In anderen Fällen kann es wünschenswert sein, die Beschickungslösung unter Verwendung einer Hochdruckflüssigkeitschromatographie-(HPLC)-Pumpe durch eine angepasste Düse zu drücken. Vorausgesetzt, dass Mikrostrukturen, welche die richtige Morphologie und/oder Zusammensetzung umfassen, hergestellt werden, ist die Wahl der Einrichtung nicht kritisch und angesichts der vorliegenden Lehre für den Fachmann offensichtlich.

[0066] Während die so erhaltenen sprühgetrockneten, pulverisierten Teilchen typischerweise ungefähr Kugelform und eine fast einheitliche Größe aufweisen und häufig hohl sind, kann, abhängig von dem eingebrachten Medikament und den Sprühtrocknungsbedingungen, ein gewisser Grad an Unregelmäßigkeit der Form vorliegen. In vielen Fällen ist die Dispersionsstabilität und Dispergierbarkeit der perforierten Mikrostrukturen offensichtlich verbessert, wenn bei ihrer Herstellung ein Blähmittel (oder Treibmittel) verwendet wird. Besonders bevorzugte Ausführungsformen können eine Emulsion mit dem Blähmittel als die disperse oder kontinuierliche Phase umfassen. Das Blähmittel wird bevorzugt mit einer Lösung des oberflächenaktiven Mittels unter Verwendung von beispielsweise einem im Handel erhältlichen Mikrofluidizer bei einem Druck von etwa 5000 bis 15000 psi dispergiert. Dieses Verfahren stellt eine Emulsion her, die bevorzugt durch ein eingebrachtes oberflächenaktives Mittel stabilisiert wird, und die typischerweise Submikrontröpfchen eines mit Wasser nicht mischbaren Treibmittels, das in einer wässrigen, kontinuierlichen Phase dispergiert ist, umfasst. Die Herstellung derartiger Emulsionen unter Verwendung dieses Verfahrens und anderer Verfahren ist üblich und Fachleuten allgemein bekannt. Das Treibmittel ist bevorzugt eine fluorierte Verbindung (z. B. Perfluorhexan, Perfluorooctylbromid, Perfluordecalin oder Perfluorbutylethan), welche während des Sprühtrocknungsverfahrens verdampft, wobei im Allgemeinen hohle, poröse, aerodynamisch leichte Mikrokügelchen zurückgelassen werden. Wie nachstehend detaillierter diskutiert wird, schließen andere geeignete flüssige Treibmittel nicht-fluorierte Öle, Chloroform, Freone, Ethylacetat, Alkohole und Kohlenwasserstoffe ein. Stickstoff- und Kohlendioxidgas sind ebenfalls als ein geeignetes Treibmittel beabsichtigt.

[0067] Neben den vorstehend erwähnten Verbindungen sind anorganische und organische Substanzen, die unter reduziertem Druck durch Sublimation in einem Schritt nach der Herstellung entfernt werden können, ebenfalls mit der vorliegenden Erfindung kompatibel. Diese sublimierenden Verbindungen können als mikronisierte Kristalle in der Beschickungslösung der Sprühtrocknung gelöst oder dispergiert werden und schließen Ammoniumcarbonat und Campher ein. Andere Verbindungen, die mit der vorliegenden Erfindung kompatibel sind, umfassen Festigkeit verleihende, massive Strukturen, die in der Beschickungslösung dispergiert oder in situ hergestellt werden können. Diese Strukturen werden dann nach der anfänglichen Teilchenherstellung unter Verwendung eines Lösungsmittelextraktionsschrittes nach der Herstellung extrahiert. Latexteilchen können zum Beispiel mit anderen wandbildenden Verbindungen dispergiert und nachfolgend getrocknet werden, gefolgt von der Extraktion mit einem geeigneten Lösungsmittel.

[0068] Obwohl die perforierten Mikrostrukturen bevorzugt unter Verwendung eines Treibmittels, wie vorste-

hend beschrieben, hergestellt werden, ist es erkennbar, dass in einigen Fällen kein zusätzliches Treibmittel erforderlich ist, und eine wässrige Dispersion des Medikaments und/oder der Exzipienten und des (der) oberflächenaktiven Mittels) direkt sprühgetrocknet wird. In derartigen Fällen kann die Formulierung den Verfahrensbedingungen (z. B. erhöhten Temperaturen) unterzogen werden, die zur Bildung von hohlen, verhältnismäßig porösen Mikroteilchen führen können. Ferner kann das Medikament spezielle physikalisch-chemische Eigenschaften (z. B. eine hohe Kristallinität, eine erhöhte Schmelztemperatur, Oberflächenaktivität etc.) besitzen, was es zur Verwendung in derartigen Verfahren besonders geeignet macht.

[0069] Wenn ein Treibmittel verwendet wird, scheint der Grad der Porosität und Dispergierbarkeit der perforierten Mikrostruktur mindestens teilweise von der Art des Treibmittels, seiner Konzentration in dem Beschickungsmaterial (z. B. einer Emulsion) und den Sprühtrocknungsbedingungen abzuhängen. Was die Regulierung der Porosität und in Suspensionen der Dispergierbarkeit angeht, wurde überraschenderweise festgestellt, dass die Verwendung von Verbindungen, die früher nicht als Treibmittel erkannt wurden, perforierte Mikrostrukturen mit besonders wünschenswerten Eigenschaften bereitstellen kann. Insbesondere wurde in dieser neuen und unerwarteten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung festgestellt, dass die Verwendung von fluorierten Verbindungen mit verhältnismäßig hohen Siedepunkten (d. h. mehr als etwa 40°C) zur Herstellung von Teilchen, die besonders porös sind, verwendet werden kann. Derartige perforierte Mikrostrukturen sind besonders für Inhalationstherapien geeignet. In dieser Hinsicht ist es möglich, fluorierte oder teilweise fluorierte Treibmittel mit Siedepunkten von nicht mehr als etwa 40°C, 50°C, 60°C, 70°C, 80°C, 90°C oder sogar 95°C zu verwenden. Besonders bevorzugte Treibmittel (z.B. Perflubron oder Perfluordecalin) weisen höhere Siedepunkte als der Siedepunkt von Wasser, d. h. mehr als 100°C, auf. Ferner sind Treibmittel mit einer verhältnismäßig niedrigen Wasserlöslichkeit ($< 10^{-6}$ M) bevorzugt, da sie die Herstellung von stabilen Emulsionsdispersionen mit durchschnittlichen gewichteten Teilchendurchmessern von weniger als 0,3 µm ermöglichen.

[0070] Wie vorstehend beschrieben, werden diese Treibmittel vor dem Sprühtrocknen bevorzugt in ein emulgiertes Beschickungsmaterial eingebracht. Für die Zwecke der vorliegenden Erfindung umfasst dieses Beschickungsmaterial auch bevorzugt einen oder mehrere Wirkstoffe oder biologische Wirkstoffe, ein oder mehrere oberflächenaktive Mittel und einen oder mehrere Exzipienten. Natürlich liegen auch Kombinationen der vorstehend erwähnten Komponenten innerhalb des Umfangs der Erfindung. Während eine bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung hochsiedende ($> 100^{\circ}\text{C}$) fluorierte Treibmittel umfasst, ist es erkennbar, dass nicht-fluorierte Treibmittel mit ähnlichen Siedepunkten ($> 100^{\circ}\text{C}$) zur Bereitstellung von perforierten Mikrostrukturen verwendet werden können. Beispielhafte nicht-fluorierte Treibmittel, die zur Verwendung in der vorliegenden Erfindung geeignet sind, umfassen die Formel:

$\text{R}^1\text{-X-R}^2$ oder $\text{R}^1\text{-X}$

wobei R^1 oder R^2 ein Wasserstoffatom, Alkyl-, Alkenyl-, Alkynylrest, aromatischer oder cyclischer Rest oder Kombinationen davon ist, und X ein beliebiger Rest ist, der Kohlenstoff, Schwefel, Stickstoff, Halogen, Phosphor, Sauerstoff und Kombinationen davon enthält.

[0071] Ohne die Erfindung in irgendeiner Weise einzuschränken, wird angenommen, dass die wässrige Beschickungskomponente auf der Oberfläche der Teilchen eine dünne Kruste zurücklässt, während sie beim Sprühtrocknen verdampft. Die so erhaltene Teilchenwand oder -kruste, die während der Anfangsmomente des Sprühtrocknens gebildet wurde, scheint beliebige hochsiedende Treibmittel als Hunderte von Emulsionströpfchen (ca. 200–300 nm) einzufangen. Während sich der Trocknungsprozess fortsetzt, erhöht sich der Druck im Inneren des Teilchens, wodurch mindestens ein Teil des eingebrachten Treibmittels verdampft und durch die verhältnismäßig dünne Kruste gezwungen wird. Dieses Belüften oder Entgasen führt offensichtlich zur Bildung von Poren oder anderen Defekten in der Mikrostruktur. Gleichzeitig wandern verbliebene Teilchenkomponenten (die möglicherweise etwas Treibmittel einschließen) vom Inneren zur Oberfläche, während sich das Teilchen verfestigt. Als Folge eines erhöhten Widerstandes gegenüber einem Massentransport, der durch eine erhöhte Viskosität im Inneren hervorgerufen wird, verlangsamt sich offensichtlich diese Wanderung während des Trocknungsprozesses. Sobald die Wanderung endet, verfestigt sich das Teilchen, wobei Hohlräume, Poren, Defekte, Vertiefungen, Lücken, Zwischenräume, Öffnungen, Perforationen oder Löcher zurückbleiben. Die Zahl der Poren oder Defekte, ihre Größe und die so erhaltene Wanddicke hängen größtenteils von der Formulierung und/oder der Art des ausgewählten Treibmittels (z. B. Siedepunkt), seiner Konzentration in der Emulsion, der Konzentration der gesamten Feststoffe und den Sprühtrocknungsbedingungen ab. Es ist überaus verständlich, dass diese Art von Teilchenmorphologie teilweise zur verbesserten Pulverdispergierbarkeit, Suspensionsstabilität und Aerodynamik beiträgt.

[0072] Überraschenderweise wurde festgestellt, dass wesentliche Mengen dieser verhältnismäßig hochsiedenden Treibmittel in dem so erhaltenen sprühgetrockneten Produkt zurückgehalten werden können. Das heißt, die hier beschriebenen sprühgetrockneten, perforierten Mikrostrukturen können 1%, 3%, 5%, 10%, 20%, 30% oder sogar 40% Gew./Gew. des Treibmittels umfassen. In derartigen Fällen wurden als Folge einer er-

höhten Teilchendichte, die durch verbliebenes Treibmittel hervorgerufen wurde, höhere Herstellungsausbeuten erhalten. Für Fachleute ist es erkennbar, dass das zurückgehaltene fluorierte Treibmittel die Oberflächeneigenschaften der perforierten Mikrostrukturen ändern kann, wodurch die Teilchenaggregation während der Verarbeitung minimiert wird, und die Dispersionsstabilität weiter erhöht wird. In dem Teilchen verbliebenes fluoriertes Treibmittel kann auch die Kohäsionskräfte zwischen den Teilchen verringern, indem es eine Barriere bereitstellt oder die während der Herstellung erzeugten Anziehungskräfte (z. B. Elektrostatik) abschwächt. Diese Verringerung der Kohäsionskräfte kann besonders vorteilhaft sein, wenn die offenbarten Mikrostrukturen in Verbindung mit Trockenpulverinhalatoren verwendet werden.

[0073] Ferner kann die Menge des verbliebenen Treibmittels durch die Verfahrensbedingungen (wie die Ausgangstemperatur), die Konzentration des Treibmittels oder den Siedepunkt verkleinert werden. Wenn die Ausgangstemperatur am oder über dem Siedepunkt liegt, entweicht das Treibmittel aus dem Teilchen, und die Herstellungsausbeute nimmt ab. Die bevorzugte Ausgangstemperatur wird im Allgemeinen um 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 oder sogar 100°C niedriger als der Siedepunkt des Treibmittels eingestellt. Stärker bevorzugt liegt die Temperaturdifferenz zwischen der Ausgangstemperatur und dem Siedepunkt im Bereich von 50 bis 150°C. Für Fachleute ist es erkennbar, dass die Teilchenporosität, Herstellungsausbeute, Elektrostatik und Dispergierbarkeit optimiert werden können, indem zuerst der Bereich der Verfahrensbedingungen (z. B. die Ausgangstemperatur), die für die ausgewählten Wirkstoffe und/oder Exzipienten geeignet sind, identifiziert wird. Das bevorzugte Treibmittel kann dann unter Verwendung der maximalen Ausgangstemperatur so ausgewählt werden, dass die Temperaturdifferenz mindestens 20°C und bis zu 150°C beträgt. In einigen Fällen kann die Temperaturdifferenz außerhalb dieses Bereiches liegen, wie zum Beispiel, wenn die Teilchen unter superkritischen Bedingungen oder unter Verwendung von Lyophilisierungsverfahren hergestellt werden. Für Fachleute ist es ferner erkennbar, dass die bevorzugte Konzentration des Treibmittels ohne übermäßiges Experimentieren unter Verwendung von Verfahren, die den in den vorliegenden Beispielen beschriebenen entsprechen, experimentell bestimmt werden kann.

[0074] Während verbliebenes Treibmittel in ausgewählten Ausführungsformen vorteilhaft sein kann, kann es wünschenswert sein, jegliches Treibmittel aus dem sprühgetrockneten Produkt im Wesentlichen zu entfernen. In dieser Hinsicht kann das verbliebene Treibmittel mit einem Verdampfungsschritt in einem Vakuumofen nach der Herstellung leicht entfernt werden. Ferner können derartige Verfahren nach der Herstellung verwendet werden, um Perforationen in den Teilchen bereitzustellen. Poren können zum Beispiel durch Sprühtrocknen eines biologischen Wirkstoffes und eines Exzipienten, der aus den gebildeten Teilchen unter Vakuum entfernt werden kann, gebildet werden.

[0075] Auf jeden Fall liegen typische Konzentrationen des Treibmittels in dem Beschickungsmaterial zwischen 2% und 50% Vol./Vol. und stärker bevorzugt zwischen etwa 10% und 45% Vol./Vol. In anderen Ausführungsformen betragen die Treibmittelkonzentrationen bevorzugt mehr als etwa 5%, 10%, 15%, 20%, 25% oder sogar 30% Vol./Vol. Noch andere Emulsionen des Beschickungsmaterials können 35%, 40%, 45% oder sogar 50% Vol./Vol. der ausgewählten Verbindung mit hohem Siedepunkt umfassen.

[0076] In bevorzugten Ausführungsformen besteht ein anderes Verfahren zur Identifizierung der Konzentration des in der Beschickung verwendeten Treibmittels in seiner Bereitstellung als Verhältnis der Konzentration des Treibmittels zu der des stabilisierenden oberflächenaktiven Mittels (z. B. Phosphatidylcholin oder PC) in der Vorstufe oder Beschickungsemulsion. Für Fluorkohlenstofftreibmittel (z. B. Perfluorocetyl bromid) und zum Zweck der Erklärung wurde dieses Verhältnis als das PFC/PC-Verhältnis bezeichnet. Allgemein ist es erkennbar, dass die beispielhaften Verbindungen durch kompatible Treibmittel und/oder oberflächenaktive Mittel ersetzt werden können, ohne aus dem Umfang der vorliegenden Erfindung zu fallen. Auf jeden Fall liegt das typische PFC/PC-Verhältnis im Bereich von etwa 1 bis etwa 60 und stärker bevorzugt von etwa 10 bis etwa 50. Für bevorzugte Ausführungsformen beträgt das Verhältnis im Allgemeinen mehr als 5, 10, 20, 25, 30, 40 oder sogar 50. In dieser Hinsicht zeigt **Fig. 1** eine Reihe von Bildern, die von perforierten Mikrostrukturen aufgenommen wurden, die aus Phosphatidylcholin (PC) unter Verwendung von verschiedenen Mengen an Perfluorocetyl bromid (PFC), einem Fluorkohlenstoff mit verhältnismäßig hohem Siedepunkt als Treibmittel, hergestellt wurden. Die PFC/PC-Verhältnisse werden unter jeder Untergruppe von Bildern, d. h. von 1A bis 1F, bereitgestellt. Die Herstellungs- und Abbildungsbedingungen werden in den nachstehenden Beispielen I und II detaillierter diskutiert. Im Hinblick auf die mikroskopischen Aufnahmen zeigt die Spalte links die unversehrten Mikrostrukturen, während die Spalte rechts Querschnitte von zerbrochenen Mikrostrukturen aus denselben Zubereitungen veranschaulicht.

[0077] Wie aus **Fig. 1** leicht ersichtlich ist, stellt die Verwendung von höheren PFC/PC-Verhältnissen Strukturen einer hohleren und porösen Art bereit. Insbesondere neigen offensichtlich die Verfahren, welche ein PFC/PC-Verhältnis von mehr als etwa 4,8 verwendeten dazu, Strukturen bereitzustellen, die mit den hier offenbarten Trockenpulverformulierungen und Dispersionen besonders kompatibel sind. Entsprechend veranschaulicht **Fig. 3**, eine mikroskopische Aufnahme, welche in dem nachstehenden Beispiel XII detaillierter diskutiert wird, eine bevorzugt poröse Morphologie, die unter Verwendung von Treibmitteln mit höherem Siedepunkt (in diesem Fall Perfluorodecalin) erhalten wurde.

[0078] Während Treibmittel mit einem verhältnismäßig hohen Siedepunkt eine bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung umfassen, ist es erkennbar, dass mehrere herkömmliche und nicht-herkömmliche Treib- oder Blähmittel ebenfalls verwendet werden können, um kompatible perforierte Mikrostrukturen bereitzustellen. Das Treibmittel umfasst eine beliebige flüchtige Substanz, welche in die Beschickungslösung eingebracht werden kann, um in den so erhaltenen trockenen Mikrokügelchen eine perforierte, schaumartige Struktur zu erzeugen. Das Treibmittel kann während des anfänglichen Trocknungsverfahrens oder während eines Schrittes nach der Herstellung, wie Vakuumtrocknen oder Lösungsmittelextraktion, entfernt werden. Geeignete Mittel schließen ein:

[0079] 1. Gelöste niedrigsiedende (unter 100°C) Mittel, die mit wässrigen Lösungen mischbar sind, wie Methylchlorid, Aceton, Ethylacetat und Alkohole, die zur Sättigung der Lösung verwendet werden.

[0080] 2. Ein Gas, wie CO₂ oder N₂, oder eine Flüssigkeit, wie Freone, CFCs, HFAs, PFCs, HFCs, HFBs, Fluoralkane und Kohlenwasserstoffe, die bei erhöhtem Druck verwendet werden.

[0081] 3. Emulsionen von nicht-mischbaren, niedrigsiedenden (unter 100°C) Flüssigkeiten, die zur Verwendung in der vorliegenden Erfindung geeignet sind, weisen im Allgemeinen die Formel auf:

R¹-X-R² oder R¹-X

wobei R¹ oder R² ein Wasserstoffatom, Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyrest, aromatischer oder cyclischer Rest oder Kombinationen davon ist, und X beliebige Reste ist, die Kohlenstoff, Schwefel, Stickstoff, Halogen, Phosphor, Sauerstoff und Kombinationen davon enthalten. Derartige Flüssigkeiten schließen Freone, CFCs, HFAs, PFCs, HFCs, HFBs, Fluoralkane und Kohlenwasserstoffe ein.

[0082] 4. Gelöste oder dispergierte Salze oder organische Substanzen, die unter reduziertem Druck durch Sublimation in einem Schritt nach der Herstellung entfernt werden können, wie Ammoniumsalze, Campher etc.

[0083] 5. Dispergierte Feststoffe, die nach der anfänglichen Teilchenerzeugung unter Verwendung eines Lösungsmittelextraktionsschrittes nach der Herstellung extrahiert werden können, wobei derartige Teilchen Latex etc. einschließen.

[0084] Was diese Blähmittel mit niedrigerem Siedepunkt anbelangt, werden sie typischerweise in Mengen von etwa 1% bis 40% Vol./Vol. der Lösung des oberflächenaktiven Mittels zu dem Beschickungsmaterial gegeben. Es wurde festgestellt, dass ungefähr 15% Vol./Vol. des Blähmittels ein sprühgetrocknetes Pulver erzeugen, das zur Herstellung der stabilisierten Dispersionen der vorliegenden Erfindung verwendet werden kann.

[0085] Unabhängig davon, welches Treibmittel schließlich ausgewählt wird, wurde festgestellt, dass unter Verwendung eines Minisprührockners von Büchi (Modell B-191, Schweiz) kompatible perforierte Mikrostrukturen besonders effizient hergestellt werden können. Wie es für Fachleute selbstverständlich ist, sind die Eingangstemperatur und die Ausgangstemperatur des Sprührockners nicht kritisch, weisen jedoch einen derartigen Wert auf, dass die gewünschte Teilchengröße bereitgestellt wird und sich ein Produkt ergibt, das die gewünschte Wirksamkeit des Medikaments aufweist. In dieser Hinsicht werden die Eingangs- und Ausgangstemperaturen abhängig von den Schmelzeigenschaften der Formulierungskomponenten und der Zusammensetzung des Beschickungsmaterials eingestellt. Die Eingangstemperatur kann somit zwischen 60°C und 170°C liegen, wobei die Ausgangstemperaturen von etwa 40°C bis 120°C von der Zusammensetzung der Beschickung und den gewünschten Teilcheneigenschaften abhängen. Diese Temperaturen reichen bevorzugt von 90°C bis 120°C für den Eingang und von 60°C bis 90°C für den Ausgang. Die Strömungsgeschwindigkeit, welche in der Sprührocknungsausrüstung verwendet wird, beträgt im Allgemeinen etwa 3 ml pro Minute bis etwa 15 ml pro Minute. Die Luftstromgeschwindigkeit im Zerstäuber variiert zwischen Werten von 25 l pro Minute bis etwa 50 l pro Minute. Im Handel erhältliche Sprührockner sind Fachleuten allgemein bekannt, und geeignete Einstellungen für eine beliebige spezielle Dispersion können durch empirische Standarduntersuchungen mit angemessener Bezugnahme auf die Beispiele, die folgen, leicht bestimmt werden. Natürlich können die Bedingungen so eingestellt werden; dass für größere Moleküle, wie Proteine oder Peptide, die biologische Wirksamkeit erhalten bleibt.

[0086] Obwohl die perforierten Mikrostrukturen bevorzugt unter Verwendung von fluorierten Treibmitteln in Form einer Emulsion hergestellt werden, ist es erkennbar, dass nicht-fluorierte Öle verwendet werden können, um die Beladungskapazität für die Wirkstoffe oder biologischen Wirkstoffe zu erhöhen, ohne die Mikrostruktur zu beeinträchtigen. In diesem Fall beruht die Wahl des nicht-fluorierten Öls auf der Löslichkeit des Wirkstoffes oder biologischen Wirkstoffes, der Wasserlöslichkeit, dem Siedepunkt und dem Flammpunkt. Der Wirkstoff oder biologische Wirkstoff wird in dem Öl gelöst und nachfolgend in der Beschickungslösung emulgiert. Das Öl weist bevorzugt eine wesentliche Solubilisierungsfähigkeit, auf das ausgewählte Mittel eine niedrige Wasserlöslichkeit (< 10⁻³ M), einen höheren Siedepunkt als Wasser und einen höheren Flammpunkt als die Ausgangstemperatur beim Trocknen auf. Die Zugabe von oberflächenaktiven Mitteln und Hilfslösungsmitteln zu dem nicht-fluorierten Öl, um die Solubilisierungsfähigkeit zu erhöhen, liegt ebenfalls innerhalb des Umfangs

der vorliegenden Erfindung.

[0087] In besonders bevorzugten Ausführungsformen können nicht-fluorierte Öle verwendet werden, um die Mittel oder biologischen Wirkstoffe, die in wässrigen Zusammensetzungen eine eingeschränkte Löslichkeit aufweisen, löslich zu machen. Die Verwendung von nicht-fluorierten Ölen ist zur Erhöhung der Beladungskapazität für Steroide, wie Beclomethasondipropionat und Triamcinolonacetonid, von besonderem Nutzen. Das Öl oder Ölgemisch zum Löslichmachen dieser Clathrat-bildenden Steroide weist bevorzugt einen Brechungsindex zwischen 1,36 und 1,41 auf (z. B. Ethylbutyrat, Butylcarbonat und Dibutylether). Ferner können die Verfahrensbedingungen, wie Temperatur und Druck, so eingestellt werden, dass die Löslichkeit des ausgewählten Mittels erhöht wird. Es ist erkennbar, dass die Wahl eines geeigneten Öls oder geeigneter Ölgemische und der Verarbeitungsbedingungen, um die Beladungskapazität eines Mittels zu maximieren, angesichts der vorliegenden Lehre allgemein innerhalb des Gebiets eines Fachmanns liegt und ohne übermäßiges Experimentieren erfolgen kann.

[0088] Besonders bevorzugte Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung umfassen Sprühtrocknungszubereitungen, die ein oberflächenaktives Mittel, wie ein Phospholipid, und mindestens einen Wirkstoff oder biologischen Wirkstoff umfassen. In anderen Ausführungsformen kann die Sprühtrocknungszubereitung zusätzlich zu einem beliebigen ausgewählten oberflächenaktiven Mittel ferner einen Exzipienten umfassen, der eine hydrophile Einheit, wie zum Beispiel ein Kohlenhydrat (d. h. Glucose, Lactose oder Stärke), umfasst. In dieser Hinsicht sind verschiedene Stärken und derivatisierte Stärken zur Verwendung in der vorliegenden Erfindung geeignet. Andere optionale Komponenten können herkömmliche Viskositätsmodifikatoren, Puffer, wie Phosphatpuffer oder andere herkömmliche biokompatible Puffer, oder Mittel zur Einstellung des pH-Werts, wie Säuren oder Basen, und osmotische Mittel (zur Bereitstellung von Isotonie, Hyperosmolarität oder Hyposmolarität) einschließen. Beispiele geeigneter Salze schließen Natriumphosphat (sowohl einbasig als auch zweibasig), Natriumchlorid, Calciumphosphat, Calciumchlorid und andere physiologisch verträgliche Salze ein.

[0089] Welche Komponenten auch immer ausgewählt werden, der erste Schritt bei der Teilchenherstellung umfasst typischerweise die Herstellung des Beschickungsmaterials. Der ausgewählte Arzneistoff wird bevorzugt in Wasser gelöst, um eine konzentrierte Lösung herzustellen. Der Arzneistoff kann auch, besonders im Fall von wasserunlöslichen Mitteln, direkt in der Emulsion dispergiert werden. In einer anderen Ausführungsform kann der Arzneistoff in Form einer Dispersion von Feststoffteilchen eingebracht werden. Die Konzentration des verwendeten Wirkstoffes oder biologischen Wirkstoffes hängt von der Menge des Mittels, die in dem Endpulver erforderlich ist, und der Leistung der verwendeten Verabreichungsvorrichtung (z. B. der Dosis an feinen Teilchen für einen MDI oder DPI) ab. Soweit benötigt, können oberflächenaktive Hilfsmittel, wie Poloxamer 188 oder Span 80, in dieser Zusatzlösung dispergiert werden. Ferner können auch Exzipienten, wie Zucker und Stärken, zugegeben werden.

[0090] In ausgewählten Ausführungsformen wird dann in einem getrennten Behälter eine Öl-in-Wasser-Emulsion hergestellt. Das verwendete Öl ist bevorzugt ein Fluorkohlenstoff (z. B. Perfluorocetyl bromid oder Perfluorodecalin), der unter Verwendung eines oberflächenaktiven Mittels, wie eines langkettigen, gesättigten Phospholipids, emulgiert wird. 1 g Phospholipid kann zum Beispiel unter Verwendung eines geeigneten mechanischen Mischers mit hoher Scherkraft (z. B. Mischer Modell T-25 von Ultra-Turrax) mit 8000 UpM 2 bis 5 Minuten in 150 g heißem, destilliertem Wasser (z. B. 60°C) homogenisiert werden. Typischerweise werden 5 bis 25 g des Fluorkohlenstoffes tropfenweise zu der Lösung des dispergierten oberflächenaktiven Mittels gegeben, während gemischt wird. Die so erhaltene Emulsion von Perfluorkohlenstoff in Wasser wird dann unter Verwendung eines Hochdruckhomogenisators verarbeitet, um die Teilchengröße zu verringern. Typischerweise wird die Emulsion bei 82,74 bis 124,11 MPa (12000 bis 18000 psi) in 5 getrennten Durchgängen verarbeitet und bei 50 bis 80°C gehalten.

[0091] Die Lösung des Wirkstoffes oder biologischen Wirkstoffes und die Perfluorkohlenstoffemulsion werden dann kombiniert und in den Sprühtrockner gefüllt. Typischerweise sind die zwei Zubereitungen mischbar, da die Emulsion bevorzugt eine wässrige, kontinuierliche Phase umfasst. Während der biologische Wirkstoff für die Zwecke der vorliegenden Diskussion getrennt löslich gemacht wird, ist es erkennbar, dass in anderen Ausführungsformen der Wirkstoff oder biologische Wirkstoff direkt in der Emulsion löslich gemacht (oder dispergiert) werden kann. In derartigen Fällen wird die Emulsion des Wirkstoffes oder biologischen Wirkstoffes ohne Kombination mit einer getrennten Arzneistoffzubereitung einfach sprühgetrocknet.

[0092] Auf jeden Fall können die Betriebsbedingungen, wie die Eingangs- und Ausgangstemperatur, die Beschickungsgeschwindigkeit, der Zerstäubungsdruck, die Strömungsgeschwindigkeit der Trocknungsluft und die Düsenkonfiguration gemäß den Richtlinien des Herstellers eingestellt werden, um die erforderliche Teilchengröße und Herstellungsausbeute der so erhaltenen trockenen Mikrostrukturen zu erzeugen. Beispielhafte Einstellungen sind wie folgt: eine Eingangstemperatur der Luft zwischen 60°C und 170°C; eine Ausgangstemperatur der Luft zwischen 40°C und 120°C; eine Beschickungsgeschwindigkeit zwischen 3 ml und etwa 15 ml pro Minute; ein Ansaugluftstrom von 300 l/min und eine Luftstromgeschwindigkeit bei der Zerstäubung zwischen 25 und 50 l/min. Die Wahl der geeigneten Einrichtung und der Verarbeitungsbedingungen liegt angesichts der vorliegenden Lehre allgemein innerhalb des Gebiets eines Fachmanns und kann ohne übermäßiges

Experimentieren erfolgen. Auf jeden Fall stellt die Verwendung dieser Verfahren und im Wesentlichen entsprechender Verfahren die Bildung von hohlen, porösen, aerodynamisch leichten Mikrokügelchen mit Teilchendurchmessern bereit, die zur Aerosolabscheidung von Mikrostrukturen, die sowohl hohl als auch porös sind und fast ein wabenförmiges oder schaumartiges Aussehen aufweisen, in die Lunge geeignet sind. In besonders bevorzugten Ausführungsformen umfassen die perforierten Mikrostrukturen sprühgetrocknete, hohle, poröse Mikrokügelchen.

[0093] Perforierte Mikrostrukturen, die in der vorliegenden Erfindung verwendbar sind, können neben Sprühtrocknen durch Lyophilisierung hergestellt werden. Für Fachleute ist es selbstverständlich, dass die Lyophilisierung ein Gefriertrocknungsverfahren ist, in dem Wasser aus der Zusammensetzung, nachdem sie gefroren ist, sublimiert wird. Der mit dem Lyophilisierungsverfahren verbundene besondere Vorteil ist, dass biologische Substanzen und Arzneimittel, die in wässriger Lösung verhältnismäßig instabil sind, ohne erhöhte Temperaturen getrocknet (wodurch die nachteiligen thermischen Wirkungen beseitigt werden) und dann in einem trockenen Zustand gelagert werden können, wobei geringe Stabilitätsprobleme auftreten.

[0094] Was die vorliegende Erfindung anbelangt, sind derartige Verfahren mit dem Einbringen von Peptiden, Proteinen, genetischem Material und anderen natürlichen und synthetischen Makromolekülen in Teilchen oder perforierte Mikrostrukturen, ohne die physiologische Wirksamkeit zu beeinträchtigen, besonders kompatibel. Verfahren zum Bereitstellen von lyophilisierten Teilchen sind Fachleuten bekannt und erfordern offensichtlich kein übermäßiges Experimentieren, um gemäß den vorliegenden Lehre mit der Dispersion kompatible Mikrostrukturen bereitzustellen. Der lyophilisierte Kuchen, der eine feine, schaumartige Struktur enthält, kann unter Verwendung von Verfahren, die in dem Fachgebiet bekannt sind, mikronisiert werden, um Teilchen mit einer Größe von 3 bis 10 μm bereitzustellen. Folglich stehen Lyophilisierungsverfahren in Übereinstimmung mit der vorliegenden Lehre, soweit sie verwendet werden können, um Mikrostrukturen mit der gewünschten Porosität und Größe bereitzustellen, und es ist ausdrücklich beabsichtigt, dass sie innerhalb des Umfangs der vorliegenden Erfindung liegen.

[0095] Neben den vorstehend erwähnten Verfahren können die perforierten Mikrostrukturen oder Teilchen der vorliegenden Erfindung auch unter Verwendung eines Verfahrens hergestellt werden, bei dem eine Beschickungslösung (entweder eine Emulsion oder wässrig), die wandbildende Mittel enthält, unter reduziertem Druck schnell zu einem Reservoir an erhitztem Öl (z. B. Perflubron oder andere hochsiedende FCs) gegeben wird. Das Wasser und die flüchtigen Lösungsmittel der Beschickungslösung sieden schnell und werden verdampft. Dieses Verfahren stellt eine perforierte Struktur aus den wandbildenden Mitteln, ähnlich Puffreis oder Popcorn, bereit. Die wandbildenden Mittel sind bevorzugt in dem erhitzten Öl unlöslich. Die so erhaltenen Teilchen können dann unter Verwendung eines Filtrierverfahrens von dem erhitzten Öl abgetrennt und nachfolgend unter Vakuum getrocknet werden.

[0096] Ferner können die perforierten Mikrostrukturen der vorliegenden Erfindung auch unter Verwendung eines Verfahrens mit doppelter Emulsion hergestellt werden. In dem Verfahren mit doppelter Emulsion wird das Medikament durch Beschickung oder Homogenisierung zuerst in einem Polymer, das in einem organischen Lösungsmittel (z. B. Methylenchlorid) gelöst wurde, dispergiert. Diese primäre Emulsion wird dann durch Bildung einer Mehrfachemulsion in einer kontinuierlichen, wässrigen Phase, die einen Emulgator, wie Polyvinylalkohol enthält, stabilisiert. Verdampfen oder Extraktion unter Verwendung von herkömmlichen Verfahren und Einrichtungen entfernt dann das organische Lösungsmittel. Die so erhaltenen Mikroteilchen werden gewaschen, filtriert und getrocknet, bevor sie mit einem geeigneten Suspensionsmedium gemäß der vorliegenden Erfindung kombiniert werden.

[0097] Welches Herstellungsverfahren auch immer schließlich zur Herstellung der perforierten Mikrostrukturen ausgewählt wird, die so erhaltenen Pulver weisen mehrere vorteilhafte Eigenschaften auf, die sie mit der Verwendung in Vorrichtungen für Inhalationstherapien besonders kompatibel machen. Im besonderen machen die physikalischen Eigenschaften der perforierten Mikrostrukturen sie zur Verwendung in Trockenpulverinhalatoren und bei der Herstellung von stabilisierten Dispersionen, die in Verbindung mit Inhalatoren mit festgelegter Dosierung, Verneblern und der Instillation von flüssigen Dosen verwendet werden können, äußerst wirksam. Die perforierten Mikrostrukturen als solche erlauben die wirksame Verabreichung von biologischen Wirkstoffen über die Lunge.

[0098] Um die Dispergierbarkeit und die Dispersionsstabilität zu maximieren und die Verteilung nach der Verabreichung zu optimieren, beträgt die durchschnittliche geometrische Teilchengröße der perforierten Mikrostrukturen bevorzugt etwa 0,5-50 μm und stärker bevorzugt 1-30 μm . Es ist selbstverständlich, dass große Teilchen (d. h. größer als 50 μm) bei Anwendungen, bei denen ein Ventil oder eine kleine Öffnung verwendet wird, nicht bevorzugt sein können, da große Teilchen für eine Aggregation oder Abscheidung aus einer Suspension anfällig sind, was die Vorrichtung möglicherweise verstopfen könnte. In besonders bevorzugten Ausführungsformen beträgt die durchschnittliche geometrische Teilchengröße (oder der Durchmesser) der perforierten Mikrostrukturen weniger als 20 μm oder weniger als 10 μm . Stärker bevorzugt beträgt der durchschnittliche geometrische Durchmesser weniger als etwa 7 μm oder 5 μm und sogar stärker bevorzugt weniger als etwa 2,5 μm . Andere bevorzugte Ausführungsformen umfassen Zubereitungen, in denen der durchschnittliche geome-

trische Durchmesser der perforierten Mikrostrukturen zwischen etwa 1 µm und 5 µm beträgt. In besonders bevorzugten Ausführungsformen umfassen die perforierten Mikrostrukturen ein Pulver aus trockenen, hohlen, porösen, mikrokugelförmigen Hüllen mit einem Durchmesser von ungefähr 1 bis 10 µm oder 1 bis 5 µm und mit Hüllendicken von ungefähr 0,1 µm bis ungefähr 0,5 µm. Ein besonderer Vorteil der vorliegenden Erfindung ist, dass die Teilchenkonzentration der Dispersionen und die Strukturmatrixkomponenten so eingestellt werden können, dass die Verabreichungseigenschaften der ausgewählten Teilchengröße optimiert werden.

[0099] Wie in der ganzen vorliegenden Beschreibung angedeutet, kann die Porosität der Mikrostrukturen bei der Einstellung der Dispergierbarkeit (z. B. in DPIs) oder Dispersionsstabilität (z. B. für MDIs oder Vernebler) eine wesentliche Rolle spielen. In dieser Hinsicht kann die durchschnittliche Porosität der perforierten Mikrostrukturen durch Elektronenmikroskopie gekoppelt mit modernen Abbildungsverfahren bestimmt werden. Insbesondere können elektronenmikroskopische Aufnahmen von repräsentativen Proben der perforierten Mikrostrukturen erhalten und digital analysiert werden, um die Porosität der Zubereitung quantitativ zu bestimmen. Ein derartiges Verfahren ist in dem Fachgebiet allgemein bekannt und kann ohne übermäßiges Experimentieren übernommen werden.

[0100] Für die Zwecke der vorliegenden Erfindung kann die durchschnittliche Porosität (d. h. der Prozentgehalt der Teilchenoberfläche, die zum Inneren und/oder einem zentralen Hohlraum offen ist) der perforierten Mikrostrukturen im Bereich von ungefähr 0,5% bis ungefähr 80% liegen. In stärker bevorzugten Ausführungsformen liegt die durchschnittliche Porosität im Bereich von ungefähr 2% bis ungefähr 40%. Bezogen auf ausgewählte Herstellungsparameter kann die durchschnittliche Porosität mehr als ungefähr 2%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25% oder 30% der Mikrostrukturoberfläche betragen. In anderen Ausführungsformen kann die durchschnittliche Porosität der Mikrostrukturen mehr als etwa 40%, 50%, 60%, 70% oder sogar 80% betragen. Was die Poren selbst anbetrifft, liegt ihre Größe typischerweise im Bereich von etwa 5 nm bis etwa 400 nm mit durchschnittlichen Porengrößen bevorzugt im Bereich von etwa 20 nm bis etwa 200 nm. In besonders bevorzugten Ausführungsformen liegt die durchschnittliche Porengröße im Bereich von etwa 50 nm bis etwa 100 nm. Wie aus Fig. 1A1 bis 1F2 ersichtlich ist und nachstehend detaillierter diskutiert wird, ist ein wesentlicher Vorteil der vorliegenden Erfindung, dass durch sorgfältige Wahl der eingebrachten Komponenten und Herstellungsparameter die Porengröße und Porosität genau reguliert werden können.

[0101] In dieser Hinsicht spielt die Teilchenmorphologie und/oder hohle Konstruktion der perforierten Mikrostrukturen auch eine wichtige Rolle bei der Dispergierbarkeit oder Kohäsionsfähigkeit der hier offenbarten Trockenpulverformulierungen. Das heißt, es wurde überraschenderweise festgestellt, dass der inhärent kohäsive Charakter von feinen Pulvern durch Verringerung der Van-der-Waals-Kräfte, der elektrostatischen Anziehungskräfte und der Brückenbildungskräfte durch Flüssigkeiten, die typischerweise zwischen trockenen Teilchen bestehen, überwunden werden kann. Insbesondere kann in Übereinstimmung mit der vorliegenden Lehre durch Entwicklung der Teilchenmorphologie und -dichte sowie Regulierung der Feuchtigkeit und Ladung eine verbesserte Pulverdispergierbarkeit bereitgestellt werden. Zu diesem Zweck umfassen die perforierten Mikrostrukturen der vorliegenden Erfindung Poren, Hohlräume, Vertiefungen, Defekte oder andere Zwischenräume, welche den Oberflächenkontakt zwischen den Teilchen verringern, wodurch die Kräfte zwischen den Teilchen minimiert werden. Ferner kann die Verwendung von oberflächenaktiven Mitteln, wie Phospholipiden, und fluorierten Treibmitteln gemäß der vorliegenden Lehre zu Verbesserungen der Rieseigenschaften der Pulver beitragen, indem die Ladung und Stärke der elektrostatischen Kräfte sowie der Feuchtigkeitsgehalt abgeschwächt werden.

[0102] Die meisten feinen Pulver (z. B. < 5 µm) zeigen eine schlechte Dispergierbarkeit, die problematisch sein kann, wenn versucht wird, die Pulver zu verabreichen, in Aerosolform zu bringen und/oder zu verpacken. In dieser Hinsicht können die Hauptkräfte, welche die Teilchenwechselwirkungen regulieren, typischerweise in Kräfte mit langer und kurzer Reichweite eingeteilt werden. Kräfte mit langer Reichweite schließen Gravitationsanziehungskräfte und Elektrostatik ein, wobei die Wechselwirkung mit dem Quadrat des Trennabstandes oder Teilchendurchmessers variiert. Wichtige Kräfte mit kurzer Reichweite für Trockenpulver schließen Van-der-Waals-Wechselwirkungen, Wasserstoffbrückenbindungen und Flüssigkeitsbrücken ein. Die letzteren zwei Kräfte mit kurzer Reichweite unterscheiden sich von den anderen insofern, als sie vorkommen, wenn bereits ein Kontakt zwischen den Teilchen besteht. Ein Hauptvorteil der vorliegenden Erfindung ist, dass diese Anziehungskräfte durch die Verwendung der hier beschriebenen perforierten Mikrostrukturen wesentlich abgeschwächt oder verringert werden können.

[0103] Bei dem Versuch, diese Anziehungskräfte zu überwinden, umfassen typische Trockenpulverformulierungen für DPIs des Standes der Technik mikronisierte Arzneistoffteilchen, die auf großen Trägerteilchen (z. B. 30 bis 90 µm), wie Lactose oder agglomerierten Einheiten von reinen Arzneistoffteilchen oder einer Agglomeration von feinen Lactoseteilchen mit dem reinen Arzneistoff, abgeschieden werden, da sie leichter als reine Arzneistoffteilchen verwirbelt werden. Ferner beträgt die Masse des Arzneistoffes, die pro Betätigung erforderlich ist, typischerweise weniger als 100 µg und ist somit zur Abmessung unannehmbar klein. Daher wirken die größeren Lactoseteilchen in Formulierungen des Standes der Technik sowohl als Trägerteilchen zum Überführen in Aerosolform als auch als Füllstoff zur Abmessung. Die Verwendung von großen Teilchen in diesen For-

mulierungen wird angewendet, da sich die Pulverdispergierbarkeit und die Leistung der Überführung in Aerosolform mit zunehmender Teilchengröße als Folge von verminderten Kräften zwischen den Teilchen verbessern (French, D. L., Edwards, D. A. und Niven, R. W., J. Aerosol Sci. 27, 769-783, 1996).

[0104] Das heißt, Formulierungen des Standes der Technik verwenden oft große Teilchen oder Träger, um die grundsätzlichen Kräfte, welche die Dispergierbarkeit regulieren, wie Van-der-Waals-Kräfte, Brückenbildung in Flüssigkeiten und elektrostatische Anziehungskräfte, die zwischen den Teilchen bestehen, zu überwinden.

[0105] Für Fachleute ist es erkennbar, dass die Van-der-Waals-(VDW)-Anziehungskraft mit einer kurzen Reichweite auftritt und mindestens teilweise von dem Oberflächenkontakt zwischen den wechselwirkenden Teilchen abhängt. Wenn zwei trockene Teilchen sich nähern, nehmen die VDW-Kräfte mit einer Zunahme der Kontaktfläche zu. Für zwei trockene Teilchen kann die Größe der VDW-Wechselwirkungskraft F_{vdw}^0 unter Verwendung der folgenden Gleichung berechnet werden:

$$F_{vdw}^0 = \frac{\hbar\omega}{8\pi d_0^2} \left[\frac{r_1 r_2}{r_1 + r_2} \right]$$

wobei h das Plancksche Wirkungsquantum ist, ω die Winkelfrequenz ist, d_0 der Abstand ist, bei dem die Haftkraft maximal ist, und r_1 und r_2 die Radien der zwei wechselwirkenden Teilchen sind. Folglich ist es selbstverständlich, dass ein Weg, die Größe und Stärke der VDW-Kraft für Trockenpulver zu minimieren, die Verkleinerung der Kontaktfläche zwischen den Teilchen ist. Es ist wichtig, anzumerken, dass die Größe d_0 diese Kontaktfläche widerspiegelt. Eine minimale Kontaktfläche zwischen zwei gegenüberliegenden Körpern kommt vor, wenn die Teilchen perfekte Kugeln sind. Ferner wird die Kontaktfläche weiter minimiert, wenn die Teilchen hochporös sind. Folglich verringern die perforierten Mikrostrukturen der vorliegenden Erfindung den Kontakt zwischen den Teilchen und die entsprechenden VDW-Anziehungskräfte. Es ist wichtig anzumerken, dass diese Verringerung der VDW-Kräfte größtenteils vielmehr eine Folge der einzigartigen Teilchenmorphologie der Pulver der vorliegenden Erfindung als der Zunahme des geometrischen Teilchendurchmessers ist. In dieser Hinsicht ist es erkennbar, dass besonders bevorzugte Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung Pulver mit mittleren oder kleinen Teilchen (z. B. durchschnittlicher geometrischer Durchmesser $< 10 \mu\text{m}$), die verhältnismäßig niedrige VDW-Anziehungskräfte zeigen, bereitstellen. Umgekehrt üben massive, nichtkugelförmige Teilchen, wie herkömmliche mikronisierte Arzneistoffe derselben Größe, größere Kräfte zwischen den Teilchen aus und zeigen daher eine schlechte Pulverdispergierbarkeit.

[0106] Ferner tritt, wie vorstehend gezeigt, die elektrostatische Kraft, welche die Pulver beeinflusst, auf, wenn eines oder beide Teilchen elektrisch geladen sind. Dieses Phänomen führt, abhängig von der Gleichartigkeit oder Ungleichartigkeit der Ladung, entweder zu einer Anziehung oder zu einer Abstoßung zwischen den Teilchen. Im einfachsten Fall können die elektrischen Ladungen unter Verwendung des Coulombschen Gesetzes beschrieben werden. Ein Weg zur Modulation oder Verringerung der elektrostatischen Kräfte zwischen den Teilchen besteht darin, dass eines oder beide Teilchen nicht-leitende Oberflächen aufweisen. Somit wird, wenn die Pulver aus perforierten Mikrostrukturen Exzipienten, oberflächenaktive Mittel oder Wirkstoffe umfassen, die verhältnismäßig nicht-leitend sind, eine beliebige in dem Teilchen erzeugte Ladung ungleichmäßig über die Oberfläche verteilt. Folglich ist die Halbwertszeit der Ladung der Pulver, die nicht-leitende Komponenten umfassen, verhältnismäßig kurz, da die Retention erhöhter Ladungen durch den spezifischen Widerstand des Materials vorgeschrieben ist. Widerstandsbehaftete oder nicht-leitende Komponenten sind Materialien, die weder als effizienter Elektronendonator noch als -akzeptor fungieren.

[0107] Derjaguin et al. (Muller, V. M., Yushchenko, V. S. und Derjaguin, B. V., J. Colloid Interface Sci. 1980, 77, 115–119) stellen eine Liste bereit, die Molekülgruppen hinsichtlich ihrer Fähigkeit, ein Elektron aufzunehmen oder abzugeben, einordnet. In dieser Hinsicht können beispielhafte Gruppen wie folgt eingeordnet werden:

Donor: $-\text{NH}_2 > -\text{OH} > -\text{OR} > -\text{COOR} > -\text{CH}_3 > -\text{C}_6\text{H}_5 > -\text{Halogen} > -\text{COOH} > -\text{CO} > -\text{CN}$ Akzeptor:

[0108] Die vorliegende Erfindung erlaubt die Verringerung von elektrostatischen Wirkungen in den offenbaren Pulvern durch die Verwendung von verhältnismäßig nicht-leitenden Materialien. Unter Verwendung der vorstehenden Einordnungen schließen bevorzugte nicht-leitende Materialien halogenierte und/oder hydrierte Komponenten ein. Materialien, wie Phospholipide und fluorierte Treibmittel (die bis zu einem gewissen Grad in den sprühgetrockneten Pulvern zurückgehalten werden können), sind bevorzugt, da sie gegenüber einer Teilchenaufladung einen Widerstand bereitstellen können. Es ist selbstverständlich, dass die Retention von verbliebenem Treibmittel (z. B. Fluorchemikalien) in den Teilchen, sogar in verhältnismäßig geringen Mengen, dabei helfen kann, die Aufladung der perforierten Mikrostrukturen, wie sie typischerweise während des Sprühtrocknens und der Abscheidung in einem Zyklon entsteht, zu minimieren. Bezogen auf allgemeine elek-

trostatische Prinzipien und die vorliegende Lehre, kann ein Fachmann ohne übermäßiges Experimentieren zusätzliche Materialien identifizieren, die zur Verringerung der elektrostatischen Kräfte der offenbarten Pulver dienen. Ferner können die elektrostatischen Kräfte, falls notwendig, auch unter Verwendung von Elektrisierungs- und Aufladungsverfahren beeinflusst und minimiert werden.

[0109] Zusätzlich zu den überraschenden Vorteilen, die vorstehend beschrieben wurden, erlaubt die vorliegende Erfindung ferner die Abschwächung oder Verringerung von Wasserstoffbrückenbindungen und Brückenbindungen in Flüssigkeiten. Wie Fachleuten bekannt ist, können sich sowohl Wasserstoffbrückenbindungen als auch Brückenbildung durch Flüssigkeiten aus der Feuchtigkeit ergeben, die durch das Pulver absorbiert wird. Im Allgemeinen erzeugen höhere Feuchtigkeiten bei hydrophilen Oberflächen höhere Kräfte zwischen den Teilchen. Dies ist ein wesentliches Problem in Arzneimittelformulierungen für Inhalationstherapien des Standes der Technik, die dazu neigen, verhältnismäßig hydrophile Verbindungen, wie Lactose, zu verwenden. Gemäß der vorliegenden Lehre können jedoch die Adhäsionskräfte aufgrund von adsorbiertem Wasser moduliert oder verringert werden, indem die Hydrophobie der Kontaktflächen erhöht wird. Für einen Fachmann ist es erkennbar, dass eine Erhöhung der Teilchenhydrophobie durch die Wahl des Exzipienten und/oder die Verwendung eines Beschichtungsverfahrens durch Sprühtrocknung nach der Herstellung, wie es unter Verwendung eines Fließbettes angewendet wird, erzielt werden kann. Somit schließen bevorzugte Exzipienten hydrophobe oberflächenaktive Mittel, wie Phospholipide, Fettsäureseifen und Cholesterin, ein. Angesichts der vorliegenden Lehre wird festgestellt, dass ein Fachmann ohne übermäßiges Experimentieren Materialien identifizieren kann, die ähnliche wünschenswerte Eigenschaften zeigen.

[0110] Gemäß der vorliegenden Erfindung können Verfahren, wie der Gleitwinkel oder Scherindex, verwendet werden, um die Rieseigenschaften der Trockenpulver zu bewerten. Der Gleitwinkel ist als der Winkel definiert, der sich bildet, wenn ein Pulverkegel auf eine flache Oberfläche geschüttet wird. Pulver mit einem Gleitwinkel im Bereich von 45° bis 20° sind bevorzugt und zeigen eine geeignete Rieselfähigkeit des Pulvers. Insbesondere zeigen Pulver, die einen Gleitwinkel zwischen 33° und 20° besitzen, verhältnismäßig niedrige Scherkräfte und sind besonders in Arzneimittelzubereitungen zur Verwendung bei Inhalationstherapien (z. B. DPIs) verwendbar. Der Scherindex wird als zuverlässiger und leicht zu bestimmen angesehen, obwohl seine Messung zeitaufwändiger als die des Gleitwinkels ist. Für Fachleute ist es selbstverständlich, dass das von Amidon und Houghton umrissene experimentelle Verfahren (G. E. Amidon und M. E. Houghton, Pharm. Manuf., 2, 20, 1985) verwendet werden kann, um für die Zwecke der vorliegenden Erfindung den Scherindex abzuschätzen. Wie in S. Kocova und N. Pilpel, J. Pharm. Pharmacol. 8, 33–55, 1973, beschrieben, wird der Scherindex aus Pulverparametern, wie der Fließspannung, dem effektiven Winkel der inneren Reibung, der Zugfestigkeit und der spezifischen Kohäsion, abgeschätzt. In der vorliegenden Erfindung sind Pulver mit einem Scherindex von weniger als etwa 0,98 wünschenswert. Stärker bevorzugt weisen Pulver, die in den offenbarten Zusammensetzungen, Verfahren und Systemen verwendet wurden, Scherindizes von weniger als etwa 1,1 auf. In besonders bevorzugten Ausführungsformen beträgt der Scherindex weniger als etwa 1,3 oder sogar weniger als etwa 1,5. Natürlich können Pulver mit verschiedenen Scherindizes verwendet werden, mit der Maßgabe, dass das Ergebnis die wirksame Ablagerung des Wirkstoffes oder biologischen Wirkstoffes an der Stelle von Interesse ist.

[0111] Es ist auch erkennbar, dass von den Rieseigenschaften der Pulver gezeigt wurde, dass sie mit den Messungen der Schüttdichte gut korrelieren. In dieser Hinsicht war die herkömmliche Meinung des Standes der Technik (C. F. Harwood, J. Pharm. Sci., 60, 161–163, 1971), dass eine Erhöhung der Schüttdichte mit verbesserten Rieseigenschaften korreliert, wie es durch den Scherindex des Materials vorausgesagt wurde. Umgekehrt wurde überraschenderweise festgestellt, dass hinsichtlich der perforierten Mikrostrukturen der vorliegenden Erfindung bessere Rieseigenschaften von Pulvern mit verhältnismäßig niedrigen Schüttdichten gezeigt wurden. Das heißt, die hohlen, porösen Pulver der vorliegenden Erfindung zeigten im Gegensatz zu Pulvern, die im Wesentlichen ohne Poren waren, bessere Rieseigenschaften. In diesem Zusammenhang wurde festgestellt, dass es möglich ist, Pulver mit Schüttdichten von weniger als $0,5 \text{ g/cm}^3$ bereitzustellen, die besonders günstige Rieseigenschaften zeigen. Noch überraschender wurde festgestellt, dass es möglich ist, Pulver aus perforierten Mikrostrukturen mit Schüttdichten von weniger als $0,3 \text{ g/cm}^3$ oder sogar weniger als etwa $0,1 \text{ g/cm}^3$ bereitzustellen, die ausgezeichnete Rieseigenschaften zeigen. Die Fähigkeit, Pulver mit niedriger Schüttdichte, die eine bessere Rieselfähigkeit aufweisen, herzustellen, betont weiter die neue und unerwartete Art der vorliegenden Erfindung.

[0112] Ferner ist es erkennbar, dass die verringerten Anziehungskräfte (z. B. Van-der-Waals-Kräfte, elektrostatische Kräfte, Wasserstoffbrückenbindungen und Brückenbindungen durch Flüssigkeiten etc.) und die ausgezeichnete Rieselfähigkeit, die durch die Pulver aus perforierten Mikrostrukturen bereitgestellt werden, sie in Zubereitungen für Inhalationstherapien (z. B. in Inhalationsvorrichtungen, wie DPIs, MDIs oder Verneblern) besonders nützlich machen. Die perforierte oder poröse und/oder hohle Konstruktion der Mikrostrukturen spielt zusammen mit der besseren Rieselfähigkeit auch eine wichtige Rolle bei den so erhaltenen Aerosoleigenschaften des Pulvers, wenn es freigesetzt wird. Dieses Phänomen bestätigt sich bei perforierten Mikrostrukturen, die als eine Suspension in Aerosolform vernebelt werden, wie im Fall eines MDI oder eines Verneblers

oder einer Verabreichung von perforierten Mikrostrukturen in Trockenform wie im Fall eines DPI. In dieser Hinsicht ermöglichen es die perforierte Struktur und die verhältnismäßig große Oberfläche den dispergierten Mikroteilchen, in dem Gasstrom während der Inhalation über längere Entfernungen leichter als nicht-perforierte Teilchen vergleichbarer Größe mitgeführt zu werden.

[0113] Insbesondere wegen ihrer hohen Porosität ist die Dichte der Teilchen kleiner als $0,5 \text{ g/cm}^3$, häufiger in der Größenordnung von $0,1 \text{ g/cm}^3$ und so niedrig wie $0,01 \text{ g/cm}^3$. Im Gegensatz zu der geometrischen Teilchengröße hängt die aerodynamische Teilchengröße, d_{aer} , der perforierten Mikrostruktur im Wesentlichen von der Teilchendichte ρ ab: $d_{\text{aer}} = d_{\text{geo}} \rho$, wobei d_{geo} der geometrische Durchmesser ist. Für eine Teilchendichte von $0,1 \text{ g/cm}^3$ ist d_{aer} ungefähr dreimal kleiner als d_{geo} , was zu einer erhöhten Teilchenablagerung in den peripheren Bereichen der Lunge und einer entsprechend geringeren Ablagerung im Rachen führt. In dieser Hinsicht beträgt der durchschnittliche aerodynamische Durchmesser der perforierten Mikrostrukturen weniger als etwa $5 \mu\text{m}$, stärker bevorzugt weniger als etwa $3 \mu\text{m}$ und in besonders bevorzugten Ausführungsformen weniger als etwa $2 \mu\text{m}$. Derartige Teilchenverteilungen erhöhen die Ablagerung des biologischen Wirkstoffes in der tieferen Lunge, sei es, dass er unter Verwendung eines DPI, MDI oder eines Verneblers verabreicht wird. Ferner bringt ein größerer geometrischer Durchmesser als aerodynamischer Durchmesser die Teilchen näher an die Wand der Alveole, was somit die Ablagerung von Teilchen mit einem kleinen aerodynamischer Durchmesser erhöht.

[0114] Wie nachfolgend in den Beispielen gezeigt wird, ist die Teilchengrößenverteilung der Aerosolformulierungen der vorliegenden Erfindung durch herkömmliche Verfahren, wie zum Beispiel Kaskadenimpaktoren, oder durch Flugzeit-Analyseverfahren messbar. Ferner erfolgte die Bestimmung der aus den Inhalationsvorrichtungen ausgestoßenen Dosis gemäß dem von der U. S.-Pharmakopöe vorgeschlagenen Verfahren (Pharmacopeial Previews, 22 (1996) 3065). Diese und verwandte Verfahren ermöglichen die Berechnung des "Anteils an feinen Teilchen" des Aerosols, welcher den Teilchen entspricht, die wahrscheinlich wirksam in der Lunge abgelagert werden. Der hier verwendete Ausdruck "Anteil an feinen Teilchen" bezieht sich auf den Prozentgehalt der Gesamtmenge des wirksamen Medikaments, der pro Betätigung aus dem Mundstück eines DPI, MDI oder Verneblers auf die Platten **2-7** eines Kaskadenimpaktors von Andersen mit 8 Stufen abgegeben wird. Bezogen auf derartige Messungen weisen die Formulierungen der vorliegenden Erfindung bevorzugt einen Anteil an feinen Teilchen von ungefähr 20% oder mehr, bezogen auf das Gewicht der perforierten Mikrostrukturen (Gew./Gew.), auf, stärker bevorzugt zeigen sie einen Anteil an feinen Teilchen von etwa 25% bis 80% Gew./Gew. und sogar stärker bevorzugt von etwa 30 bis 70% Gew./Gew.. In ausgewählten Ausführungsformen umfasst die vorliegende Erfindung bevorzugt einen Anteil an feinen Teilchen von mehr als etwa 30%, 40%, 50%, 60%, 70% oder 80%, bezogen auf das Gewicht.

[0115] Ferner wurde auch festgestellt, dass die Formulierungen der vorliegenden Erfindung, verglichen mit Zubereitungen des Standes der Technik, am Einlasskanal und auf den Platten 0 und 1 des Impaktors verhältnismäßig geringe Ablagerungsraten zeigen. Eine Ablagerung auf diesen Komponenten ist mit einer Ablagerung im Rachen von Menschen verbunden. Insbesondere weisen die meisten im Handel erhältlichen MDIs und DPIs simulierte Ablagerungen im Rachen von ungefähr 40–70% (Gew./Gew.) der Gesamtdosis auf, während die Formulierungen der vorliegenden Erfindung typischerweise weniger als etwa 20% Gew./Gew. ablagern. Folglich weisen bevorzugte Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung simulierte Ablagerungen im Rachen von weniger als etwa 40%, 35%, 30%, 25%, 20%, 15% oder sogar 10% Gew./Gew. auf. Für Fachleute ist es erkennbar, dass eine wesentliche Verringerung der Ablagerung im Rachen, die durch die vorliegende Erfindung bereitgestellt wird, zu einer entsprechenden Verringerung von damit verbundenen lokalen Nebenwirkungen, wie Rachenreizung und Candidiasis, führt.

[0116] Was das vorteilhafte Ablagerungsprofil anbelangt, das durch die vorliegende Erfindung bereitgestellt wird, ist es allgemein bekannt, dass MDI-Treibmittel typischerweise suspendierte Teilchen mit einer hohen Geschwindigkeit aus der Vorrichtung gegen die Rückseite des Rachens drängen. Da Formulierungen des Standes der Technik typischerweise einen wesentlichen Prozentgehalt an großen Teilchen und/oder Aggregaten enthalten, können bis zu zwei Drittel oder mehr der ausgestoßenen Dosis auf den Rachen auftreffen. Ferner wird das unerwünschte Verabreichungsprofil von herkömmlichen Pulverzubereitungen auch unter den Bedingungen einer niedrigen Teilchengeschwindigkeit gezeigt, wie sie bei DPI-Vorrichtungen vorkommt. Im Allgemeinen ist dieses Problem inhärent; wenn massive, dichte Teilchen, welche für eine Aggregation anfällig sind, in Aerosolform gebracht werden. Dennoch führen die neuen und unerwarteten Eigenschaften der stabilisierten Dispersionen der vorliegenden Erfindung, wie vorstehend diskutiert, nach der Verabreichung aus einer Inhalationsvorrichtung, wie einem DPI, MDI, Zerstäuber oder Vernebler, zu einer überraschend geringen Ablagerung im Rachen.

[0117] Ohne an irgendeine spezielle Theorie gebunden sein zu wollen, scheint es, dass sich die verringerte Ablagerung im Rachen, die durch die vorliegende Erfindung bereitgestellt wird, aus der Abnahme der Teilchenaggregation und aus der hohlen und/oder porösen Morphologie der eingebrachten Mikrostrukturen ergibt. Das heißt, die hohle und poröse Art der dispergierten Mikrostrukturen verlangsamt die Geschwindigkeit der Teilchen in dem Treibmittelstrom (oder Gasstrom im Fall von DPIs) ebenso wie sich ein hohler/poröser Whiffball schneller als ein Baseball verlangsamt. Somit werden die sich verhältnismäßig langsam bewegenden

Teilchen eher durch den Patienten eingeatmet, als dass sie auf der Rückseite des Rachens auftreffen und dort haften. Ferner ermöglicht die hochporöse Art der Teilchen ein schnelles Entweichen des Treibmittels innerhalb der perforierten Mikrostruktur und einen Abfall der Teilchendichte vor dem Auftreffen auf den Rachen. Folglich wird ein wesentlich höherer Prozentgehalt des verabreichten biologischen Wirkstoffes in den Atemwegen der Lunge abgelagert, wo er effizient absorbiert werden kann.

[0118] Was die Inhalationstherapien anbelangt, ist es für Fachleute erkennbar, dass die Pulver aus perforierten Mikrostrukturen der vorliegenden Erfindung besonders in DPIs verwendbar sind. Herkömmliche DPIs oder Trockenpulverinhalatoren umfassen pulverisierte Formulierungen und Vorrichtungen, mit denen eine vorher festgelegte Dosis eines Medikaments entweder allein oder in einer Mischung mit Lactoseträgerteilchen als feiner Nebel oder Aerosol eines Trockenpulvers zur Inhalation verabreicht wird. Das Medikament wird auf solche Art und Weise formuliert, dass es leicht in einzelne Teilchen in einem Größenbereich zwischen 0,5 und 20 µm dispergiert. Das Pulver wird entweder durch Einatmung oder durch irgendeine äußere Verabreichungskraft, wie Druckluft, ausgelöst. DPI-Formulierungen werden typischerweise in Einzeldosiseinheiten abgepackt oder sie verwenden Reservoirsysteme, die durch manuelle Überführung der Dosis in die Vorrichtung Mehrfachdosen abgeben können.

[0119] DPIs werden im Allgemeinen, bezogen auf das zur Verabreichung der Dosis verwendete System, in Klassen eingeteilt. In dieser Hinsicht umfassen die zwei Haupttypen von DPIs Verabreichungsvorrichtungen für eine Einheitsdosis und Verabreichungssysteme mit einem Massereservoir. Der hier verwendete Begriff "Reservoir" soll in einem weiten Sinn verwendet werden und beide Konfigurationen umfassen, wenn es nicht durch aus dem Kontext ersichtliche Einschränkungen anders vorgegeben ist. Auf jeden Fall erfordern Verabreichungssysteme für eine Einheitsdosis, dass die Dosis der Pulverformulierung der Vorrichtung als Einzeleinheit vorgelegt wird. Mit diesem System wird die Formulierung vorher in Dosierungsvertiefungen gefüllt, die in Folie verpackt oder in Blisterstreifen vorgelegt werden können, um ein Eindringen von Feuchtigkeit zu verhindern. Andere Einheitsdosisverpackungen schließen Hartgelatine kapseln ein. Die meisten Einheitsdosisbehälter, die für DPIs bestimmt sind, werden unter Verwendung eines Verfahrens mit festgelegtem Volumen gefüllt. Folglich bestehen physikalische Einschränkungen (hier die Dichte) bezüglich der minimalen Dosis, die in eine Einheitsverpackung abgemessen werden kann, welche durch die Rieselfähigkeit und Schüttdichte des Pulvers vorgegeben ist. Gegenwärtig liegt der Bereich des Trockenpulvers, der in einen Einheitsdosisbehälter gefüllt werden kann, im Bereich von 5 bis 15 mg, was einer Arzneistoffbelastung im Bereich von 25 bis 500 µg pro Dosis entspricht. Umgekehrt stellen Verabreichungssysteme mit einem Massereservoir eine genaue Menge des Pulvers, das bei der einzelnen Verabreichung abgemessen werden soll, für bis zu ungefähr 200 Dosen bereit. Wieder ähnlich wie bei den Einheitsdosisssystemen wird das Pulver unter Verwendung einer Zelle oder Kammer mit festgelegtem Volumen, in die das Pulver gefüllt wird, abgemessen. Somit ist die Dichte des Pulvers ein Hauptfaktor, der die minimale Dosis, die mit dieser Vorrichtung verabreicht werden kann, einschränkt. Gegenwärtig können DPIs vom Massereservoirtyp zwischen 200 µg und 20 mg Pulver pro Betätigung abmessen.

[0120] DPIs sind so konstruiert, dass sie derart bedient werden können, dass sie während der Betätigung die Kapsel/den Blister aufbrechen oder Massepulver laden, gefolgt von der Dispergierung aus einem Mundstück oder einem Betätigungselement aufgrund der Einatmung des Patienten. Wenn die Formulierungen des Standes der Technik aus einer DPI-Vorrichtung ausgelöst werden, werden die Lactose/Arzneistoff-Aggregate in Aerosolform gebracht, und der Patient inhaliert den Nebel des Trockenpulvers. Während des Inhalationsvorgangs treffen die Trägerteilchen auf Scherkräfte, wodurch einige der mikronisierten Arzneistoffteilchen von der Oberfläche der Lactoseteilchen abgetrennt werden. Es ist erkennbar, dass die Arzneistoffteilchen nachfolgend in die Lunge transportiert werden. Die großen Lactoseteilchen verstopfen aufgrund der Größe und der Einschränkungen durch die Trägheitskraft den Rachen und die oberen Atemwege. Die Effizienz der Verabreichung der Arzneistoffteilchen ist durch ihren Grad an Haftung auf den Trägerteilchen und ihre aerodynamische Eigenschaft vorgegeben.

[0121] Die Desaggregation kann durch Verbesserung der Formulierung, des Verfahrens und der Vorrichtungskonstruktion erhöht werden. Lactose aus feinen Teilchen (FPL) wird zum Beispiel oft mit groben Lactoseträgern gemischt, wobei die FPL energiereiche Bindungsstellen auf den Trägerteilchen besetzt. Dieses Verfahren stellt passivere Stellen für die Haftung der mikronisierten Arzneistoffteilchen bereit. Es zeigte sich, dass diese tertiäre Mischung mit dem Arzneistoff statistisch signifikante Erhöhungen des Anteils an feinen Teilchen bereitstellt. Andere Strategien schließen spezielle Verfahrensbedingungen ein, bei denen Arzneistoffteilchen mit FPL gemischt werden, um agglomerierte Einheiten herzustellen. Um die Teilchenablagerung weiter zu erhöhen, sind viele DPIs so konstruiert, dass sie eine Desaggregation bereitstellen, indem die Dosierungsform über Prallflächen oder durch gewundene Kanäle geleitet wird, welche die Rieseigenschaften stören.

[0122] Die Zugabe von FPL, die Agglomeration mit FPL und die spezielle Konstruktion der Vorrichtung stellen eine Verbesserung der Desaggregation der Formulierungen bereit, jedoch der klinisch wichtige Parameter ist die Dosis an feinen Teilchen, die der Patienten erhält. Obwohl Verbesserungen der Desaggregation bereitgestellt werden können, besteht mit den gegenwärtigen DPI-Vorrichtungen insofern noch ein erhebliches Problem, als sich mit einer erhöhten Einatmungsleistung eine Zunahme der einatembaren Dosis ergibt. Dies ist

die Folge eines erhöhten Anteils an feinen Teilchen, welcher der erhöhten Desaggregation von Teilchenagglomeraten entspricht während der Luftstrom durch den Inhalator mit einer erhöhten Einatmungsleistung zunimmt. Folglich ist die Genauigkeit der Dosierung beeinträchtigt, was zu Komplikationen führt, wenn die Vorrichtungen zur Verabreichung von hochwirksamen Arzneistoffen an empfindliche Bevölkerungsgruppen, wie Kinder, Jugendliche und ältere Personen, verwendet werden. Ferner könnte die mit herkömmlichen Zubereitungen verbundene Dosierungsungenauigkeit die Arzneimittelzulassung erschweren.

[0123] In völligem Gegensatz dazu beseitigen die perforierten Mikrostrukturen der vorliegenden Erfindung viele der Schwierigkeiten, die mit Trägerzubereitungen des Standes der Technik verbunden sind. Das heißt, eine Verbesserung der DPI-Leistung kann durch Entwicklung der Teilchen, Größe, Aerodynamik, Morphologie und Dichte sowie Regulierung der Feuchtigkeit und Ladung bereitgestellt werden. In dieser Hinsicht stellt die vorliegende Erfindung Formulierungen bereit, in denen das Medikament und die Inzipienten oder Treibmittel bevorzugt mit den perforierten Mikrostrukturen verbunden sind oder diese umfassen. Wie vorstehend dargestellt, ergeben bevorzugte Zusammensetzungen gemäß der vorliegenden Erfindung typischerweise Pulver mit Schüttdichten von weniger als $0,1 \text{ g/cm}^3$ und oft weniger als $0,05 \text{ g/cm}^3$. Es ist erkennbar, dass die Bereitstellung von Pulvern, die Schüttdichten aufweisen, die eine Größenordnung kleiner als bei herkömmlichen DPI-Formulierungen sind, viel niedrigere Dosen des ausgewählten biologischen Wirkstoffes, der in einen Einheitsdosisbehälter gefüllt werden soll oder durch DPIs auf Reservoirbasis abgemessen werden soll, ermöglicht. Die Fähigkeit, kleine Mengen wirksam abzumessen, ist für ein niedrig dosiertes Steroid, lang wirkende Bronchodilatoren und neue Protein- oder Peptidmedikamente, die für eine Verabreichung mit einem DPI vorgeschlagen wurden, von besonderer Bedeutung. Ferner vereinfacht die Fähigkeit, Teilchen ohne damit verbundene Trägerteilchen wirksam zu verabreichen, die Produktformulierung und das Einfüllen und verringert unerwünschte Nebenwirkungen.

[0124] Wie vorstehend diskutiert, zeigen die hohlen, porösen Pulver der vorliegenden Erfindung bessere Rieseigenschaften im Vergleich zu entsprechenden Pulvern, die im Wesentlichen keine Poren haben, was durch das hier beschriebene Gleitwinkel- oder Scherindexverfahren gemessen wurde. Das heißt, eine bessere Rieseelfähigkeit des Pulvers, die eine Funktion der Schüttdichte und Teilchenmorphologie zu sein scheint, wird bei den Pulvern beobachtet, die eine Schüttdichte von weniger als $0,5 \text{ g/cm}^3$ aufweisen. Die Pulver weisen bevorzugt Schüttdichten von weniger als etwa $0,3 \text{ g/cm}^3$, $0,1 \text{ g/cm}^3$ oder sogar weniger etwa $0,05 \text{ g/cm}^3$ auf. In dieser Hinsicht wird die Theorie aufgestellt, dass die perforierten Mikrostrukturen, die Poren, Hohlräume, Vertiefungen, Defekte oder andere Zwischenräume umfassen, zu den Rieseigenschaften des Pulvers beitragen, indem sie die Kontaktfläche zwischen den Teilchen verringern und die Kräfte zwischen den Teilchen minimieren. Ferner können die Verwendung von Phospholipiden in bevorzugten Ausführungsformen und die Retention von fluorierten Treibmitteln ebenfalls zu Verbesserungen der Rieseigenschaften der Pulver beitragen, indem sie die Ladung und die Stärke der elektrostatischen Kräfte sowie den Feuchtigkeitsgehalt abschwächen.

[0125] Zusätzlich zu den vorstehend erwähnten Vorteilen zeigen die offenbarten Pulver günstige aerodynamische Eigenschaften, die sie zur Verwendung in DPIs besonders wirksam machen. Insbesondere ermöglicht es die perforierte Struktur und die verhältnismäßig große Oberfläche den Mikroteilchen, während der Inhalation leichter und über längere Entfernungen in den Gasströmen mitgetragen zu werden, als verhältnismäßig nicht-perforierte Teilchen vergleichbarer Größe. Wegen ihrer hohen Porosität und niedrigen Dichte erlaubt die Verabreichung der perforierten Mikrostrukturen mit einem DPI eine erhöhte Teilchenablagerung in den peripheren Regionen der Lunge und folglich eine geringere Ablagerung im Rachen. Eine derartige Teilchenverteilung erhöht die Ablagerung des verabreichten Mittels in der tieferen Lunge, was zur systemischen Verabreichung bevorzugt ist. Ferner beseitigen die hochporösen Pulver mit niedriger Dichte der vorliegenden Erfindung in einer wesentlichen Verbesserung gegenüber DPI-Zubereitungen des Standes der Technik bevorzugt den Bedarf an Trägerteilchen. Da die großen Lactoseträgerteilchen aufgrund ihrer Größe im Rachen und den oberen Atemwegen auftreffen, minimiert die Beseitigung derartiger Teilchen die Ablagerung im Rachen und jede damit verbundene "Würge"wirkung, die mit herkömmlichen DPIs verbunden sind.

[0126] Zusammen mit ihrer Verwendung in einer Trockenpulverkonfiguration ist es erkennbar, dass die perforierten Mikrostrukturen der vorliegenden Erfindung in ein Suspensionsmedium eingebracht werden können, um stabilisierte Dispersionen bereitzustellen. Unter anderen Verwendungen erlauben die stabilisierten Dispersionen die wirksame Verabreichung von biologischen Wirkstoffen an die Atemwege der Lunge eines Patienten unter Verwendung von MDIs, Verneblern oder der Instillation von flüssigen Dosen (LDI-Verfahren).

[0127] Wie bei den DPI-Ausführungsformen kann die Verabreichung eines biologischen Wirkstoffes unter Verwendung eines MDI, Verneblers oder LDI-Verfahrens zur Behandlung von leichten, mäßigen oder starken, akuten oder chronischen Symptomen oder zur prophylaktischen Behandlung angezeigt sein. Ferner kann der biologische Wirkstoff zur Behandlung von lokalen oder systemischen Zuständen oder Erkrankungen verabreicht werden. Es ist erkennbar, dass die genaue verabreichte Dosis vom Alter und dem Zustand des Patienten, dem besonderen verwendeten Medikament und der Häufigkeit der Verabreichung abhängt und schließlich im Ermessen des behandelnden Arztes liegt. Wenn Kombinationen biologischer Wirkstoffe verwendet werden, ist die Dosis jeder Komponente der Kombination im Allgemeinen die für jede Komponente verwendete, wenn sie

allein verwendet wird.

[0128] Für Fachleute ist es erkennbar, dass die erhöhte Stabilität der offenbaren Dispersionen oder Suspensionen größtenteils durch eine Verringerung der Van-der-Waals-Anziehungskräfte zwischen den suspendierten Teilchen und durch eine Verringerung der Dichteunterschiede zwischen dem Suspensionsmedium und den Teilchen erzielt wird. Gemäß der vorliegenden Lehre kann die Erhöhung der Suspensionsstabilität durch Entwicklung von perforierten Mikrostrukturen, welche dann in einem kompatiblen Suspensionsmedium dispergiert werden,

[0129] hervorgerufen werden. Wie vorstehend diskutiert, umfassen die perforierten Mikrostrukturen Poren, Hohlräume, Vertiefungen, Defekte oder andere Zwischenräume, die es dem flüssigen Suspensionsmedium ermöglichen, die Teilchengrenze ungehindert zu durchdringen oder zu durchströmen. Besonders bevorzugte Ausführungsformen umfassen perforierte Mikrostrukturen, die sowohl hohl als auch porös sind und fast ein wabenförmiges oder schaumartiges Aussehen aufweisen. In besonders bevorzugten Ausführungsformen umfassen die perforierten Mikrostrukturen sprühgetrocknete, hohle, poröse Mikrokügelchen.

[0130] Wenn die perforierten Mikrostrukturen in das Suspensionsmedium (d. h. Treibmittel) gegeben werden, kann das Suspensionsmedium die Teilchen durchdringen, wodurch eine "Homodispersion" erzeugt wird, in der sowohl die kontinuierliche Phase als auch die dispergierte Phase nicht zu unterscheiden sind. Da die definierten oder "virtuellen" Teilchen (d. h. die das Volumen umfassen, das durch die Mikroteilchenmatrix begrenzt wird) fast ganz aus dem Medium bestehen, in dem sie suspendiert sind, werden die Kräfte, welche die Teilchenaggregation (Ausflockung) steuern, minimiert. Ferner werden die Dichteunterschiede zwischen den definierten Teilchen und der kontinuierlichen Phase minimiert, indem die Mikrostrukturen mit dem Medium gefüllt werden, wodurch das Aufrahmen oder die Sedimentation der Teilchen wirksam verlangsamt wird. Die perforierten Mikrokügelchen der vorliegenden Erfindung und die stabilisierten Suspensionen, die aus diesen Mikrokügelchen bereitgestellt wurden, sind so mit vielen Verfahren zum Überführen in Aerosolform, wie MDI und Vernebelung, besonders kompatibel. Ferner können die stabilisierten Dispersionen bei Anwendungen zur Instillation von flüssigen Dosen verwendet werden.

[0131] Typische Suspensionen des Standes der Technik (z. B. für MDIs) umfassen vorwiegend Feststoffteilchen und kleine Mengen (< 1% Gew./Gew.) eines oberflächenaktiven Mittels (z. B. Lecithin, Span-85 oder Ölsäure), um die elektrostatische Abstoßung zwischen den Teilchen oder Polymeren zu erhöhen und die Teilchenwechselwirkung sterisch zu verringern. In deutlichem Gegensatz dazu sind die Suspensionen, die auf den Pulvern der vorliegenden Erfindung beruhen, so konstruiert, dass sie die Abstoßung zwischen den Teilchen nicht erhöhen, sondern eher die Anziehungskräfte zwischen den Teilchen verringern. Die Hauptkräfte, welche die Ausflockung in nicht-wässrigen Medien steuern, sind Van-der-Waals-Anziehungskräfte. Wie vorstehend diskutiert, sind VDW-Kräfte ursprünglich quantenmechanisch und können als Anziehungskräfte zwischen fluktuierenden Dipolen (d. h. Wechselwirkungen zwischen induzierten Dipolen) angesehen werden. Dispersionskräfte weisen eine äußerst kurze Reichweite auf und ändern sich mit der sechsten Potenz des Abstandes zwischen den Atomen. Wenn zwei makroskopische Körper sich einander nähern, addieren sich die Dispersionsanziehungskräfte zwischen den Atomen. Die so erhaltene Kraft weist eine deutlich längere Reichweite auf und hängt von der Geometrie der wechselwirkenden Körper ab.

[0132] Insbesondere kann die Größenordnung des VDW-Potentials, V_A , für zwei kugelförmige Teilchen näherungsweise angegeben werden durch:

$$V_A = \frac{-A_{eff} R_1 R_2}{6H_0 (R_1 + R_2)^2}$$

wobei A_{eff} die effektive Hamaker-Konstante ist, welche für die Art der Teilchen und des Mediums berücksichtigt ist, H_0 der Abstand zwischen den Teilchen ist, und R_1 und R_2 die Radien der kugelförmigen Teilchen 1 und 2 sind. Die effektive Hamaker-Konstante ist proportional zu dem Unterschied zwischen den Polarisierbarkeiten der dispergierten Teilchen und des Suspensionsmediums:

$$A_{eff} = \left(\sqrt{A_{SM}} - \sqrt{A_{PART}} \right)^2$$

wobei A_{SM} und A_{PART} die Hamaker-Konstanten für das Suspensionsmedium beziehungsweise die Teilchen sind. Wenn sich die suspendierten Teilchen und das Dispersionsmedium in ihrer Art ähnlich werden, nähern sich die Größenordnungen von A_{SM} und A_{PART} an, und werden A_{eff} und V_A kleiner. Das heißt, durch Verringerung der Unterschiede zwischen der mit dem Suspensionsmedium verbundenen Hamaker-Konstante und der mit den dispergierten Teilchen verbundenen Hamaker-Konstante kann die effektive Hamaker-Konstante (und die entsprechenden van-der-Waals-Anziehungskräfte) verringert werden.

[0133] Ein Weg, um die Unterschiede zwischen den Hamaker-Konstanten zu minimieren, ist die Erzeugung

einer "Homodispersion", das heißt, sowohl die kontinuierliche Phase als auch die dispergierte Phase werden, wie vorstehend diskutiert, im Wesentlichen ununterscheidbar gemacht. Neben der Ausnutzung der Morphologie der Teilchen, um die effektive Hamaker-Konstante zu verringern, werden die Komponenten der Strukturmatrix (welche die perforierten Mikrostrukturen definieren) bevorzugt so ausgewählt, dass sie eine Hamaker-Konstante zeigen, die der des ausgewählten Suspensionsmediums verhältnismäßig nahe kommt. In dieser Hinsicht kann man die tatsächlichen Werte der Hamaker-Konstanten des Suspensionsmediums und der teilchenförmigen Komponenten verwenden, um die Kompatibilität der Dispersionsbestandteile zu bestimmen und um einen guten Hinweis hinsichtlich der Stabilität der Zubereitung zu liefern.

[0134] In einer anderen Ausführungsform kann man unter Verwendung von charakteristischen physikalischen Werten, die mit messbaren Hamaker-Konstanten übereinstimmen, jedoch leichter feststellbar sind, verhältnismäßig kompatible Komponenten aus perforierten Mikrostrukturen und Suspensionsmedien auswählen.

[0135] In dieser Hinsicht wurde festgestellt, dass die Brechungsindexwerte vieler Verbindungen dazu neigen, sich mit der entsprechenden Hamaker-Konstante zu ändern. Folglich können leicht messbare Brechungsindexwerte verwendet werden, um einen ziemlich guten Hinweis darauf zu liefern, welche Kombination aus Suspensionsmedium und teilchenförmigen Exzipienten eine Dispersion mit einer verhältnismäßig niedrigen effektiven Hamaker-Konstante und der damit verbundenen Stabilität bereitstellt. Es ist erkennbar, dass die Verwendung von derartigen Werten die Herstellung von stabilisierten Dispersionen gemäß der vorliegenden Erfindung ohne übermäßiges Experimentieren ermöglicht, da die Brechungsindizes von Verbindungen allgemein verfügbar sind oder leicht abgeleitet werden können. Lediglich zum Zweck der Veranschaulichung werden die Brechungsindizes mehrerer Verbindungen, die mit den offenbarten Dispersionen kompatibel sind, in Tabelle I direkt nachstehend bereitgestellt:

Tabelle I

Verbindung	Brechungsindex
HFA-134a	1,172
HFA-227	1,223
CFG12	1,287
CFC-114	1,288
PFOB	1,305
Mannit	1,333
Ethanol	1,361
n-Octan	1,397
DMPC	1,43
Pluronic F-68	1,43
Sacchrose	1,538
Hydroxyethylstärke	1,54
Natriumchlorid	1,544

[0136] Übereinstimmend mit den vorstehend dargestellten kompatiblen Dispersionskomponenten ist es für Fachleute erkennbar, dass die Herstellung von Dispersionen, in denen die Komponenten eine Differenz im Brechungsindex von weniger als etwa 0,5 aufweisen, bevorzugt ist. Das heißt, der Brechungsindex des Suspensionsmediums unterscheidet sich bevorzugt um nicht mehr als etwa 0,5 von dem Brechungsindex, der mit den perforierten Teilchen oder Mikrostrukturen verbunden ist. Es ist ferner erkennbar, dass der Brechungsindex des Suspensionsmediums und der Teilchen direkt gemessen werden oder unter Verwendung der Brechungsindizes der Hauptkomponente in der jeweiligen Phase näherungsweise angegeben werden kann. Für die perforierten Mikrostrukturen kann die Hauptkomponente auf einer gewichtsprozentualen Basis bestimmt werden. Für das Suspensionsmedium wird die Hauptkomponente typischerweise auf einer volumenprozentualen Basis abgeleitet. Bei ausgewählten Anwendungen der vorliegenden Erfindung beträgt der Differenzwert des Brechungsindex bevorzugt weniger als etwa 0,45, etwa 0,4, etwa 0,35 oder sogar weniger als etwa 0,3. In Anbetracht der Tatsache, dass niedrigere Differenzen im Brechungsindex eine größere Dispersionsstabilität zur Folge haben, umfassen besonders bevorzugte Ausführungsformen Indexdifferenzen von weniger als etwa 0,28, etwa 0,25, etwa 0,2, etwa 0,15 oder sogar weniger als etwa 0,1. Es wird festgestellt, dass ein Fachmann in Anbetracht der vorliegenden Offenbarung ohne übermäßiges Experimentieren bestimmen kann, welche Exzipienten besonders kompatibel sind. Die endgültige Wahl bevorzugter Exzipienten wird auch durch andere Faktoren, einschließlich der Biokompatibilität, des Zulassungsstatus, der Leichtigkeit der Herstellung und der Kosten, beeinflusst.

[0137] Wie vorstehend diskutiert, hängt die Minimierung der Dichteunterschiede zwischen den Teilchen und der kontinuierlichen Phase größtenteils von der perforierten und/oder hohlen Art der Mikrostrukturen ab, so dass das Suspensionsmedium den größten Teil des Teilchenvolumens bildet. Der hier verwendete Begriff "Teil-

chenvolumen" entspricht dem Volumen des Suspensionsmediums, das durch die eingebrachten, hohlen, porösen Teilchen verdrängt würde, wenn sie massiv wären, d. h. dem durch die Teilchengrenze definierten Volumen. Zum Zweck der Erklärung und wie vorstehend diskutiert, können diese mit Flüssigkeit gefüllten Teilchenvolumina als "virtuelle Teilchen" bezeichnet werden. Das mittlere Volumen der Hülle oder Matrix des biologischen Wirkstoffes/Exzipienten (d. h. das Volumen des Mediums, das tatsächlich durch die perforierte Mikrostruktur verdrängt wurde) umfasst weniger als 70% des mittleren Teilchenvolumens (oder weniger als 70% des virtuellen Teilchens). Stärker bevorzugt umfasst das Volumen der Mikroteilchenmatrix weniger als etwa 50%, 40%, 30% oder sogar 20 % des mittleren Teilchenvolumens. Noch stärker bevorzugt umfasst das mittlere Volumen der Hülle/Matrix weniger als etwa 10%, 5%, 3% oder 1% des mittleren Teilchenvolumens. Für Fachleute ist es erkennbar, dass ein derartiges Matrix- oder Hüllenvolumen typischerweise wenig zu der Dichte des virtuellen Teilchens beiträgt, welche überwiegend durch das darin gefundene Suspensionsmedium vorgegeben ist. Natürlich können in ausgewählten Ausführungsformen die zur Herstellung der perforierten Mikrostruktur verwendeten Exzipienten so gewählt werden, dass sich die Dichte der so erhaltenen Matrix oder Hülle der Dichte des umgebenden Suspensionsmediums annähert.

[0138] Es ist ferner erkennbar, dass die Verwendung von derartigen Mikrostrukturen es ermöglicht, dass sich die scheinbare Dichte der virtuellen Teilchen der des Suspensionsmediums annähert, was die anziehenden Van-der-Waals-Kräfte im Wesentlichen beseitigt. Ferner werden, wie vorher diskutiert, die Komponenten der Mikroteilchenmatrix, soweit es in Anbetracht anderer Überlegungen möglich ist, bevorzugt so ausgewählt, dass sie sich der Dichte des Suspensionsmediums annähern. Folglich weisen bei bevorzugten Anwendungen der vorliegenden Erfindung die virtuellen Teilchen und das Suspensionsmedium eine Dichtedifferenz von weniger als etwa $0,6 \text{ g/cm}^3$ auf. Das heißt, die durchschnittliche Dichte der virtuellen Teilchen (wie durch die Matrixgrenze definiert) unterscheidet sich um nicht mehr als ungefähr $0,6 \text{ g/cm}^3$ von der des Suspensionmediums. Stärker bevorzugt unterscheidet sich die durchschnittliche Dichte der virtuellen Teilchen um nicht mehr als $0,5$, $0,4$, $0,3$ oder $0,2 \text{ g/cm}^3$ von der des ausgewählten Suspensionmediums. Bei noch stärker bevorzugten Anwendungen beträgt die Dichtedifferenz weniger als etwa $0,1$, $0,05$, $0,01$ oder sogar weniger als $0,005 \text{ g/cm}^3$.

[0139] Zusätzlich zu den vorstehend erwähnten Vorteilen ermöglicht die Verwendung von hohlen, porösen Teilchen die Herstellung von fließfähigen Dispersionen, die viel größere Volumenanteile an Teilchen in der Suspension umfassen. Es sollte erkennbar sein, dass die Formulierung von Dispersionen des Standes der Technik mit Volumenanteilen, die sich einer dichten Packung nähern, im Allgemeinen zu drastischen Erhöhungen des viskoelastischen Verhaltens der Dispersion führt. Ein rheologisches Verhalten dieser Art ist für MDI-Anwendungen nicht geeignet. Für Fachleute ist es selbstverständlich, dass der Volumenanteil der Teilchen als das Verhältnis des scheinbaren Volumens der Teilchen (d. h. des Teilchenvolumens) zu dem Gesamtvolumen des Systems definiert werden kann. Jedes System weist einen maximalen Volumenanteil oder Packungsanteil auf. Teilchen in einer einfachen kubischen Anordnung erreichen zum Beispiel einen maximalen Packungsanteil von $0,52$, während die in einer flächenzentrierten, kubisch/hexagonal dicht gepackten Konfiguration einen maximalen Packungsanteil von ungefähr $0,74$ erreichen. Für nicht-kugelförmige Teilchen oder polydisperse Systeme sind die abgeleiteten Werte verschieden. Folglich wird der maximale Packungsanteil häufig als ein empirischer Parameter für ein bestimmtes System angesehen.

[0140] Hier wurde überraschenderweise festgestellt, dass die porösen Strukturen der vorliegenden Erfindung sogar mit großen Volumenanteilen, die sich einer dichten Packung nähern, kein unerwünschtes viskoelastisches Verhalten zeigen. Im Gegensatz dazu bleiben sie, wenn sie mit entsprechenden Suspensionen, die Feststoffteilchen umfassen, verglichen werden, fließfähige Suspensionen mit niedriger Viskosität, die eine geringe oder keine Fließspannung aufweisen. Von der niedrigen Viskosität der offenbarten Suspensionen wird angenommen, dass sie zumindest größtenteils auf die verhältnismäßig niedrige Van-der-Waals-Anziehung zwischen den mit Flüssigkeit gefüllten, hohlen, porösen Teilchen zurückführbar ist. Bei ausgewählten Anwendungen ist der Volumenanteil der offenbarten Dispersionen somit größer als ungefähr $0,3$. Andere Anwendungen können Packungswerte in der Größenordnung von $0,3$ bis etwa $0,5$ oder in der Größenordnung von $0,5$ bis etwa $0,8$ aufweisen, wobei sich die höheren Werte dem Zustand einer dichten Packung nähern. Da die Teilchensedimentation dazu neigt, auf natürliche Weise abzunehmen, wenn sich der Volumenanteil einer dichten Packung nähert, kann ferner die Herstellung von verhältnismäßig konzentrierten Dispersionen die Stabilität der Formulierung erhöhen.

[0141] Obwohl die Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung zur Herstellung von verhältnismäßig konzentrierten Suspensionen verwendet werden können, funktionieren bei viel niedrigeren Packungsvolumina die Stabilisierungsfaktoren gleich gut, und es ist beabsichtigt, dass derartige Dispersionen innerhalb des Umfangs der vorliegenden Offenbarung liegen. In dieser Hinsicht ist es erkennbar, dass Dispersionen, die Anteile mit niedrigem Volumen umfassen, unter Verwendung von Verfahren des Standes der Technik äußerst schwierig zu stabilisieren sind. Umgekehrt sind Dispersionen, die perforierte Mikrostrukturen enthalten, die einen biologischen Wirkstoff, wie hier beschrieben, umfassen, sogar mit Anteilen mit niedrigem Volumen besonders stabil. Folglich ermöglicht die vorliegende Erfindung die Herstellung und Verwendung von stabilisierten Dispersionen und besonders respiratorischen Dispersionen mit Volumenanteilen von weniger als $0,3$. Bei einigen be-

vorzugten Anwendungen beträgt der Volumenanteil ungefähr 0,0001–0,3 und stärker bevorzugt 0,001–0,01. Noch andere bevorzugte Anwendungen umfassen stabilisierte Suspensionen mit Volumenanteilen von ungefähr 0,01 bis ungefähr 0,1.

[0142] Die perforierten Mikrostrukturen der vorliegenden Erfindung können auch zur Stabilisierung von verdünnten Suspensionen von mikronisierten biologischen Wirkstoffen verwendet werden. Bei derartigen Anwendungen können die perforierten Mikrostrukturen zugegeben werden, um den Volumenanteil von Teilchen in der Suspension zu vergrößern, wodurch die Suspensionsstabilität gegenüber Aufräumen oder Sedimentation erhöht wird. Ferner können bei diesen Anwendungen die eingebrachten Mikrostrukturen auch eine enge Annäherung (Aggregation) der mikronisierten Arzneistoffteilchen verhindern. Es sollte erkennbar sein, dass die perforierten Mikrostrukturen, die bei derartigen Anwendungen eingebracht wurden, nicht unbedingt einen biologischen Wirkstoff umfassen. Sie können vielmehr ausschließlich aus verschiedenen Exzipienten, einschließlich oberflächenaktiven Mitteln, hergestellt werden.

[0143] Für Fachleute ist es ferner erkennbar, dass die stabilisierten Suspensionen oder Dispersionen, die auf den Pulvern der vorliegenden Erfindung beruhen, durch Dispergieren der Mikrostrukturen in dem ausgewählten Suspensionsmedium hergestellt werden können, welches dann in einen Behälter oder in ein Reservoir gegeben werden kann. In dieser Hinsicht können die stabilisierten Zubereitungen durch einfache Kombination der Komponenten in ausreichender Menge, um die gewünschte Endkonzentration in der Dispersion zu erzeugen, hergestellt werden. Obwohl die Mikrostrukturen ohne mechanische Energie leicht dispergieren, ist die Anwendung von mechanischer Energie, um das Dispergieren zu unterstützen (z. B. mit Hilfe von Beschallung), besonders zur Herstellung von stabilen Emulsionen oder Umkehremulsionen beabsichtigt. In einer anderen Ausführungsform können die Komponenten durch einfaches Schütteln oder eine andere Art der Bewegung gemischt werden. Das Verfahren wird bevorzugt unter wasserfreien Bedingungen durchgeführt, um jegliche nachteiligen Wirkungen von Feuchtigkeit auf die Suspensionsstabilität zu vermeiden. Sobald sich die Dispersion gebildet hat, weist sie eine verringerte Anfälligkeit gegenüber Ausflockung und Sedimentation auf.

[0144] Wie in der ganzen vorliegenden Beschreibung angegeben, sind die Dispersionen bevorzugt stabilisiert. In einem weiten Sinn soll der Begriff "stabilisierte Dispersion" eine beliebige Dispersion bedeuten, die sich einer Aggregation, Ausflockung oder Aufräumen bis zu dem Grad widersetzt, der erforderlich ist, um die wirksame Verabreichung eines biologischen Wirkstoffes zu erlauben. Während es für Fachleute erkennbar ist, dass es mehrere Verfahren gibt, die zur Bewertung der Stabilität einer bestimmten Dispersion verwendet werden können, umfasst ein bevorzugtes Verfahren die Bestimmung der Aufräumungs- oder Sedimentationszeit unter Verwendung eines Verfahrens der dynamischen Photosedimentation. Wie aus Beispiel IX und **Fig. 2** ersichtlich ist, umfasst ein bevorzugtes Verfahren, dass die suspendierten Teilchen einer Zentrifugalkraft unterzogen werden, und die Extinktion der Suspension als Funktion der Zeit gemessen wird. Eine schnelle Abnahme der Extinktion identifiziert eine Suspension mit schlechter Stabilität. Es wird festgestellt, dass Fachleute ohne übermäßiges Experimentieren das Verfahren an spezielle Suspensionen anpassen können.

[0145] Die Aufräumungszeit soll als die Zeit definiert werden, in der die suspendierten Arzneistoffteilchen bis zur Hälfte des Volumens des Suspensionsmediums aufräumen. Entsprechend kann die Sedimentationszeit als die Zeit definiert werden, welche die Teilchen benötigen, um bis zur Hälfte des Volumens des flüssigen Mediums zu sedimentieren. Neben dem vorstehend beschriebenen Photosedimentationsverfahren ist eine verhältnismäßig einfache Art zur Bestimmung der Aufräumungszeit einer Zubereitung die Bereitstellung der Teilchensuspension in einem verschlossenen Glasfläschchen. Die Fläschchen werden bewegt oder geschüttelt, um verhältnismäßig homogene Dispersionen bereitzustellen, die dann beiseite gestellt und unter Verwendung einer geeigneten Apparatur oder durch visuelle Prüfung beobachtet werden. Die Zeit, die erforderlich ist, damit die suspendierten Teilchen bis zur Hälfte des Volumens des Suspensionsmediums aufräumen (d. h. bis zur oberen Hälfte des Suspensionsmediums ansteigen) oder innerhalb der Hälfte des Volumens sedimentieren (d. h. sich bis zur Hälfte des Mediums am Boden absetzen) wird dann notiert. Suspensionsformulierungen mit einer Aufräumungszeit von mehr als 1 Minute sind bevorzugt und zeigen eine geeignete Stabilität. Stärker bevorzugt umfassen die stabilisierten Dispersionen Aufräumungszeiten von mehr als 1, 2, 5, 10, 15, 20 oder 30 Minuten. In besonders bevorzugten Ausführungsformen zeigen die stabilisierten Dispersionen Aufräumungszeiten von mehr als etwa 1, 1,5, 2, 2,5 oder 3 Stunden. Im Wesentlichen entsprechende Zeitspannen für die Sedimentationszeiten zeigen kompatible Dispersionen an.

[0146] Wie hier diskutiert, können die hier offenbarten stabilisierten Dispersionen bevorzugt durch Überführen in Aerosolform, wie mit einem Inhalator mit festgelegter Dosierung, an die Atemwege der Nase oder Lunge eines Patienten verabreicht werden. Die Verwendung von derartigen stabilisierten Zubereitungen stellt, wie vorstehend beschrieben, eine bessere Reproduzierbarkeit der Dosis und eine verbesserte Ablagerung in der Lunge bereit. MDIs sind in dem Fachgebiet allgemein bekannt und können ohne übermäßiges Experimentieren leicht zur Verabreichung der beanspruchten Dispersionen verwendet werden. Durch die Atmung aktivierte MDIs sowie diejenigen, die andere Arten von Verbesserungen, die entwickelt wurden oder werden, umfassen, sind ebenfalls mit den stabilisierten Dispersionen und der vorliegenden Erfindung kompatibel. Es sollte jedoch betont werden, dass die stabilisierten Dispersionen mit einem MDI unter Verwendung von mehreren verschie-

denen Wegen, welche die topischen, nasalen, pulmonalen oder oralen einschließen, jedoch nicht darauf beschränkt sind, verabreicht werden können. Für Fachleute ist es erkennbar, dass derartige Wege allgemein bekannt sind, und dass die Dosierungs- und Verabreichungsverfahren für die stabilisierten Dispersionen der vorliegenden Erfindung leicht abgeleitet werden können.

[0147] MDI-Kanister umfassen im Allgemeinen einen Behälter oder ein Reservoir, das dem Dampfdruck des verwendeten Treibmittels standhalten kann, wie eine Kunststoffflasche oder eine mit Kunststoff überzogene Glasflasche, oder bevorzugt eine Metalldose oder zum Beispiel eine Aluminiumdose, die gegebenenfalls eloxiert, mit Lack und/oder mit Kunststoff überzogen werden kann, wobei der Behälter mit einem Dosierventil verschlossen wird. Die Dosierventile sind so konstruiert, dass sie pro Betätigung eine abgemessene Menge der Formulierung abgeben. Die Ventile enthalten eine Dichtung, um ein Auslaufen des Treibmittels durch das Ventil zu verhindern. Die Dichtung kann ein beliebiges geeignetes gummiartiges Material, wie zum Beispiel Hochdruckpolyethylen, Chlorbutyl, schwarze und weiße Butadienacrylnitrilkautschuke, Butylkautschuk und Neopren, umfassen. Geeignete Ventile sind von Herstellern, die in der Aerosolindustrie allgemein bekannt sind, zum Beispiel von Valois, Frankreich (z. B. DF10, DF30, DF 31/50 ACT, DF60), Bepak plc, LTK (z. B. BK300, BK356) und 3M-Neotechnic Ltd., LIK (z. B. Spraymiser) im Handel erhältlich.

[0148] Jeder gefüllte Kanister wird günstigerweise vor der Verwendung in eine geeignete Leitungsvorrichtung oder ein geeignetes Betätigungselement eingepasst, um einen Inhalator mit festgelegter Dosierung zur Verabreichung des Medikaments in die Lunge oder Nasenhöhle eines Patienten herzustellen. Geeignete Leitungsvorrichtungen umfassen zum Beispiel ein Ventilbetätigungselement und einen zylindrischen oder kegelartigen Kanal, durch den das Medikament aus dem gefüllten Kanister durch das Dosierventil, z. B. ein Mundstückbetätigungselement, in die Nase oder den Mund eines Patienten verabreicht werden kann. Inhalatoren mit festgelegter Dosierung sind so konstruiert, dass sie pro Betätigung eine festgelegte Einheitsdosis eines Medikaments, wie zum Beispiel in einem Bereich von 10 bis 5000 µg eines biologischen Wirkstoffes, verabreichen. Typischerweise stellt ein einmal gefüllter Kanister dutzende oder sogar hunderte Stöße oder Dosen bereit.

[0149] Was MDIs anbelangt, ist ein Vorteil der Pulverzusammensetzungen der vorliegenden Erfindung, dass ein beliebiges biokompatibles Suspensionsmedium mit einem entsprechenden Dampfdruck verwendet werden kann, um als Treibmittel zu wirken. Besonders bevorzugte Suspensionsmedien sind mit der Verwendung in einem Inhalator mit festgelegter Dosierung kompatibel. Das heißt, sie können nach der Aktivierung des Dosierventils und der damit verbundenen Druckfreisetzung Aerosole bilden. Im Allgemeinen sollte das ausgewählte Suspensionsmedium biokompatibel (d. h. verhältnismäßig nicht-toxisch) und in Bezug auf die suspendierten perforierten Mikrostrukturen, die den biologischen Wirkstoff umfassen, nicht-reaktiv sein. Bevorzugt wirkt das Suspensionsmedium nicht als wesentliches Lösungsmittel für beliebige Komponenten, die in die perforierten Mikrokügelchen eingebracht wurden. Ausgewählte Anwendungen der Erfindung umfassen Suspensionsmedien, die aus Fluorkohlenstoffen (einschließlich der mit anderen Halogenatomen substituierten), Fluorwasserstoffalkanen, Perfluorkohlenstoffen, Kohlenwasserstoffen, Alkoholen, Ethern oder Kombinationen davon ausgewählt sind. Es ist selbstverständlich, dass das Suspensionsmedium ein Gemisch aus verschiedenen Verbindungen umfassen kann, die ausgewählt wurden, um spezielle Eigenschaften zu verleihen.

[0150] Zur Verwendung in den MDI-Suspensionsmedien besonders geeignete Treibmittel sind die Treibmitteldämpfe, die unter Druck bei Raumtemperatur verflüssigt werden können und nach der Inhalation oder topischen Verwendung sicher, toxikologisch unschädlich und frei von Nebenwirkungen sind. In dieser Hinsicht können kompatible Treibmittel einen beliebigen Kohlenwasserstoff, Fluorkohlenstoff, Wasserstoff enthaltenden Fluorkohlenstoff oder Gemische davon umfassen, die einen ausreichenden Dampfdruck aufweisen, um nach der Aktivierung eines Inhalators mit festgelegter Dosierung wirksam Aerosole zu bilden. Die Treibmittel, die typischerweise als Fluorwasserstoffalkane oder HFAs bezeichnet werden, sind besonders kompatibel. Geeignete Treibmittel umfassen zum Beispiel kurzkettige Kohlenwasserstoffe, Wasserstoff enthaltende C₁₋₄-Chlorfluorkohlenstoffe, wie CH₂ClF, CCl₂F₂CHClF, CF₃CHClF, CHF₂CClF₂, CHClFCHF₂, CF₃CH₂Cl und CClF₂CH₃; Wasserstoff enthaltende Ci-a-Fluorkohlenstoffe (z. B. HFAs), wie CHF₂CHF₂, CF₃CH₂F, CHF₂CH₃ und CF₃CHFClF₃; und Perfluorkohlenstoffe, wie CF₃CF₃ und CF₃CF₂CF₃. Bevorzugt wird ein einzelner Perfluorkohlenstoff oder Wasserstoff enthaltender Fluorkohlenstoff als Treibmittel verwendet. Als Treibmittel besonders bevorzugt sind 1,1,1,2-Tetrafluorethan (CF₃CH₂F) (HFA-134a) und 1,1,1,2,3,3,3-Heptafluor-n-propan (CF₃CHFClF₃) (HFA-227), Perfluorethan, Monochlordifluormethan, 1,1-Difluorethan und Kombinationen davon. Es ist wünschenswert, dass die Formulierungen keine Komponenten enthalten, welche das stratosphärische Ozon abbauen. Im besonderen ist es wünschenswert, dass die Formulierungen im Wesentlichen frei von Chlorfluorkohlenstoffen wie CCl₃F, CCl₂F₂ und CF₃CCl₃ sind.

[0151] Spezielle Fluorkohlenstoffe oder Klassen von fluorierten Verbindungen, die in den Suspensionsmedien verwendbar sind, schließen Fluorheptan, Fluorcyloheptan, Fluormethylcyloheptan, Fluorhexan, Fluorcylohexan, Fluorpentan, Fluorcylopentan, Fluormethylcylopentan, Fluordimethylcylopentane, Fluormethylcylobutan, Fluordimethylcylobutan, Fluortrimethylcylobutan, Fluorbutan, Fluorcylobutan, Fluorpropan, Fluorether, Fluorpolyether und Fluortriethylamine ein, sind jedoch nicht darauf beschränkt. Es ist erkennbar, dass diese Verbindungen allein oder in Kombination mit mehreren flüchtigen Treibmitteln verwendet werden

können. Es ist ein klarer Vorteil, dass derartige Verbindungen im Allgemeinen umweltfreundlich und biologisch nicht-reaktiv sind.

[0152] Zusätzlich zu den vorstehend erwähnten Fluorkohlenstoffen und Fluorwasserstoffalkanen können verschiedene Chlorfluorkohlenstoffe und substituierte fluorierte Verbindungen ebenfalls als Suspensionsmedien gemäß der vorliegenden Lehre verwendet werden. In dieser Hinsicht sind FC-11 (CCl_3F), FC-11B1 (CBrCl_2F), FC-11B2 (CBr_2ClF), FC12B2 (CF_2Br_2), FC21 (CHCl_2F), FC21B1 (CHBrClF), FC-21B2 (CHBr_2F), FC-31B1 (CH_2BrF), FC113A (CCl_3CF_3), FC-122 ($\text{CClF}_2\text{CHCl}_2$), FC-123 (CF_3CHCl_2), FC-132 (CHClFCHClF), FC-133 (CHClFCHF_2), FC-141 ($\text{CH}_2\text{ClCHClF}$), FC-141B (CCl_2FCH_3), FC-142 ($\text{CHF}_2\text{CH}_2\text{Cl}$), FC-151 ($\text{CH}_2\text{FCH}_2\text{Cl}$), FC-162 ($\text{CH}_2\text{FCH}_2\text{F}$), FC-1112 (CClF-CClF), FC-1121 (CHCl-CFCl) und FC-1131 (CHCl=CHF) trotz möglicher damit verbundener Umweltbedenken alle mit der vorliegenden Lehre kompatibel. Jede dieser Verbindungen kann somit allein oder in Kombination mit anderen Verbindungen (d. h. weniger flüchtigen Fluorkohlenstoffen) verwendet werden, um die stabilisierten respiratorischen Dispersionen der vorliegenden Erfindung, die auf den Pulverzusammensetzungen der vorliegenden Erfindung beruhen, herzustellen.

[0153] Zusammen mit den vorstehend erwähnten Ausführungsformen können die stabilisierten Dispersionen auch in Verbindung mit Verneblern verwendet werden, um ein in Aerosolform vorliegendes Medikament bereitzustellen, das an die Atemwege der Lunge eines Patienten, der es benötigt, verabreicht werden kann. Vernebler sind in dem Fachgebiet allgemein bekannt und können ohne übermäßiges Experimentieren leicht zur Verabreichung der beanspruchten Dispersionen verwendet werden. Durch die Atmung aktivierte Vernebler sowie diejenigen, die andere Arten von Verbesserungen, die entwickelt wurden oder werden, umfassen, sind ebenfalls mit den stabilisierten Dispersionen und den Pulverzusammensetzungen der vorliegenden Erfindung kompatibel.

[0154] Vernebler funktionieren, indem sie Aerosole bilden, das heißt eine Massenflüssigkeit in kleine Tröpfchen umwandeln, die in einem einatembaren Gas suspendiert sind. Hier umfasst das in Aerosolform vernebelte Medikament, das verabreicht werden soll (bevorzugt an die Atemwege der Lunge), kleine Tröpfchen des Suspensionsmediums, das mit den perforierten Mikrostrukturen, die einen biologischen Wirkstoff umfassen, verbunden ist. Die stabilisierten Dispersierten werden typischerweise in ein Flüssigkeitsreservoir gegeben, das betriebsbereit mit einem Vernebler verbunden ist. Die speziellen Volumina der bereitgestellten Zubereitung, die Vorrichtungen zum Füllen des Reservoirs etc. hängen größtenteils von der Wahl des einzelnen Verneblers ab und liegen allgemein innerhalb des Gebiets eines Fachmanns. Die vorliegende Erfindung ist natürlich mit Einzeldosisverneblern und Mehrfachdosisverneblern gänzlich kompatibel.

[0155] Zubereitungen für traditionelle Vernebler des Standes der Technik umfassen typischerweise wässrige Lösungen des ausgewählten Arzneimittels. Für derartige Zubereitungen für Vernebler des Standes der Technik ist schon lange anerkannt, dass eine Schädigung der eingebrachten therapeutischen Verbindung die Wirksamkeit stark verringern kann. Bei herkömmlichen, wässrigen Zubereitungen für Mehrfachdosisvernebler ist zum Beispiel eine bakterielle Verunreinigung ein konstantes Problem. Ferner kann das löslich gemachte Medikament ausfallen oder sich mit der Zeit zersetzen, was das Verabreichungsprofil nachteilig beeinflusst. Dies trifft besonders für größere, instabilere Biopolymere, wie Enzyme oder andere Arten von Proteinen, zu. Die Fällung des eingebrachten biologischen Wirkstoffes kann zu einem Teilchenwachstum führen, das eine wesentliche Verringerung des Eindringens in die Lunge und eine entsprechende Abnahme der Bioverfügbarkeit zur Folge hat. Derartige Dosierungsmissverhältnisse verringern deutlich die Wirksamkeit jeder Behandlung.

[0156] Die vorliegende Erfindung überwindet diese und andere Schwierigkeiten, indem sie Pulver zur Herstellung von stabilisierten Dispersionen mit einem Suspensionsmedium bereitstellt, das bevorzugt eine fluorierte Verbindung (d. h. eine Fluorchemikalie, Fluorkohlenstoff oder Perfluorkohlenstoff) umfasst. Besonders bevorzugte Anwendungen der vorliegenden Erfindung umfassen Fluorchemikalien, die bei Raumtemperatur flüssig sind. Wie vorstehend gezeigt, stellt die Verwendung von derartigen Verbindungen, ob als kontinuierliche Phase oder als Suspensionsmedium, mehrere Vorteile gegenüber Zubereitungen zur Inhalation von Flüssigkeiten des Standes der Technik bereit. In dieser Hinsicht ist es allgemein anerkannt, dass viele Fluorchemikalien nachgewiesenermaßen sicher und biokompatibel in der Lunge sind. Im Gegensatz zu wässrigen Lösungen beeinflussen Fluorchemikalien ferner den Gasaustausch nach der Verabreichung über die Lunge nicht negativ. Im Gegenteil können sie tatsächlich den Gasaustausch verbessern und aufgrund ihrer einzigartigen Benetzungseigenschaften können sie einen in Aerosolform vorliegenden Strom von Teilchen tiefer in die Lunge transportieren, wodurch die systemische Verabreichung des gewünschten Arzneistoffes verbessert wird. Ferner verzögert die verhältnismäßig nicht-reaktive Art von Fluorchemikalien jegliche Zersetzung eines eingebrachten biologischen Wirkstoffes. Schließlich, sind viele Fluorchemikalien auch bakteriostatisch, wodurch die Möglichkeit für ein mikrobielles Wachstum in kompatiblen Verneblervorrichtungen verringert wird.

[0157] Auf jeden Fall erfordert ein mittels Vernebler durchgeführtes Überführen in Aerosolform typischerweise eine Energiezufuhr, um die vergrößerte Oberfläche der Tröpfchen zu erzeugen, und in einigen Fällen, um den Transport des zerstäubten oder in Aerosolform vorliegenden Medikaments bereitzustellen. Eine übliche Art des Überführens in Aerosolform besteht darin, einen Ausstoß eines Flüssigkeitsstroms aus einer Düse zu erzwingen, wodurch Tröpfchen gebildet werden. Was die Verabreichung in vernebelter Form anbelangt, wird in der

Regel zusätzliche Energie angewendet, um Tröpfchen bereitzustellen, die ausreichend klein sind, um tief in die Lunge transportiert zu werden. Somit wird zusätzliche Energie benötigt, wie sie durch einen Hochgeschwindigkeitsgasstrom oder einen piezoelektrischen Kristall bereitgestellt wird. Zwei weit verbreitete Arten von Verneblern, Strahlvernebler und Ultraschallvernebler, stützen sich auf die vorstehend erwähnten Verfahren der Anwendung von zusätzlicher Energie auf die Flüssigkeit während der Zerstäubung.

[0158] Bezogen auf die Verabreichung von biologischen Wirkstoffen über die Lunge an den systemischen Kreislauf durch Vernebelung, konzentrierte sich die jüngste Forschung auf die Verwendung von tragbaren Handultraschallverneblern, die auch als abgemessene Lösungen bezeichnet werden. Diese Vorrichtungen, die im Allgemeinen als Einzelbolusvernebler bekannt sind, Überführen einen einzelnen Bolus einer Arzneimittelverabreichung in einer wässrigen Lösung mit einer Teilchengröße, die eine Verabreichung an die tiefere Lunge in einem oder zwei Atemzügen bewirkt, in Aerosolform. Diese Vorrichtungen fallen in drei allgemeine Kategorien. Die erste Kategorie umfasst reine piezoelektrische Einzelbolusvernebler, wie die von Mütterlein et al. (J. Aerosol Med. 1988; 1 : 231) beschriebenen. In einer anderen Kategorie kann der erwünschte Aerosolnebel durch Einzelbolusvernebler mit Mikrokanalextrusion, wie die in dem U.S.-Pat. Nr. 3,812,854 beschriebenen, erzeugt werden. Schließlich umfasst eine dritte Kategorie Vorrichtungen, die von Robertson et al. (WO 92/11050) beispielhaft angegeben wurden, die Einzelbolusvernebler mit cyclischer Druckbeaufschlagung beschreiben. Die meisten Vorrichtungen werden manuell betätigt, es existieren jedoch einige Vorrichtungen, die durch die Atmung betätigt werden. Durch die Atmung betätigte Vorrichtungen funktionieren, indem sie ein Aerosol freisetzen, wenn die Vorrichtung das Einatmen des Patienten durch einen Schaltkreis wahrnimmt. Durch die Atmung betätigte Vernebler können auch in Reihe auf den Ventilationskreislauf eines Beatmungsgerätes gesetzt werden, um ein Aerosol in den Luftstrom freizusetzen, der die Einatmungsgase für einen Patienten umfasst.

[0159] Ohne Rücksicht darauf, welche Art von Vernebler verwendet wird, ist ein Vorteil der vorliegenden Erfindung, dass biokompatible, nicht-wässrige Verbindungen als Suspensionsmedien verwendet werden können. Bevorzugt können sie nach der Anwendung von Energie Aerosole bilden. Im Allgemeinen sollte das ausgewählte Suspensionsmedium biokompatibel (d. h. verhältnismäßig nicht-toxisch) und bezüglich der suspendierten perforierten Mikrostrukturen, welche den biologischen Wirkstoff umfassen, nicht-reaktiv sein. Bevorzugte Anwendungen umfassen Suspensionsmedien, die aus Fluorchemikalien, Fluorkohlenstoffen (einschließlich der mit anderen Halogenatomen substituierten), Perfluorkohlenstoffen, Fluorkohlenstoff/Kohlenwasserstoff-Zweiblockverbindungen, Kohlenwasserstoffen, Alkoholen, Ethern oder Kombinationen davon ausgewählt sind. Es ist erkennbar, dass das Suspensionsmedium ein Gemisch aus verschiedenen Verbindungen umfassen kann, die ausgewählt wurden, um spezielle Eigenschaften zu verleihen. Es ist ebenfalls erkennbar, dass die perforierten Mikrostrukturen bevorzugt in dem Suspensionsmedium unlöslich sind, wodurch stabilisierte Medikamentteilchen bereitgestellt werden, und ein ausgewählter biologischer Wirkstoff wirksam vor einer Zersetzung geschützt wird, wie sie während einer längeren Lagerung in wässriger Lösung vorkommen könnte. Das ausgewählte Suspensionsmedium ist bevorzugt bakteriostatisch. Die Suspensionsformulierung schützt auch den biologischen Wirkstoff vor der Zersetzung während des Vernebelungsverfahrens.

[0160] Wie vorstehend gezeigt, können die Suspensionsmedien eine beliebige von mehreren verschiedenen Verbindungen, einschließlich Kohlenwasserstoffen, Fluorkohlenstoffen oder Kohlenwasserstoff/Fluorkohlenstoff-Zweiblockverbindungen, umfassen. Im Allgemeinen können die beabsichtigten Kohlenwasserstoffe oder hochfluorierten oder perfluorierten Verbindungen lineare, verzweigte oder cyclische, gesättigte oder ungesättigte Verbindungen sein. Es ist ebenfalls beabsichtigt, dass herkömmliche Strukturderivate dieser Fluorchemikalien und Kohlenwasserstoffe ebenso innerhalb des Umfangs der vorliegenden Erfindung liegen. Ausgewählte Anwendungen, welche diese vollständig oder teilweise fluorierten Verbindungen umfassen, können ein oder mehrere Heteroatome und/oder Brom- oder Chloratome enthalten. Diese Fluorchemikalien umfassen bevorzugt 2 bis 16 Kohlenstoffatome und schließen lineare, cyclische oder polycyclische Perfluoralkane, Bis(perfluoralkyl)alkene, Perfluorether, Perfluoramine, Perfluoralkylbromide und Perfluoralkylchloride, wie Dichlorooctan, ein, sind jedoch nicht darauf beschränkt. Zur Verwendung in dem Suspensionsmedium besonders bevorzugte fluorierte Verbindungen können Perfluorocetyl bromid $C_8F_{17}Br$ (PFOB oder Perflubron), Dichlorfluorooctan $C_8F_{16}Cl_2$ und das Fluorwasserstoffalkan Perfluorocetyl ethan $C_8F_{17}C_2H_5$ (PFDE) umfassen. Was die anderen Anwendungen anbelangt, ist die Verwendung von Perfluorhexan oder Perfluorpentan als Suspensionsmedium besonders bevorzugt.

[0161] Im Allgemeinen schließen beispielhafte Fluorchemikalien, die zur Verwendung mit den Pulvern der vorliegenden Erfindung beabsichtigt sind, allgemein halogenierte Fluorchemikalien (d. h. $C_nF_{2n+1}X$ oder $XC_nF_{2n}X$, wobei $n = 2-10$ und $X = Br, Cl$ oder I) und im besonderen 1-Brom-Fbutan ($n-C_4F_9Br$), 1-Brom-F-hexan ($n-C_6F_{13}Br$), 1-Brom-F-heptan ($n-C_7F_{15}Br$), 1,4-Dibrom-Fbutan und 1,6-Dibrom-F-hexan ein. Andere verwendbare bromierte Fluorchemikalien sind in dem U.S.-Patent Nr. 3,975,512 von Long offenbart und sind hier durch Bezugnahme aufgenommen. Spezielle Fluorchemikalien mit Chloridsubstituenten, wie Perfluorocetylchlorid ($n-C_8F_{17}Cl$), 1,8-Dichlor-F-octan ($n-C_8F_{16}Cl_2$), 1,6-Dichlor-F-hexan ($n-C_6F_{12}Cl_2$) und 1,4-Dichlor-F-butan ($n-C_4F_8Cl_2$), sind ebenfalls bevorzugt.

[0162] Fluorkohlenstoffe, Fluorkohlenstoff-Kohlenwasserstoff-Verbindungen und halogenierte Fluorchemika-

lien, die andere Verknüpfungsgruppen enthalten, wie Ester, Thioether und Amine, sind ebenfalls zur Verwendung als Suspensionsmedien in der vorliegenden Erfindung geeignet. Verbindungen der allgemeinen Formel $C_n F_{2n+1} OC_m F_{2m+1}$ oder $C_n F_{2n+1} CH=CHC_m F_{2m+1}$ (wie zum Beispiel $C_4 F_9 CH=CHC_4 F_9$ (F-44E), $i-C_3 F_9 CH=CHC_6 F_{13}$ (F-i36E) und $C_6 F_{13} CH=CHC_6 F_{13}$ (F-66E)), wobei n und m gleich oder verschieden und ganze Zahlen von etwa 2 bis etwa 12 sind, sind beispielsweise mit der vorliegenden Lehre kompatibel. Verwendbare fluorchemische Kohlenwasserstoff-Zweiblock- und -Dreiblockverbindungen schließen die mit den allgemeinen Formeln $C_n F_{2n+1} - C_m H_{2m+1}$ und $C_n F_{2n+1} - C_m H_{2m+1}$, wobei n = 2-12 und m = 2-16, oder $C_n H_{2n+1} - C_n F_{2n} - C_m H_{2m+1}$, wobei p = 1-12, m = 1-12 und n = 2-12, ein. Bevorzugte Verbindungen dieser Art schließen $C_8 F_{17} C_2 H_5$, $C_6 F_{13} C_{10} H_{21}$, $C_8 F_{17} C_8 H_{17}$, $C_6 F_{13} CH=CHC_6 H_{13}$ und $C_8 F_{17} CH=CHC_{10} H_{21}$ ein. Substituierte Ether oder Polyether (d. h. $XC_n F_{2n} O_m F_{2m} X$ oder $XCFOC_n F_{2n} OCF_2 X$, wobei n und m = 1-4, und X = Br, Cl oder I) und fluorchemische Kohlenwasserstoffether-Zweiblock- oder -Dreiblockverbindungen (d. h. $C_n F_{2n+1} - O - C_m H_{2m+1}$, wobei n = 2-10 und m = 2-16, oder $C_n H_{2n+1} - O - C_n F_{2n} O - C_m H_{2m+1}$, wobei p = 2-12, m = 1-12 und n = 2-12) sowie $C_n F_{2n+1} - O - C_m F_{2m} O - C_p H_{2p+1}$, wobei n, m und p 1-12 sind, können ebenfalls verwendet werden. Ferner können, abhängig von der Anwendung, perfluoralkylierte Ether oder Polyether mit den beanspruchten Dispersionen kompatibel sein.

[0163] Polycyclische und cyclische Fluorchemikalien, wie $C_{10} F_{18}$ (F-Decalin oder Perfluordecalin), Perfluorperhydrophenanthren, Perfluortetramethylcyclohexan (AP-144) und Perfluor-nbutyldecalin, liegen ebenfalls innerhalb des Umfangs der Erfindung. Zusätzliche verwendbare Fluorchemikalien schließen perfluorierte Amine, wie F-Tripropylamin ("FTPA") und F-Tributylamin ("FTBA"), F-4-Methyloctahydrochinolin ("FMOQ"), F-N-Methyldecahydroisochinolin ("FMIQ"), F-N-Methyldecahydrochinolin ("FHQ"), F-N-Cyclohexylpyrrolidin ("FCHP") und F-2-Butyltetrahydrofuran ("FC-75" oder "FC-77"), ein. Noch andere verwendbare fluorierte Verbindungen schließen Perfluorphenanthren, Perfluormethyldecalin, Perfluordimethylethylcyclohexan, Perfluordimethyldecalin, Perfluordiethyldecalin, Perfluormethyladamantan und Perfluordimethyladamantan ein. Andere beabsichtigte Fluorchemikalien mit fluorfreien Substituenten, wie Perfluoroctylhydrid, und ähnliche Verbindungen mit verschiedenen Anzahlen von Kohlenstoffatomen sind ebenfalls verwendbar. Für Fachleute ist es ferner erkennbar, dass andere unterschiedlich modifizierte Fluorchemikalien von der allgemeinen Definition von Fluorchemikalien umfasst werden, wie sie in der vorliegenden Anmeldung verwendet wird und zur Verwendung in der vorliegenden Erfindung geeignet sind. Jede der vorangehenden Verbindungen kann somit allein oder in Kombination mit anderen Verbindungen verwendet werden, um stabilisierte Dispersionen herzustellen.

[0164] Spezielle Fluorkohlenstoffe oder Klassen von fluorierten Verbindungen, die als Suspensionsmedien verwendet werden können, schließen Fluorheptan, Fluorcycloheptan Fluormethylcycloheptan, Fluorhexan, Fluorcyclohexan, Fluorpentan, Fluorcyclopentan, Fluormethylcyclopentan, Fluordimethylcyclopentane, Fluormethylcyclobutan, Fluordimethylcyclobutan, Fluortrimethylcyclobutan, Fluorbutan, Fluorcyclobutan, Fluorpropan, Fluorether, Fluorpolyether und Fluortriethylamine ein, sind jedoch nicht darauf beschränkt. Derartige Verbindungen sind im Allgemeinen umweltfreundlich und biologisch nicht-reaktiv: Während eine beliebige flüssige Verbindung, die nach der Anwendung von Energie ein Aerosol erzeugen kann, in Verbindung mit der vorliegenden Erfindung verwendet werden kann, weist das ausgewählte Suspensionsmedium bevorzugt einen Dampfdruck von weniger als etwa $506,6 \times 10^3$ Pa (5 Atmosphären) und stärker bevorzugt von weniger als etwa $202,7 \times 10^3$ Pa (2 Atmosphären) auf. Wenn es nicht anders angegeben ist, werden alle hier dargestellten Dampfdrücke bei 25°C gemessen. Bevorzugte Verbindungen der Suspensionsmedien weisen Dampfdrücke in der Größenordnung von etwa $0,66 \times 10^3$ Pa (5 Torr) bis etwa $101,3 \times 10^3$ Pa (760 Torr) auf, wobei stärker bevorzugte Verbindungen Dampfdrücke in der Größenordnung von etwa $1,07 \times 10^3$ Pa (8 Torr) bis etwa $80,0 \times 10^3$ Pa (600 Torr) aufweisen, während noch stärker bevorzugte Verbindungen Dampfdrücke in der Größenordnung von etwa $1,33 \times 10^3$ Pa (10 Torr) bis etwa $46,7 \times 10^3$ Pa (350 Torr) aufweisen. Derartige Suspensionsmedien können in Verbindung mit Druckluftverneblern, Ultraschallverneblern oder mit mechanischen Zerstäubern verwendet werden, um eine wirksame Beatmungstherapie bereitzustellen. Ferner können mehrere flüchtige Verbindungen mit Komponenten mit niedrigerem Dampfdruck gemischt werden, um Suspensionsmedien mit bestimmten physikalischen Eigenschaften bereitzustellen, die zur weiteren Verbesserung der Stabilität oder Erhöhung der Bioverfügbarkeit des dispergierten biologischen Wirkstoffes ausgewählt wurden.

[0165] Auf Vernebler gerichtete andere Anwendungen der vorliegenden Erfindung umfassen Suspensionsmedien, die bei ausgewählten Temperaturen unter Umgebungsbedingungen (d. h. 1 atm) sieden. Bevorzugte Anwendungen umfassen zum Beispiel Verbindungen der Suspensionsmedien, die über 0°C, über 5°C, über 10°C, über 15 oder über 20°C sieden. In anderen Ausführungsformen kann die Verbindung der Suspensionsmedien bei oder über 25°C oder bei oder über 30°C sieden. In noch anderen Ausführungsformen kann die Verbindung der ausgewählten Suspensionsmedien bei oder oberhalb der Temperatur des menschlichen Körpers (d. h. 37°C), über 45°C, 55°C, 65°C, 75°C, 85°C oder über 100°C sieden.

[0166] Es ist erkennbar, dass die stabilisierten Dispersionen zusammen mit MDIs und Verneblern in Verbindung mit der Instillation von flüssigen Dosen oder LDI-Verfahren verwendet werden können. Die Instillation von flüssigen Dosen umfasst die direkte Verabreichung einer stabilisierten Dispersion an die Lunge. In dieser Hinsicht ist besonders die direkte Verabreichung von biologisch wirksamen Verbindungen über die Lunge bei der

Behandlung von Krankheiten wirksam, besonders wenn eine schlechte Gefäßzirkulation von erkrankten Teilen einer Lunge die Wirksamkeit der intravenösen Arzneistoffverabreichung verringert. Was die LDI anbelangt, werden die stabilisierten Dispersionen bevorzugt in Verbindung mit teilweiser Beatmung mit einer Flüssigkeit oder vollständiger Beatmung mit einer Flüssigkeit verwendet. Ferner kann die vorliegende Erfindung zusätzlich das Einleiten einer therapeutisch nützlichen Menge eines physiologisch verträglichen Gases (wie Stickstoffoxid oder Sauerstoff) in die pharmazeutische Mikrodispersion vor oder während oder im Anschluss an die Verabreichung umfassen.

[0167] Für die LDI können die Dispersionen unter Verwendung eines Kanals zur pulmonalen Verabreichung an die Lunge verabreicht werden. Für Fachleute ist es selbstverständlich, dass der hier verwendete Begriff "Kanal zur pulmonalen Verabreichung" in einem weiten Sinn eine beliebige Vorrichtung oder Einrichtung oder eine Komponente davon umfasst, welche die Instillation oder Verabreichung einer Flüssigkeit in die Lunge erlaubt. In dieser Hinsicht soll ein pulmonaler Verabreichungskanal oder ein Verabreichungskanal eine beliebige Bohrung, Hohlraum, Katheter, Rohr, Kanal, Spritze, Betätigungselement, Mundstück, Endotrachealtubus oder Bronchoskop bedeuten, das die Verabreichung oder Instillation der offenbarten Dispersionen an mindestens einen Teil der Atemwege der Lunge eines Patienten, der sie benötigt, erlaubt. Es ist selbstverständlich, dass der Verabreichungskanal mit einem Beatmungsgerät für Flüssigkeiten oder einem Beatmungsgerät für Gase verbunden sein kann.

[0168] Bei besonders bevorzugten Anwendungen soll der Verabreichungskanal einen Endotrachealtubus oder ein Bronchoskop umfassen.

[0169] Hier muss betont werden, dass die Dispersionen, die auf den Pulvern der vorliegenden Erfindung beruhen, an beatmete (z. B. diejenigen, die mit einem mechanischen Beatmungsgerät verbunden sind) oder nicht-beatmete Patienten (z. B. diejenigen, die spontan Atmen) verabreicht werden können. Folglich können bei bevorzugten Anwendungen die Verfahren und Systeme unter Verwendung der Pulver der vorliegenden Erfindung die Verwendung oder die Einbeziehung eines mechanischen Beatmungsgerätes umfassen. Ferner können die stabilisierten Dispersionen auch als Spülmittel zur Entfernung von Geweberesten aus der Lunge oder für diagnostische Spülverfahren verwendet werden. Auf jeden Fall ist die Einführung von Flüssigkeiten, besonders Fluorchemikalien, in die Lunge eines Patienten allgemein bekannt und kann durch einen Fachmann, der in Besitz der vorliegenden Beschreibung ist, ohne übermäßiges Experimentieren erfolgen.

[0170] Für Fachleute ist es erkennbar, dass Suspensionsmedien, die mit LDI-Verfahren kompatibel sind, denen entsprechen, die vorstehend zur Verwendung in Verbindung mit Verneblern dargestellt wurden. Folglich sollen für die Zwecke der vorliegenden Anmeldung Suspensionsmedien für Dispersionen, die mit einer LDI kompatibel sind, denen entsprechen, die vorstehend in Verbindung mit der Verwendung in Verneblern aufgezählt werden. Auf jeden Fall ist es erkennbar, dass in besonders bevorzugten LDI-Ausführungsformen das ausgewählte Suspensionsmedium eine Fluorchemikalie, die unter Umgebungsbedingungen flüssig ist, umfassen soll.

[0171] Es ist selbstverständlich, dass in Verbindung mit der vorliegenden Erfindung die offenbarten Dispersionen bevorzugt direkt an mindestens einen Teil der Atemwege der Lunge eines Säugers verabreicht werden. Die hier verwendeten Begriffe "direkte Instillation" oder "direkte Verabreichung" sollen die Einführung einer stabilisierten Dispersion in die Lungenhöhle eines Säugers bedeuten. Das heißt, die Dispersion wird als verhältnismäßig freifließende Flüssigkeit, die durch einen Verabreichungskanal und in die Atemwege der Lunge fließt, bevorzugt durch die Luftröhre eines Patienten und in die Lunge verabreicht. In dieser Hinsicht kann der Fluß der Dispersion durch die Schwerkraft unterstützt oder durch einen induzierten Druck, wie durch eine Pumpe oder die Komprimierung eines Spritzenkolbens, aufgebracht werden. Auf jeden Fall kann die Menge der verabreichten Dispersion durch mechanische Vorrichtungen, wie Durchflussmesser, oder durch visuelle Prüfung überwacht werden.

[0172] Während die stabilisierten Dispersionen bis zur funktionellen Restkapazität der Lunge eines Patienten verabreicht werden können, ist es selbstverständlich, dass ausgewählte Anwendungen die Verabreichung von viel kleineren Volumina (z. B. in der Größenordnung von einem Milliliter oder weniger) über die Lunge umfassen. Abhängig von der zu behandelnden Krankheit kann zum Beispiel das verabreichte Volumen in der Größenordnung von 1, 3, 5, 10, 20, 50, 100, 200 oder 500 Millilitern liegen. Das Flüssigkeitsvolumen beträgt bevorzugt weniger als 0,25 oder 0,5 Prozent der FRC (functional residual capacity). Für besonders bevorzugte Anwendungen beträgt das Flüssigkeitsvolumen 0,1 Prozent der FRC oder weniger. Was die Verabreichung von verhältnismäßig geringen Volumina an stabilisierten Dispersionen anbelangt, ist es selbstverständlich, dass die Benetzungs- und Ausbreitungseigenschaften der Suspensionsmedien (besonders der Fluorchemikalien) sogar die Verteilung des biologischen Wirkstoffes in der Lunge erleichtern. In anderen Ausführungsformen kann jedoch die Verabreichung der Suspensionen in Volumina von mehr als 0,5, 0,75 oder 0,9 Prozent der FRC bevorzugt sein. Auf jeden Fall stellt die hier offenbarte LDI-Behandlung eine neue Alternative für kritisch kranke Patienten an mechanischen Beatmungsgeräten dar und öffnet die Tür zur Behandlung von weniger kranken Patienten durch bronchoskopische Verabreichung.

[0173] Es ist ebenfalls erkennbar, dass in den stabilisierten Dispersionen andere Komponenten eingeschlos-

sen sein können. Es können zum Beispiel osmotische Mittel, Stabilisatoren, Chelatbildner, Puffer, Viskositätsmodulatoren, Salze und Zucker zur Feinabstimmung der stabilisierten Dispersionen auf eine maximale Haltbarkeit und leichte Verabreichung zugegeben werden. Derartige Komponenten können direkt oder verbunden mit oder eingebracht in die perforierten Mikrostrukturen zu dem Suspensionsmedium gegeben werden. Überlegungen, wie die Sterilität, Isotonie und Biokompatibilität, können die Verwendung von herkömmlichen Zusätzen in den offenbarten Zusammensetzungen bestimmen. Die Verwendung von derartigen Mitteln ist für Fachleute selbstverständlich, und die speziellen Mengen, Verhältnisse und Arten der Mittel können ohne übermäßiges Experimentieren empirisch bestimmt werden.

[0174] Während die stabilisierten Dispersionen zur Verabreichung von biologischen Wirkstoffen über die Lunge besonders geeignet sind, können sie ferner auch zur lokalisierten oder systemischen Verabreichung von Verbindungen an eine beliebige Stelle des Körpers verwendet werden. Folglich sollte betont werden, dass in bevorzugten Ausführungsformen die Formulierungen unter Verwendung von mehreren verschiedenen Wegen verabreicht werden können, die den Gastrointestinaltrakt, den Respirationstrakt, topisch, intramuskulär, intraperitoneal, nasal, vaginal, rektal, aural, oral oder ocular einschließen, jedoch nicht darauf beschränkt sind. Meistens können die stabilisierten Dispersionen verwendet werden, um Mittel topisch oder durch Verabreichung an eine nicht die Lunge betreffende Körperhöhle zu verabreichen. Bei bevorzugten Anwendungen ist die Körperhöhle aus dem Peritoneum, der Sinushöhle, dem Rektum, der Harnröhre, dem Gastrointestinaltrakt, der Nasenhöhle, der Vagina, dem Gehörgang, der Mundhöhle, der Wangentasche und der Pleura ausgewählt. Unter anderen Indikationen können stabilisierte Dispersionen, die den geeigneten biologischen Wirkstoff (z. B. ein Antibiotikum oder ein entzündungshemmendes Mittel) umfassen, zur Behandlung von Infektionen des Auges, Nebenhöhlenentzündung, Infektionen des Gehörtrakts und sogar Infektionen oder Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts verwendet werden. Was den letzteren anbelangt, können die Dispersionen verwendet werden, um Arzneimittel selektiv an die Auskleidung des Magens zur Behandlung von Infektionen mit *H. pylori* oder anderen mit Geschwüren verbundenen Erkrankungen zu verabreichen.

[0175] Was die hier offenbarten Pulver aus perforierten Mikrostrukturen und stabilisierten Dispersionen anbelangt, ist es für Fachleute erkennbar, dass sie vorteilhafterweise in einer sterilen, abgepackten Form oder in Form eines Kits dem Arzt oder einem anderen Fachmann der medizinischen Versorgung bereitgestellt werden. Insbesondere können die Formulierungen als stabile Pulver oder vorgeformte Dispersionen bereitgestellt werden, die zur Verabreichung an den Patienten bereit sind. Umgekehrt können sie als getrennte mischfertige Komponenten bereitgestellt werden. Wenn die Pulver oder Dispersionen in einer gebrauchsfertigen Form bereitgestellt werden, können sie in Behältern oder Reservoirs für eine Einfachverwendung sowie in Behältern oder Reservoirs für eine Mehrfachverwendung abgepackt werden. In jedem Fall kann der Behälter oder das Reservoir mit der ausgewählten Inhalations- oder Verabreichungsvorrichtung verbunden und, wie hier beschrieben, verwendet werden. Wenn die stabilisierten Zubereitungen als einzelne Komponenten (z. B. als pulverisierte Mikrokügelchen und als reines Suspensionsmedium) bereitgestellt werden, können sie dann zu einer beliebigen Zeit vor der Verwendung durch einfache Kombination der Inhalte der Behälter, wie vorgeschrieben, erzeugt werden. Ferner können derartige Kits mehrere mischfertige oder abgepackte Dosierungseinheiten enthalten, so dass der Verwender sie dann, wie benötigt, verabreichen kann.

[0176] Obwohl bevorzugte Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung Pulver und stabilisierte Dispersionen zur Verwendung bei pharmazeutischen Anwendungen umfassen, ist es selbstverständlich, dass die perforierten Mikrostrukturen und offenbarten Dispersionen für mehrere nicht-pharmazeutische Anwendungen verwendet werden können. Das heißt, die vorliegende Erfindung stellt perforierte Mikrostrukturen bereit, die einen breiten Bereich von Anwendungen aufweisen, bei denen ein Pulver suspendiert und/oder in Aerosolform überführt wird. Im besonderen ist die vorliegende Erfindung besonders wirksam, wenn ein Wirkstoff oder biologischer Wirkstoff so schnell wie möglich gelöst, suspendiert oder löslich gemacht werden muss. Durch die Vergrößerung der Oberfläche der porösen Mikroteilchen oder durch das Einbringen geeigneter Exzipienten, wie hier beschrieben, ergibt sich eine Verbesserung der Dispergierbarkeit und/oder Suspensionsstabilität. In dieser Hinsicht schließen Anwendungen für eine schnelle Dispergierung Detergenzien, Detergenzien für Geschirrspüler, Süßstoffe für Nahrungsmittel, Gewürzzubereitungen, Gewürze, Detergenzien für die Mineralfotation, Verdickungsmittel, Blattdünger, Phytohormone, Insektenpheromone, Insektenabwehrmittel, Haustierabwehrmittel, Pestizide, Fungizide, Desinfektionsmittel, Parfüms, Deodorants etc. ein, sind jedoch nicht darauf beschränkt.

[0177] Es ist ebenfalls beabsichtigt, dass Anwendungen, die fein verteilte Teilchen in nicht-wässrigen Suspensionsmedien erfordern (d. h. fest, flüssig oder gasförmig) innerhalb des Umfangs der vorliegenden Erfindung liegen. Wie hier erklärt, minimiert die Verwendung von perforierten Mikrostrukturen, um eine "Homodispersion" bereitzustellen, die Teilchen-Teilchen-Wechselwirkungen. Die perforierten Mikrokügelchen der vorliegenden Erfindung als solche und ihre stabilisierten Suspensionen sind mit Anwendungen, die anorganische Pigmente, Farbstoffe, Tinten, Farben, Sprengstoffe, Pyrotechnik, Adsorptionsmittel, Absorptionsmittel, Katalysatoren, keimbildende Mittel, Polymere, Harze, Isolatoren, Füllstoffe etc. erfordern, besonders kompatibel. Die vorliegende Erfindung bietet Vorteile gegenüber Zubereitungen des Standes der Technik hinsichtlich der Ver-

wendung bei Anwendungen, welche ein Überführen in Aerosolform oder eine Zerstäubung erfordern. Bei derartigen nicht-pharmazeutischen Verwendungen können die Zubereitungen in Form einer flüssigen Suspension (wie mit einem Treibmittel) oder als Trockenpulver vorliegen. Bevorzugte Ausführungsformen, die perforierte Mikrostrukturen, wie hier beschrieben, umfassen, schließen Formulierungen zum Tintenstrahldrucken, Pulverlackierung, Spritzlack, Spritzpestizide etc. ein, sind jedoch nicht darauf beschränkt.

[0178] Die vorangehende Beschreibung wird durch Bezugnahme auf die folgenden Beispiele besser verstanden. Derartige Beispiele stellen jedoch nur bevorzugte Verfahren zur Durchführung der vorliegenden Erfindung dar und sollen nicht als Einschränkung des Umfangs der Erfindung verstanden werden.

I. Herstellung von hohlen, porösen Gentamicinsulfateilchen durch Sprühtrocknen

[0179] 40 bis 60 ml der folgenden Lösungen wurden zum Sprühtrocknen hergestellt: 50% Gew./Gew. hydriertes Phosphatidylcholin, E-100-3 (Lipoid KG, Ludwigshafen, Deutschland)

50% Gew./Gew. Gentamicinsulfat (Amresco, Solon, OH)

Perfluorooctylbromid, Perflubron (NMK, Japan)

Entionisiertes Wasser Perforierte Mikrostrukturen, die Gentamicinsulfat umfassen, wurden durch ein Sprühtrocknungsverfahren unter Verwendung eines Minisprühtrockners B-191 (Büchi, Flawil, Schweiz) unter den folgenden Bedingungen hergestellt: Ansaugen: 100%; Eingangstemperatur: 85°C; Ausgangstemperatur: 61°C; Beschickungspumpe: 10%; N₂-Strom: 2800 l/h. Änderungen der Pulverporosität wurden als Funktion der Treibmittelkonzentration untersucht.

[0180] Fluorkohlenstoff-in-Wasser-Emulsionen von Perfluorooctylbromid, die Phosphatidylcholin (PC) und Gentamicinsulfat in einem Gew./Gew.-Verhältnis von 1 : 1 enthielten, wurden hergestellt, indem nur das PFC/PC-Verhältnis geändert wurde. 1,3 g hydriertes Eiposphatidylcholin wurden unter Verwendung eines Ultra-Turrax-Mischers (Modell T-25) mit 8000 UpM 2 bis 5 Minuten (T = 60–70°C) in 25 ml entionisiertem Wasser dispergiert. Perflubron wurde in einem Bereich von 0 bis 40 g während des Mischens tropfenweise zugegeben (T = 60–70°C). Nachdem die Zugabe beendet war, wurde die Fluorkohlenstoff-in-Wasser-Emulsion für eine weitere Dauer von nicht weniger als 4 Minuten gemischt. Die so erhaltenen Rohemulsionen wurden dann mit einem Homogenisator von Avestin (Ottawa, Kanada) unter Hochdruck bei 103,4 MPa (15000 psi) in 5 Durchgängen homogenisiert. Gentamicinsulfat wurde in ungefähr 4 bis 5 ml entionisiertem Wasser gelöst und nachfolgend direkt vor dem Sprühtrocknungsverfahren mit der Perflubronemulsion gemischt. Die Gentamicinpulver wurden dann durch Sprühtrocknen unter Anwendung der vorstehend beschriebenen Bedingungen erhalten. Mit allen Perflubronenthaltenden Formulierungen wurde ein rieselfähiges, blassgelbes Pulver erhalten. Die Ausbeute für jede der verschiedenen Formulierungen lag im Bereich von 35% bis 60%.

II. Morphologie der sprühgetrockneten Gentamicinsulfatpulver

[0181] Eine starke Abhängigkeit der Pulvermorphologie, des Porositätsgrades und der Herstellungsausbeute wurde als Funktion des PFC/PC-Verhältnisses durch Rasterelektronenmikroskopie (SEM) beobachtet. Eine Reihe von sechs mikroskopischen Aufnahmen durch SEM, die diese Beobachtungen veranschaulichen und als 1A1 bis 1F1 gekennzeichnet sind, sind in der linken Spalte von **Fig. 1** gezeigt. Wie aus diesen mikroskopischen Aufnahmen ersichtlich ist, wurde festgestellt, dass die Porosität und Oberflächenrauigkeit stark von der Konzentration des Treibmittels abhängen, wobei sich die Oberflächenrauigkeit und die Zahl und Größe der Poren mit zunehmenden PFC/PC-Verhältnissen erhöhten. Die Formulierung ohne Perfluorooctylbromid erzeugte zum Beispiel Mikrostrukturen, die offensichtlich hochagglomeriert waren und leicht an die Oberfläche des Glasfläschchens hafteten. Entsprechend wurden glatte, kugelförmige Mikroteilchen erhalten, wenn verhältnismäßig wenig Treibmittel (PFC/PC-Verhältnis = 1,1 oder 2,2) verwendet wurde. Da das PFC/PC-Verhältnis erhöht wurde, nahmen die Porosität und die Oberflächenrauigkeit drastisch zu.

[0182] Wie in der rechten Spalte von **Fig. 1** gezeigt, wurde die hohle Art der Mikrostrukturen auch durch das Einbringen von zusätzlichem Treibmittel verstärkt. Insbesondere zeigt die Reihe von sechs mikroskopischen Aufnahmen, die als 1A2 bis 1F2 gekennzeichnet sind, Querschnitte von gebrochenen Mikrostrukturen, was durch Transmissions-Elektronenmikroskopie (TEM) offenbart wurde. Jedes dieser Bilder wurde unter Verwendung derselben Mikrostrukturzubereitung hergestellt, wie sie zur Herstellung der entsprechenden mikroskopischen Aufnahme durch SEM in der linken Spalte verwendet wurde. Sowohl die hohle Art als auch die Wanddicke der so erhaltenen perforierten Mikrostrukturen hingen offensichtlich größtenteils von der Konzentration des ausgewählten Treibmittels ab. Das heißt, die hohle Art der Zubereitung nahm offensichtlich zu, und die Dicke der Teilchenwände nahm offenbar ab, während sich das PFC/PC-Verhältnis erhöhte. Wie aus **Fig. 1A2** bis **1C2** ersichtlich ist, wurden im Wesentlichen massive Strukturen aus den Formulierungen erhalten, die wenig oder kein Fluorkohlenstofftreibmittel enthielten. Umgekehrt erwiesen sich die perforierten Mikrostrukturen, die unter Verwendung eines verhältnismäßig hohen PFC/PC-Verhältnisses von ungefähr 45 (in **Fig. 1F2** gezeigt) hergestellt wurden, als äußerst hohl mit einer verhältnismäßig dünnen Wand im Bereich von etwa 43,5

bis 261 nm. Beide Arten von Teilchen sind mit der Verwendung in der vorliegenden Erfindung kompatibel.

III. Herstellung von sprühgetrockneten Gentamicinsulfatteilchen unter Verwendung von verschiedenen Treibmitteln

[0183] 40 ml der folgenden Lösungen wurden zum Sprühtrocknen hergestellt: 50% Gew./Gew. hydriertes Phosphatidylcholin, E-100-3 (Lipoid KG, Ludwigshafen, Deutschland)
50% Gew./Gew. Gentamicinsulfat (Amresco, Solon, Ohio)
Entionisiertes Wasser

Treibmittel:

[0184] Perfluordecalin, FDC (Air Products, Allenton, PA)
Perfluorocetyl bromid, Perflubron (Atochem, Paris, Frankreich)
Perfluorhexan, PFH (3M, St. Paul, MN)
1,1,2-Trichlortrifluorethan, Freon 113 (Baxter, McGaw Park, IL)

[0185] Hohle, poröse Mikrokügelchen mit einem hydrophilen Modellarzneistoff z. B. Gentamicinsulfat, wurden durch Sprühtrocknen hergestellt. Das Treibmittel in diesen Formulierungen bestand aus einem emulgierten, fluorchemischen (FC) Öl. Mit den folgenden FCs wurden Emulsionen hergestellt: PFH, Freon 113, Perflubron und FDC. 1,3 g hydriertes Eiphosphatidylcholin wurden unter Verwendung eines Ultra-Turrax-Mischers (Modell T-25) mit 8000 UpM 2 bis 5 Minuten ($T = 60-70^{\circ}\text{C}$) in 25 ml entionisiertem Wasser dispergiert. 25 g FC wurden während des Mischen tropfenweise zugegeben ($T = 60-70^{\circ}\text{C}$). Nachdem die Zugabe beendet war, wurde die FC-in-Wasser-Emulsion insgesamt nicht weniger als 4 Minuten gemischt. Die so erhaltenen Emulsionen wurden dann unter Verwendung eines Hochdruckhomogenisators von Avestin (Ottawa, Kanada) bei 15000 psi und in 5 Durchgängen weiter verarbeitet. Gentamicinsulfat wurde in ungefähr 4 bis 5 ml entionisiertem Wasser gelöst und nachfolgend mit der FC-Emulsion gemischt. Die Gentamicinpulver wurden durch Sprühtrocknen (Büchi, Minisprühtrockner 191) erhalten. Jede Emulsion wurde mit einer Geschwindigkeit von 2,5 ml/min zugeführt. Die Eingangs- und Ausgangstemperatur des Sprühtrockners betragen 85°C beziehungsweise 55°C . Die Vernebelungsluft und die Ansaugströme betragen 2800 l/h beziehungsweise 100%.

[0186] Mit allen Formulierungen wurde ein rieselfähiges, blassgelbes Pulver erhalten. Die Ausbeute für die verschiedenen Formulierungen lag im Bereich von 35% bis 60%. Die verschiedenen Gentamicinsulfatpulver wiesen einen durchschnittlichen volumengewichteten Teilchendurchmesser im Bereich von 1,52 bis 4,91 μm auf.

IV. Wirkung des Treibmittels auf die Morphologie der sprühgetrockneten Gentamicinsulfatpulver

[0187] Eine starke Abhängigkeit der Pulvermorphologie, Porosität und Herstellungsausbeute (Menge des im Zyklon aufgefangenen Pulvers) wurde als Funktion des Siedepunkts des Treibmittels beobachtet. In dieser Hinsicht wurden die in Beispiel III hergestellten Pulver unter Verwendung von Rasterelektronenmikroskopie betrachtet. Das Sprühtrocknen einer fluorchemischen (FC) Emulsion mit einem Siedepunkt unter der Ausgangstemperatur von 55°C (z. B. Perfluorhexan [PFH] oder Freon 113) ergab amorph geformte Pulver (zusammengeschrumpft oder luftleer), die wenig oder keine Poren enthielten. Dagegen erzeugten Emulsionen, die mit höher siedenden FCs (z. B. Perflubron, Perfluordecalin oder FDC) formuliert wurden, kugelförmige, poröse Teilchen.

[0188] Pulver, die mit höher siedenden Treibmitteln hergestellt wurden, wiesen auch Herstellungsausbeuten auf, die ungefähr zweimal größer als bei Pulvern waren, die unter Verwendung von Treibmitteln mit verhältnismäßig niedrigem Siedepunkt hergestellt wurden.

[0189] Die ausgewählten Treibmittel und ihre Siedepunkte sind in Tabelle II direkt nachstehend gezeigt.

Tabelle II

Treibmittel	(Sdp. $^{\circ}\text{C}$)
Freon 113 PFH FDC Perflubron	47,6 56 141 141

[0190] Beispiel IV veranschaulicht, dass die physikalischen Eigenschaften des Treibmittels (d. h. der Siedepunkt) die Fähigkeit zur Bereitstellung von perforierten Mikroteilchen stark beeinflussen.

[0191] Ein besonderer Vorteil der vorliegenden Erfindung ist die Fähigkeit, die Morphologie der Mikrostruktur und die Porosität durch Modifikation der Bedingungen und der Art des Treibmittels zu ändern.

V. Herstellung von sprühgetrockneten Albuterolsulfateilchen unter Verwendung von verschiedenen Treibmitteln

[0192] Ungefähr 185 ml der folgenden Lösungen wurden zum Sprühtrocknen hergestellt: 49% Gew./Gew. hydriertes Phosphatidylcholin, E-100-3 (Lipoid KG, Ludwigshafen, Deutschland)
50% Gew./Gew. Albuterolsulfat (Accurate Chemical, Westbury, NY)
1% Gew./Gew. Poloxamer 188, MF-Qualität (Mount Olive, NJ)
Entionisiertes Wasser

Treibmittel:

[0193] Perfluordecalin, FDC (Air Products, Allenton, PA)
Perfluorocetyl bromid, Perflubron (Atochem, Paris)
Perfluorbutylethan F4H2 (F-Tech, Japan)
Perfluortributylamin FTBA (3M, St. Paul, MN)

[0194] Albuterolsulfatpulver wurde durch ein Sprühtrocknungsverfahren unter Verwendung eines Minisprühtrockners B-191 (Büchi, Flawil, Schweiz) unter den folgenden Bedingungen hergestellt:

Ansaugen: 100%

Eingangstemperatur: 85°C

Ausgangstemperatur: 61 °C

Beschickungspumpe: 2,5 ml/min

N₂-Strom: 47 l/min

[0195] Die Beschickungslösung wurde durch Mischen der Lösungen A und B vor dem Sprühtrocknen hergestellt.

[0196] Lösung A: 20 g Wasser wurden zum Lösen von 1,0 g Albuterolsulfat und 0,021 g Poloxamer **188** verwendet.

[0197] Lösung B stellte eine Emulsion eines Fluorkohlenstoffes in Wasser dar, die durch ein Phospholipid stabilisiert und auf folgende Art und Weise hergestellt wurde. 1,0 g hydriertes Phosphatidylcholin wurde unter Verwendung eines Ultra-Turrax-Mischers (Modell T-25) mit 8000 UpM 2 bis 5 Minuten (T = 60–70°C) in 150 g heißem, entionisiertem Wasser (T = 50 bis 60°C) homogenisiert. 25 g Perflubron (Atochem, Paris, Frankreich) wurden während des Mischens tropfenweise zugegeben. Nachdem die Zugabe beendet war, wurde die Fluorchemie-in-Wasser-Emulsion mindestens 4 Minuten gemischt. Die so erhaltene Emulsion wurde dann unter Verwendung eines Hochdruckhomogenisators von Avestin (Ottawa, Kanada) bei 124,1 MPa (18000 psi) und in 5 Durchgängen verarbeitet. Die Lösungen A und B wurden kombiniert und unter den vorstehend beschriebenen Bedingungen in den Sprühtrockner gefüllt. Ein rieselfähiges, weißes Pulver wurde, wie es für diesen Sprühtrockner der Standard ist, in dem Zyklonabscheider gesammelt. Die Albuterolsulfatpulver wiesen durchschnittliche volumengewichtete Teilchendurchmesser im Bereich von 1,28 bis 2,77 µm auf, was mit einem Aerosolizer (Amherst Process Instruments, Amherst, MA) bestimmt wurde. Die sprühgetrockneten Albuterolsulfat/Phospholipid-Pulver waren kugelförmig und hochporös, was durch SEM bestimmt wurde.

[0198] Beispiel V zeigt ferner die breite Auswahl an Treibmitteln, die zur Bereitstellung von perforierten Mikroteilchen verwendet werden können. Ein besonderer Vorteil der vorliegenden Erfindung ist die Fähigkeit, die Morphologie der Mikrostruktur und die Porosität durch Manipulation der Formulierung und der Sprühtrocknungsbedingungen zu ändern. Ferner zeigt Beispiel V die durch die vorliegende Erfindung erzielte Mannigfaltigkeit der Teilchen, und die Fähigkeit, viele verschiedene Arzneimittel wirksam darin einzubringen.

VI. Herstellung von hohlen, porösen PVA-Teilchen durch Sprühtrocknen einer Wasser-in-Öl-Emulsion

[0199] 100 ml der folgenden Lösungen wurden zum Sprühtrocknen hergestellt: 80% Gew./Gew. Bis-(2-ethylhexyl)sulfobernsteinsäurenatriumsalz (Aerosol OT, Kodak, Rochester, NY)
20% Gew./Gew. Polyvinylalkohol, mittleres Molekulargewicht = 30000-70000 (Sigma Chemicals, St. Louis, MO)

Tetrachlorkohlenstoff (Aldrich Chemicals, Milwaukee, WI)

Entionisiertes Wasser

[0200] Aerosol OT/Polyvinylalkohol-Teilchen wurden durch ein Sprühtrocknungsverfahren unter Verwendung eines Minisprühtrockners B-191 (Büchi, Flawil, Schweiz) unter den folgenden Bedingungen hergestellt:

Ansaugen: 85%

Eingangstemperatur: 60°C

Ausgangstemperatur: 43°C

Beschickungspumpe: 7,5 ml/min

N₂-Strom: 36 l/min Lösung A: 20 g Wasser wurden zum Lösen von 500 mg Polyvinylalkohol (PVA) verwendet.

[0201] Lösung B stellte eine durch Aerosol OT stabilisierte Emulsion von Tetrachlorkohlenstoff in Wasser dar, die auf folgende Art und Weise hergestellt wurde. 2 g Aerosol OT wurden unter Verwendung eines Ultra-Turrax-Mischers (Modell T-25) mit 8000 UpM 2 bis 5 Minuten ($T = 15^\circ$ bis 20°C) in 80 g Tetrachlorkohlenstoff dispergiert. 20 g eines 2,5% igen Gew.Vol. PVA wurden während des Mischens tropfenweise zugegeben. Nachdem die Zugabe beendet war, wurde die Wasser-in-Öl-Emulsion insgesamt nicht weniger als 4 Minuten ($T = 15^\circ$ bis 20°C) gemischt. Die so erhaltene Emulsion wurde dann unter Verwendung eines Hochdruckhomogenisators von Avestin (Ottawa, Kanada) bei 82,7 MPa (12000 psi) und in 2 Durchgängen verarbeitet. Die Emulsion wurde dann unter den vorstehend beschriebenen Bedingungen in den Sprühtrockner gefüllt. Ein rieselfähiges, weißes Pulver wurde, wie es für diesen Sprühtrockner der Standard ist, in dem Zyklonabscheider gesammelt. Das Pulver aus Aerosol OT/PVA wies einen durchschnittlichen volumengewichteten Teilchendurchmesser von $5,28 \pm 3,27 \mu\text{m}$ auf, was mit einem Aerosizer (Amtierst Process Instruments, Amherst, MA) bestimmt wurde.

[0202] Beispiel VI zeigt ferner die verschiedenen Emulsionssysteme (hier umgekehrt Wasser-in-Öl), Formulierungen und Bedingungen, die zur Bereitstellung von perforierten Mikroteilchen verwendet werden können. Ein besonderer Vorteil der vorliegenden Erfindung ist die Fähigkeit, die Formulierungen und/oder Bedingungen zu ändern, um Zusammensetzungen mit einer Mikrostruktur mit ausgewählter Porosität herzustellen. Dieses Prinzip wird in dem folgenden Beispiel weiter veranschaulicht.

VII. Herstellung von hohlen, porösen Polycaprolactonteilchen durch Sprühtrocknen einer Wasser-in-Öl-Emulsion

[0203] 100 ml der folgenden Lösungen wurden zum Sprühtrocknen hergestellt:

80% Gew./Gew. Sorbitanionostearat, Span 60 (Aldrich Chemicals, Milwaukee, WI)

20% Gew./Gew. Polycaprolacton, mittleres Molekulargewicht = 65000 (Aldrich Chemicals, Milwaukee, WI)

Tetrachlorkohlenstoff (Aldrich Chemicals, Milwaukee, WI)

Entionisiertes Wasser

[0204] Span 60/Polycaprolacton-Teilchen wurden durch ein Sprühtrocknungsverfahren unter Verwendung eines Minisprühtrockners B-191 (Büchi, Flawil, Schweiz) unter den folgenden Bedingungen hergestellt:

Ansaugen: 85%

Eingangstemperatur: 50°C

Ausgangstemperatur: 38°C

Beschickungspumpe: 7,5 ml/min

N_2 -Strom: 36l/min

[0205] Eine Wasser-in-Tetrachlorkohlenstoff-Emulsion wurde auf folgende Art und Weise hergestellt. 2 g Span 60 wurden unter Verwendung eines Ultra-Turrax-Mischers (Modell T-25) mit 8000 UpM 2 bis 5 Minuten ($T = 15$ bis 20°C) in 80 g Tetrachlorkohlenstoff dispergiert. 20 g entionisiertes Wasser wurden während des Mischens tropfenweise zugegeben. Nachdem die Zugabe beendet war, wurde die Wasser-in-Öl-Emulsion insgesamt nicht weniger als 4 Minuten gemischt ($T = 15$ bis 20°C). Die so erhaltene Emulsion wurde dann unter Verwendung eines Hochdruckhomogenisators von Avestin (Ottawa, Kanada) bei 82,7 MPa (12000 psi) in 2 Durchgängen weiter verarbeitet. 500 mg Polycaprolacton wurden direkt zu der Emulsion gegeben und gemischt, bis sie völlig gelöst waren. Die Emulsion wurde dann unter den vorstehend beschriebenen Bedingungen in den Sprühtrockner gefüllt. Ein rieselfähiges, weißes Pulver wurde, wie es für diesen Trockner der Standard ist, in dem Zyklonabscheider gesammelt. Das so erhaltene Span 60/Polycaprolacton-Pulver wies einen durchschnittlichen volumengewichteten Teilchendurchmesser von $3,15 \pm 2,17 \mu\text{m}$ auf. Wieder zeigt das vorliegende Beispiel die Vielseitigkeit der vorliegenden Erfindung im Hinblick auf das Beschickungsmaterial, das zur Bereitstellung der gewünschten perforierten Mikrostruktur verwendet wurde.

[0206] VIII. Herstellung eines hohlen, porösen Pulvers durch Sprühtrocknen einer Gas-in-Wasser-Emulsion Die folgenden Lösungen wurden mit Wasser zur Injektion hergestellt:

Lösung 1:

3,9% Gew./Vol. 3,25%

Gew./Vol. 2,83% Gew./Vol.

0,42% Gew./Vol.

m-HES-Hydroxyethylstärke (Ajinomoto, Tokio, Japan) Natriumchlorid (Mallinckrodt, St. Louis, MO) Natriumphosphat, zweibasig (Mallinckrodt, St. Louis, MO) Natriumphosphat, einbasig (Mallinckrodt, St. Louis, MO)

[0207]

Lösung 2:

0,45% Gew./Vol. 1,35%
Gew./Vol.

Poloxamer 188 (BASF, Mount Olive, NJ) hydriertes Eiposphatidyl-
cholin, EPC-3 (Lipoid KG, Ludwigshafen, Deutschland)

[0208] Die Bestandteile von Lösung 1 wurden unter Verwendung einer Rührplatte in warmem Wasser gelöst. Die oberflächenaktiven Mittel in Lösung 2 wurden unter Verwendung eines Mischers mit hoher Scherkraft in Wasser dispergiert. Die Lösungen wurden nach der Emulgierung kombiniert und vor dem Sprühtrocknen mit Stickstoff gesättigt.

[0209] Das so erhaltene trockene, rieselfähige, hohle, kugelförmige Produkt wies einen durchschnittlichen Teilchendurchmesser von $2,6 \pm 1,5 \mu\text{m}$ auf. Die Teilchen waren kugelförmig und porös, was durch SEM bestimmt wurde.

[0210] Dieses Beispiel veranschaulicht den Punkt, dass viele Treibmittel (hier Stickstoff) zur Bereitstellung von Mikrostrukturen, welche die gewünschte Morphologie zeigen, verwendet werden können. Tatsächlich ist einer der Hauptvorteile der vorliegenden Erfindung die Fähigkeit, die Herstellungsbedingungen so zu ändern, dass die biologische Wirksamkeit (d. h. mit Proteinen) erhalten bleibt oder Mikrostrukturen mit einer ausgewählten Porosität hergestellt werden.

IX. Suspensionsstabilität von sprühgetrockneten Gentamicinsulfatpulvern

[0211] Die Suspensionsstabilität wurde als die Beständigkeit von Pulvern gegenüber Aufräumen in einem nicht-wässrigen Medium unter Verwendung eines Verfahrens der dynamischen Photosedimentation definiert. Jede Probe wurde in einer Konzentration von 0,8 mg/ml in Perflubron suspendiert. Die Aufräumungsgeschwindigkeiten wurden unter Verwendung eines Photosedimentations-Teilchengrößenanalysators CAPA-700 von Horiba (Irvine, CA) unter den folgenden Bedingungen gemessen:

D (max)	3,00 μm
D (min)	0,30 μm
D (Div)	0,10 μm
Rotorgeschwindigkeit	3000 UpM
X	10 mm

[0212] Die suspendierten Teilchen wurden einer Zentrifugalkraft unterworfen, und die Extinktion der Suspension wurde als Funktion der Zeit gemessen. Eine schnelle Abnahme der Extinktion identifiziert eine Suspension mit schlechter Stabilität. Die Extinktionswerte wurden gegen die Zeit aufgetragen, und die Fläche unter der Kurve wurde zwischen 0,1 und 1 min integriert, was als relative Messung der Stabilität genommen wurde. **Fig. 2** stellt die Suspensionsstabilität als Funktion des PFC/PC-Verhältnisses oder der Porosität graphisch dar. In diesem Fall wurde festgestellt, dass sich die Pulverporosität mit zunehmendem PFC/PC erhöht. Eine maximale Suspensionsstabilität wurde mit Formulierungen mit PFC/PC-Verhältnissen zwischen 3 und 15 beobachtet. Größtenteils erscheinen diese Formulierungen für eine Dauer von mehr als 30 Minuten stabil, wobei Verfahren der visuellen Prüfung verwendet wurden. An Punkten über diesem Verhältnis flockten die Suspensionen schnell aus, was eine verringerte Stabilität anzeigte. Ähnliche Ergebnisse wurden unter Verwendung des Verfahrens zur Bestimmung des Verhältnisses der Aufräumungsschicht beobachtet, wobei beobachtet wurde, dass Suspensionen mit PFC/PC-Verhältnissen zwischen 3 und 15 eine verringerte Dicke der Aufräumungsschicht aufwiesen, was eine günstige Suspensionsstabilität anzeigte.

X. Herstellung von hohlen, porösen Albuterolsulfatteilchen durch Sprühtrocknen

[0213] Hohle, poröse Albuterolsulfatteilchen wurden durch ein Sprühtrocknungsverfahren mit einem Minisprühtrockner B-191 (Büchi, Flawil, Schweiz) unter den folgenden Sprühbedingungen hergestellt: Ansaugen: 100%; Eingangstemperatur: 85°C; Ausgangstemperatur: 81°C; Beschickungspumpe: 10%; N₂-Strom: 2800 l/h. Die Beschickungslösung wurde durch Mischen der zwei Lösungen A und B direkt vor dem Sprühtrocknen hergestellt.

[0214] Lösung A: 20 g Wasser wurden zum Lösen von 1 g Albuterolsulfat (Accurate Chemical, Westbury, NY) und 0,021 g Poloxamer 188, NF-Qualität (BASF, Mount Olive, NJ) verwendet.

[0215] Lösung B: Eine durch Phospholipid stabilisierte Fluorkohlenstoff-in-Wasser-Emulsion wurde auf folgende Art und Weise hergestellt. 1 g des Phospholipids EPC-100-3 (Lipoid KG, Ludwigshafen, Deutschland) wurde unter Verwendung eines Ultra-Turrax-Mischers (Modell T-25) mit 8000 UpM 2 bis 5 Minuten (T = 60–70°C) in 150 g heißem, entionisiertem Wasser (T = 50 bis 60°C) homogenisiert, wobei 25 g Perfluorocetyl-bromid (Atochem, Paris, Frankreich) während des Mischens tropfenweise zugegeben wurden. Nach der Zu-

gabe des Fluorkohlenstoffes wurde die Emulsion für eine Dauer von nicht weniger als 4 Minuten gemischt. Die so erhaltene Rohemulsion wurde dann in 5 Durchgängen durch einen Hochdruckhomogenisator (Avestin, Ottawa, Kanada) bei 124,1 MPa (18000 psi) geleitet.

[0216] Die Lösungen A und B wurden kombiniert und unter den vorstehend beschriebenen Bedingungen in den Sprühtrockner gefüllt. Ein rieselfähiges, weißes Pulver wurde in dem Zyklonabscheider gesammelt. Die hohlen, porösen Albuterolsulfateilchen wiesen einen durchschnittlichen volumengewichteten aerodynamischen Durchmesser von $1,18 \pm 1,42 \mu\text{m}$ auf, was durch ein Flugzeitanalysenverfahren (Aerosizer, Amherst Process Instruments, Amherst, MA) bestimmt wurde. Eine Analyse durch Rasterelektronenmikroskopie (SEM) zeigte, dass die Pulver kugelförmig und hochporös waren. Die Klopfdichte des Pulvers wurde mit weniger als $0,1 \text{ g/cm}^3$ bestimmt.

[0217] Dieses vorstehende Beispiel dient zur Veranschaulichung der innewohnenden Variabilität der vorliegenden Erfindung als Plattform zur Arzneistoffverabreichung, die ein beliebiges von mehreren Arzneimitteln wirksam einbringen kann. Das Prinzip wird im nächsten Beispiel weiter veranschaulicht.

XI. Herstellung von hohlen, porösen BDP-Teilchen durch Sprühtrocknen

[0218] Perforierte Mikrostrukturen, die Teilchen von Beclomethason-dipropionat (BOP) umfassen, wurden durch ein Sprühtrocknungsverfahren mit einem Minisprühtrockner B-191 (Büchi, Flawil, Schweiz) unter den folgenden Sprühbedingungen hergestellt: Ansaugen: 100%; Eingangstemperatur: 85°C ; Ausgangstemperatur: 61°C ; Beschickungspumpe: 10%; N_2 -Strom: 2800 l/h. Das Beschickungsmaterial wurde durch Mischen von 0,11 g Lactose mit einer Fluorkohlenstoff-in-Wasser-Emulsion direkt vor dem Sprühtrocknen hergestellt. Die Emulsion wurde durch das nachstehend beschriebene Verfahren hergestellt.

[0219] 74 mg BDP (Sigma, Chemical Co., St. Louis, MO), 0,5 g EPC-100-3 (Lipoid KG, Ludwigshafen, Deutschland), 15 mg Natriumoleat (Sigma) und 7 mg Poloxamer 188 (BASF, Mount Olive, NJ) wurden in 2 ml heißem Methanol gelöst. Das Methanol wurde dann abgezogen, wobei ein dünner Film des Phospholipid/Steroid-Gemisches erhalten wurde. Das Phospholipid/Steroid-Gemisch wurde dann unter Verwendung eines Ultra-Turrax-Mischers (Modell T-25) mit 8000 UpM 2 bis 5 Minuten ($T = 60\text{-}70^\circ\text{C}$) in 64 g heißem, entionisiertem Wasser ($T = 50$ bis 60°C) dispergiert. 8 g Perflubron (Atochem, Paris, Frankreich) wurden während des Mischens tropfenweise zugegeben. Nachdem die Zugabe beendet war, wurde die Emulsion für eine weitere Dauer von nicht weniger als 4 Minuten gemischt. Die so erhaltene Rohemulsion wurde dann in 5 Durchgängen durch einen Hochdruckhomogenisator (Avestin, Ottawa, Kanada) bei 124,1 MPa (18000 psi) geleitet. Diese Emulsion wurde dann verwendet, um das Beschickungsmaterial herzustellen, welches wie vorstehend beschrieben sprühtrocknet wurde. Ein rieselfähiges, weißes Pulver wurde in dem Zyklonabscheider gesammelt. Die hohlen, porösen BDP-Teilchen wiesen eine Klopfdichte von weniger als $0,1 \text{ g/cm}^3$ auf.

XII. Herstellung von hohlen, porösen Cromolynnatriumteilchen durch Sprühtrocknen

[0220] Perforierte Mikrostrukturen, die Cromolynnatrium umfassen, wurden durch ein Sprühtrocknungsverfahren mit einem Minisprühtrockner B-191 (Büchi, Flawil, Schweiz) unter den folgenden Sprühbedingungen hergestellt: Ansaugen: 100%; Eingangstemperatur: 85°C ; Ausgangstemperatur: 61°C ; Beschickungspumpe: 10%; N_2 -Strom: 2800 l/h. Die Beschickungslösung wurde durch Mischen der zwei Lösungen A und B direkt vor dem Sprühtrocknen hergestellt.

[0221] Lösung A: 20 g Wasser wurden zum Lösen von 1 g Cromolynnatrium (Sigma Chemical Co, St. Louis, MO) und 0,021 g Poloxamer 188, NF-Qualität (BASF, Mount Olive, NJ) verwendet.

[0222] Lösung B: Eine durch Phospholipid stabilisierte Fluorkohlenstoff-in-Wasser-Emulsion wurde auf folgende Art und Weise hergestellt. 1 g des Phospholipids EPC-100-3 (Lipoid KG, Ludwigshafen, Deutschland) wurde unter Verwendung eines Ultra-Turrax-Mischers (Modell T-25) mit 8000 UpM 2 bis 5 Minuten ($T = 60\text{-}70^\circ\text{C}$) in 150 g heißem, entionisiertem Wasser ($T = 50$ bis 60°C) homogenisiert, wobei 27 g Perfluordecalin (Air Products, Allentown, PA) während des Mischers tropfenweise zugegeben wurden. Nach der Zugabe des Fluorkohlenstoffes wurde die Emulsion mindestens 4 Minuten gemischt. Die so erhaltene Rohemulsion wurde dann in 5 Durchgängen durch einen Hochdruckhomogenisator (Avestin, Ottawa, Kanada) bei 124,1 MPa (**18000** psi) geleitet.

[0223] Die Lösungen A und B wurden kombiniert und unter den vorstehend beschriebenen Bedingungen in den Sprühtrockner gefüllt. Ein rieselfähiges, blassgelbes Pulver wurde in dem Zyklonabscheider gesammelt. Die hohlen, porösen Cromolynnatriumteilchen wiesen einen durchschnittlichen volumengewichteten aerodynamischen Durchmesser von $1,23 \pm 1,31 \mu\text{m}$ auf, was durch ein Flugzeitanalyseverfahren (Aerosizer, Amherst Process Instruments, Amherst, MA) bestimmt wurde. Eine Analyse durch Rasterelektronenmikroskopie (SEM) zeigte, dass die Pulver, wie in **Fig. 3** gezeigt, sowohl hohl als auch porös waren. Die Klopfdichte des Pulvers wurde mit weniger als $0,1 \text{ g/cm}^3$ bestimmt.

XIII. Herstellung von hohlen, porösen Teilchen von DNase I durch Sprühtrocknen

[0224] Hohle, poröse Teilchen von DNase I wurden durch ein Sprühtrocknungsverfahren mit einem Minisprühtrockner B-191 (Büchi, Flawil, Schweiz) unter den folgenden Bedingungen hergestellt: Ansaugen: 100%; Eingangstemperatur: 80°C; Ausgangstemperatur: 61 °C; Beschickungspumpe: 10%; N₂-Strom: 2800 l/h. Die Beschickung wurde durch Mischen der zwei Lösungen A und B direkt vor dem Sprühtrocknen hergestellt.

[0225] Lösung A: 20 g Wasser wurden zum Lösen von 0,5 g DNase I aus menschlichem Pankreas (Calbiochem, San Diego, CA) und 0,021 g Poloxamer 188, NF-Qualität (BASF, Mount Olive, NJ) verwendet.

[0226] Lösung B: Eine durch Phospholipid stabilisierte Fluorkohlenstoff-in-Wasser-Emulsion wurde auf folgende Art und Weise hergestellt. 0,52 g des Phospholipids EPC-100-3 (Lipoid KG, Ludwigshafen, Deutschland) wurden unter Verwendung eines Ultra-Turrax-Mischers (Modell T-25) mit 8000 UpM 2 bis 5 Minuten (T = 60–70°C) in 87 g heißem, entionisiertem Wasser (T = 50 bis 60°C) homogenisiert. 13 g Perflubron (Atochem, Paris, Frankreich) wurden während des Mischens tropfenweise zugegeben. Nach der Zugabe des Fluorkohlenstoffes wurde die Emulsion mindestens 4 Minuten gemischt. Die so erhaltene Rohemulsion wurde dann in 5 Durchgänger durch einen Hochdruckhomogenisator (Avestin, Ottawa, Kanada) bei 124,1 MPa (**18000** psi) geleitet.

[0227] Die Lösungen A und B wurden kombiniert und unter den vorstehend beschriebenen Bedingungen in den Sprühtrockner gefüllt. Ein rieselfähiges, blassgelbes Pulver wurde in dem Zyklonabscheider gesammelt. Die hohlen, porösen Teilchen der DNase I wiesen einen durchschnittlichen volumengewichteten aerodynamischen Durchmesser von $1,29 \pm 1,40 \mu\text{m}$ auf, was durch ein Flugzeitanalyseverfahren (Aerosizer, Amherst Process Instruments, Amherst, MA) bestimmt wurde. Eine Analyse durch Rasterelektronenmikroskopie (SEM) zeigte, dass die Pulver sowohl hohl als auch porös waren. Die Klopfdichte des Pulvers wurde mit weniger als $0,1 \text{ g/cm}^3$ bestimmt.

[0228] Das vorstehende Beispiel veranschaulicht ferner die außergewöhnliche Kompatibilität der vorliegenden Erfindung mit verschiedenen biologischen Wirkstoffen. Das heißt, die Zubereitungen der vorliegenden Erfindung können so formuliert werden, dass sie zusätzlich zu verhältnismäßig kleinen, robusten Verbindungen, wie Steroiden, größere, zerbrechliche Moleküle, wie Proteine und genetisches Material, wirksam einbauen.

XIV. Herstellung von perforierten polymeren Tintenteilchen durch Sprühtrocknen

[0229] In dem folgenden hypothetischen Beispiel werden unter Verwendung der folgenden Formulierung gemäß der vorliegenden Lehre fein verteilte, poröse, kugelförmige Harzteilchen hergestellt, die einen farbgebenden Stoff, wie ein Pigment, einen Farbstoff etc., enthalten können:

Formulierung		
Butadien	7,5 g	Co-Monomer
Styrol	2,5 g	Co-Monomer
Wasser	18,0 g	Träger
Fettsäureseife	0,5 g	Emulgator
n-Dodecylmercaptan	0,050 g	Modifikator
Kaliumpersulfat	0,030 g	Initiator
Ruß	0,50 g	Pigment

Man läßt die Reaktion 8 Stunden bei 50°C ablaufen. Die Reaktion wird dann durch Sprühtrocknen der Emulsion unter Verwendung einer Hochdruckflüssigkeitschromatographie(HPLC)-Pumpe beendet. Die Emulsion wird durch ein Edelstahlrohr mit 200 x 0,030 Inch i. D. in einen tragbaren Sprühtrockner mit Zerstäuber von Niro (Niro Atomize, Kopenhagen, Dänemark), der mit einer Zweiflüssigkeitsdüse (0,01" i. D.) ausgestattet ist, gepumpt, wobei die folgenden Einstellungen verwendet werden:

Strömungsgeschwindigkeit der heißen Luft	39,5 CFM
Temperatur der Eingangsluft	180°C
Temperatur der Ausgangsluft	80°C
Stickstoffstrom im Zerstäuber	45 l/min, 1800 psi
Beschickungsgeschwindigkeit der Flüssigkeit	33 ml/min

[0230] Es ist erkennbar, dass nicht umgesetzte Monomere als Treibmittel dienen, welche die perforierte Mikrostruktur erzeugen. Die beschriebene Formulierung und die beschriebenen Bedingungen ergeben rieselfähige

hige, poröse, polymere Teilchen im Bereich von 0,1–100 µm, die in Tintenformulierungen verwendet werden können. Gemäß der vorliegenden Lehre weisen die Mikroteilchen den Vorteil auf, dass sie das Pigment direkt in die Polymermatrix einbringen. Das Verfahren ermöglicht durch Modifikation der Komponenten und der Sprühtrocknungsbedingungen die Herstellung von verschiedenen Teilchengrößen, wobei der Teilchendurchmesser des Pigments größtenteils durch den Durchmesser der Copolymerharzteilchen vorgegeben ist.

Test mit einem Impaktor von Andersen zur Beurteilung der MDI- und DPI-Leistung

[0231] Die MDIs und DPIs wurden unter Verwendung von allgemein anerkannten pharmazeutischen Verfahren untersucht. Das verwendete Verfahren entsprach dem Verfahren der United States Pharmacopöe (USP) (Pharmacopeial Previews (1996) 22 : 3065–3098), das hier durch Bezugnahme aufgenommen ist. Nach 5 verworfenen Stößen wurden 20 Stöße aus dem Test-MDI in einen Andersen-Impaktor durchgeführt. Die Zahl der Stöße, die zur Beurteilung der DPI-Formulierungen verwendet wurden, war durch die Arzneistoffkonzentration vorgegeben und lag im Bereich von 10 bis 20 Betätigungen.

[0232] Extraktionsverfahren. Die Extraktion von allen Platten, dem Einlasskanal und dem Betätigungselement wurden in geschlossenen Fläschchen mit 10 ml eines geeigneten Lösungsmittels durchgeführt. Das Filter wurde eingesetzt, jedoch nicht untersucht, weil das Polyacrylbindemittel die Analyse störte. Die Massenbilanz und die Trends der Teilchengrößenverteilung zeigten, dass die Ablagerung auf dem Filter vernachlässigbar klein war. Methanol wurde zur Extraktion von Beclomethasondipropionat verwendet. Entionisiertes Wasser würde für Albuterolsulfat und Cromolynnatrium verwendet. Für Albuterol-MDIs wurden 0,5 ml 1 M Natriumhydroxid zu dem Plattenextrakt gegeben, welches zur Umwandlung des Albuterols in die Phenolatform verwendet wurde.

[0233] Verfahren zur quantitativen Bestimmung. Alle Arzneistoffe wurden durch Absorptionsspektroskopie (Spektrophotometer DU640 von Beckman), bezogen auf eine externe Standardkurve, mit dem Extraktionslösungsmittel als Leerwert quantitativ bestimmt. Beclomethasondipropionat wurde durch Messung der Extinktion der Plattenextrakte bei 238 nm quantitativ bestimmt. Albuterol-MDIs wurden durch Messung der Extinktion der Extrakte bei 243 nm quantitativ bestimmt, während Cromolynnatrium unter Verwendung des Absorptionsspeaks bei 326 nm quantitativ bestimmt wurde.

[0234] Berechnungsverfahren. Für jeden MDI wurde die Masse des Arzneistoffes im Ansatzrohr (Komponente **3**), Betätigungselement (-2), Einlasskanal (-1) und auf den Platten (**0-7**), wie vorstehend beschrieben, quantitativ bestimmt. Für den DPI wurden die Stufen -3 und -2 nicht quantitativ bestimmt, da diese Vorrichtung nur ein Prototyp war. Das Hauptinteresse galt der Beurteilung der aerodynamischen Eigenschaften des Pulvers, welches diese Vorrichtung verlässt. Die Dosis an feinen Teilchen und der Anteil an feinen Teilchen wurden gemäß dem vorstehend erwähnten USP-Verfahren berechnet. Die Ablagerung im Rachen wurde als die Masse des Arzneistoffes definiert, die im Einlasskanal und auf den Platten 0 und 1 gefunden wurde. Die durchschnittlichen aerodynamischen Massendurchmesser (MMAD) und die geometrischen Standarddurchmesser (GSD) wurden durch Anpassung einer logarithmischen Normalverteilung an die experimentelle kumulative Funktion unter Verwendung einer Anpassungsroutine mit zwei Parametern bewertet. Die Ergebnisse dieser Experimente sind in den nachfolgenden Beispielen dargestellt.

[0235] XVI. Herstellung von Inhalatoren mit festgelegter Dosierung, die hohle, poröse Teilchen enthalten Eine vorher abgewogene Menge der hohlen, porösen Teilchen, die in den Beispielen I, X, XI und XII hergestellt wurden, wurde in Aluminiumdosen mit 10 ml gegeben und 3–4 Stunden bei 40°C in einem Vakuumofen unter einem Stickstoffstrom getrocknet. Die Menge des in die Dose gefüllten Pulvers wurde durch die Menge des Arzneistoffes, der für die therapeutische Wirkung erforderlich war, bestimmt. Danach wurde die Dose unter Verwendung eines 50 1 Ventils DF31/50act (Valois of America, Greenwich, CT) durch Crimpen verschlossen und durch das Ansatzrohr unter Überdruck mit dem Treibmittel HFA-134a (DuPont, Wilmington, DE) gefüllt. Die Menge des Treibmittels in der Dose wurde durch Wiegen der Dose vor und nach der Füllung bestimmt.

XVII. Wirkung der Pulverporosität auf die MDI-Leistung

[0236] Um die Wirkung zu untersuchen, welche die Pulverporosität auf die Suspensionsstabilität und den aerodynamischen Durchmesser hat, wurden MDIs wie in Beispiel XVI mit verschiedenen Zubereitungen der perforierten Mikrostrukturen hergestellt, die Gentamicinformulierungen, wie in Beispiel I beschrieben, umfassen. MDIs, die 0,48 Gew.-% sprühgetrocknete Pulver in HFA 134a enthielten, wurden untersucht. Wie in Beispiel I dargestellt, zeigen die sprühgetrockneten Pulver unterschiedliche Porosität. Die Formulierungen wurden in durchsichtige Glasfläschchen gefüllt, um eine visuelle Untersuchung zu ermöglichen.

[0237] Eine starke Abhängigkeit der Suspensionsstabilität und des durchschnittlichen volumengewichteten aerodynamischen Durchmessers wurde als Funktion des PFC/PC-Verhältnisses und/oder der Porosität beobachtet. Mit zunehmender Porosität nahm der durchschnittliche volumengewichtete aerodynamische Durchmesser (VMAD) ab, und die Suspensionsstabilität nahm zu. Die Pulver, die massiv und glatt erschienen, was durch SEM- und TEM-Verfahren gezeigt wurde, wiesen die schlechteste Suspensionsstabilität und den größ-

ten durchschnittlichen aerodynamischen Durchmesser auf. MDIs, die mit hochporösen und hohlen, perforierten Mikrostrukturen formuliert wurden, wiesen die größte Beständigkeit gegenüber Ruffrahmen und die kleinsten aerodynamischen Durchmesser auf. Die gemessenen VMAD-Werte für die in Beispiel I hergestellten Trockenpulver sind in Tabelle III direkt nachstehend gezeigt.

Tabelle III

PFC/PC	Pulver VMAD, μm
0	6,1
1,1	5,9
2,2	6,4
4,8	3,9
18,8	2,6
44,7	1,8

XVIII. Vergleich der Aufräumungsgeschwindigkeiten in Cromolynnatriumformulierungen

[0238] Ein Vergleich der Aufräumungsgeschwindigkeiten der kommerziellen Intal-Formulierung (Rhone-Poulenc Rorer) und der sprühgetrockneten, hohlen, porösen Teilchen, die in HFA-134a gemäß Beispiel XII (d. h. siehe Fig. 3) formuliert wurden, ist in den Fig. 4A bis 4D gezeigt.

[0239] In jedem der Bilder, die 0 Sekunden, 30 Sekunden, 60 Sekunden und zwei Stunden nach dem Schüttern aufgenommen wurden, befindet sich die kommerzielle Formulierung links, und die Dispersion mit perforierten Mikrostrukturen, die gemäß der vorliegenden Erfindung hergestellt wurde, befindet sich rechts. Während die kommerzielle Intal-Formulierung ein Ruffrahmen innerhalb von 30 Sekunden während des Mischens zeigt, wird in den sprühgetrockneten Teilchen nach 2 Stunden nahezu kein Ruffrahmen bemerkt. Ferner trat nach 4 Stunden ein geringes Ruffrahmen in der Formulierung mit den perforierten Mikrostrukturen auf (nicht gezeigt). Dieses Beispiel veranschaulicht deutlich das Gleichgewicht in der Dichte, das erzielt werden kann, wenn die hohlen, porösen Teilchen mit dem Suspensionsmedium gefüllt sind (d. h. bei der Bildung einer Homodispersion).

XIX. Erlebnisse des Kaskadenimpaktors von Andersen hinsichtlich Cromolynnatrium-MDI-Formulierungen

[0240] Die Ergebnisse der Kaskadenimpaktortests für ein im Handel erhältliches Produkt (Intal, Rhone-Poulenc Rorer) und ein entsprechendes sprühgetrocknetes, hohles, poröses Pulver in HFA-134a, das gemäß den Beispielen XII und XVI hergestellt wurde, sind in Tabelle IV nachstehend gezeigt. Die Tests wurden unter Verwendung der in Beispiel XV dargestellten Vorschrift durchgeführt:

Tabelle IV

Cromolynnatrium-MDIs				
	MMAD (GSD)	Ablagerung im Rachen, μg	Anteil an feinen Teilchen, %	Dosis an feinen Teilchen, g
Intal, CFC (n = 4) (Rhone Poulenc), Dosis 800 μg	4,7 \pm 0,5 (1,9 \pm 0,06)	629	24,3 \pm 2,1	202 \pm 27
sprühgetrocknetes, hohles, poröses Pulver, HFA (Alliance) (n = 3), Dosis 300 μg	3,4 \pm 0,2 (2,0 \pm 0,3)	97	67,3 \pm 5,5	200 \pm 11

[0241] Es wurde festgestellt, dass der mit perforierten Mikrostrukturen formulierte MDI, verglichen mit Intal, eine bessere Aerosolleistung aufwies. Bei einer vergleichbaren Dosis an feinen Teilchen besaßen die sprühgetrockneten Cromolynformulierungen einen wesentlich höheren Anteil an feinen Teilchen (~67%) und eine deutlich verringerte Ablagerung im Rachen (6-fach), zusammen mit einem kleineren MMAD-Wert. Es ist wichtig, anzumerken, dass die wirksame Verabreichung, die durch die vorliegende Erfindung bereitgestellt wurde, eine Dosis an feinen Teilchen ermöglichte, die ungefähr dieselbe wie die der kommerziellen Formulierung des Standes der Technik war, obwohl die Menge der verabreichten perforierten Mikrostrukturen (300 μg) ungefähr

ein Drittel der verabreichten Intal-Dosis (800 µg) betrug.

XX. Vergleich der Ergebnisse des Kaskadenimpaktors von Andersen hinsichtlich aus DPIs und MDIs verabreichten Albuterolsulfatmikrokügelchen

[0242] Die aerodynamischen in vitro Eigenschaften von hohlen, porösen Albuterolsulfatmikrokügelchen, wie sie in Beispiel X hergestellt wurden, wurden unter Verwendung eines Kaskadenimpaktors Mark II von Andersen (Andersen Sampler, Atlanta, GA) und eines Aerosizers von Amherst (Amherst Instruments, Amherst, MA) charakterisiert.

[0243] DPI-Untersuchung. Ungefähr 300 µg der sprühgetrockneten Mikrokügelchen wurden in eine Markeninhalationsvorrichtung gefüllt. Die Aktivierung und nachfolgende Erzeugung einer Wolke des Trockenpulvers wurden durch die Auslösung von 50 µl druckbeaufschlagtem HFA 134a durch ein langes Ansaugrohr erzielt. Das druckbeaufschlagte HFA 134a zwang Luft durch das Ansaugrohr in Richtung der Probenkammer und brachte nachfolgend eine Wolke des Trockenpulvers in Aerosolform in die Luft. Die Trockenpulverwolke wurde dann mittels des Luftstroms, der durch die Untersuchungsvorrichtung gesaugt wurde, in den Kaskadenimpaktor eingeführt. Zur Analyse der Teilchengröße wurde eine einzige Betätigung in die Probenkammer des Aerosizers freigesetzt. Zehn Betätigungen wurden aus der Vorrichtung in den Impaktor freigesetzt. Ein Abstand von 30 Sekunden wurde zwischen jeder Betätigung verwendet. Die Ergebnisse wurden, wie in Beispiel XV beschrieben, quantitativ bestimmt.

[0244] MDI-Untersuchung. Eine MDI-Zubereitung von Albuterolsulfatmikrokügelchen wurde wie in Beispiel XVI hergestellt. Zur Analyse der Teilchengröße wurde eine einzige Betätigung in die Probenkammer des Aerosizers freigesetzt. Zwanzig Betätigungen wurden aus der Vorrichtung in den Impaktor freigesetzt. Ein Abstand von 30 Sekunden wurde zwischen jeder Betätigung verwendet. Die Ergebnisse wurden wieder, wie in Beispiel XV beschrieben, quantitativ bestimmt.

[0245] Die Ergebnisse, welche die Analyse der Teilchengröße des reinen Albuterolsulfatpulvers und des entweder aus einem DPI oder MDI freigesetzten Albuterolsulfatpulvers vergleichen, sind in Tabelle V nachstehend gezeigt. Das aus dem DPI verabreichte Albuterolsulfatpulver war nicht von dem reinen Pulver zu unterscheiden, was zeigt, dass während der Betätigung eine geringe oder keine Aggregation stattfand. Andererseits wurde unter Verwendung eines MDI eine gewisse Aggregation beobachtet, was durch den größeren aerodynamischen Durchmesser der aus der Vorrichtung verabreichten Teilchen gezeigt wurde.

Tabelle V

Probe	durchschnittliche Größe (µm)	% unter 5,4 µm	95 % unter (µm)
reines Pulver	1,2	100	2,0
MDI	2,4	96,0	5,1
DPI	1,1	100	1,8

[0246] Ähnliche Ergebnisse wurden beobachtet, wenn die zwei Dosierungsformen unter Verwendung eines Kaskadenimpaktors von Andersen verglichen wurden (Fig. 5). Das sprühgetrocknete Albuterolsulfatpulver, das aus dem DPI verabreicht wurde, wies, verglichen mit dem MDI, eine erhöhte Ablagerung in der tieferen Lunge und eine minimierte Ablagerung im Rachen auf. Die MDI-Formulierung wies einen Anteil an feinen Teilchen (FPF) von 79% und eine Dosis an feinen Teilchen (FPD) von 77 µg/Betätigung auf, während der DPI einen FPF von 87% und eine FPD von 100 µg/Betätigung aufwies.

[0247] Fig. 5 und das vorstehende Beispiel veranschaulichen die ausgezeichneten Riesel- und aerodynamischen Eigenschaften der hier beschriebenen sprühgetrockneten Pulver, die aus einem DPI verabreicht wurden. Tatsächlich ist einer der Hauptvorteile der vorliegenden Erfindung die Fähigkeit zur Herstellung von kleinen, aerodynamisch leichten Teilchen, die leicht in Aerosolform übergehen und ausgezeichnete Inhalationseigenschaften aufweisen. Diese Pulver weisen einzigartige Eigenschaften auf, die es ihnen ermöglichen, wirksam und effizient entweder aus einem MDI oder DPI verabreicht zu werden. Dieses Prinzip wird in dem nächsten Beispiel weiter veranschaulicht.

XXI. Vergleich der Ergebnisse des Kaskadenimpaktors von Andersen hinsichtlich aus DPIs und MDIs verabreichten Beclomethasonpropionatmikrokügelchen

[0248] Die aerodynamischen in vitro Eigenschaften von hohlen, porösen Mikrokügelchen aus Beclomethasonpropionat (BDP), wie sie in Beispiel XI hergestellt wurden, wurden unter Verwendung eines Kaskadenimpaktors Mark II von Andersen (Andersen Sampler, Atlanta, GA) und eines Aerosizers von Amherst (Amherst

Instruments, Amherst, MA) charakterisiert.

[0249] DPI-Untersuchung. Ungefähr 300 µg der sprühgetrockneten Mikrokügelchen wurden in eine gesetzlich geschützte Inhalationsvorrichtung gefüllt. Die Aktivierung und nachfolgende Erzeugung einer Wolke des Trockenpulvers wurden durch die Auslösung von 50 µl druckbeaufschlagtem HFA 134a durch ein langes Ansaugrohr erzielt. Das druckbeaufschlagte HFA 134a zwang Luft durch das Ansaugrohr in Richtung der Probenkammer und brachte nachfolgend eine Wolke des Trockenpulvers in Aerosolform in die Luft. Die Trockenpulverwolke wurde dann mittels des Luftstroms, der durch die Untersuchungsvorrichtung gesaugt wurde, in den Kaskadenimpaktor eingeführt. Zur Analyse der Teilchengröße wurde eine einzige Betätigung in die Probenkammer des Aerosizers freigesetzt. Zehn Betätigungen wurden aus der Vorrichtung in den Impaktor freigesetzt. Ein Abstand von 30 Sekunden wurde zwischen jeder Betätigung verwendet.

[0250] MDI-Untersuchung. Eine MDI-Zubereitung von Mikrokügelchen aus Beclomethasondipropionat wurde wie in Beispiel XVI hergestellt. Zur Analyse der Teilchengröße wurde eine einzige Betätigung in die Probenkammer des Aerosizers freigesetzt. Zwanzig Betätigungen wurden aus der Vorrichtung in den Impaktor freigesetzt. Ein Abstand von 30 Sekunden wurde zwischen jeder Betätigung verwendet.

[0251] Die Ergebnisse, welche die Analyse der Teilchengröße des reinen BDP-Pulvers und des entweder aus einem DPI oder MDI freigesetzten BDP-Pulvers vergleichen, sind in Tabelle VI direkt nachstehend gezeigt.

Tabelle VI

Probe	durchschnittliche Größe (µm)	% unter 5,4 µm	95 % unter (µm)
reines Pulver	1,3	100	2,1
MDI	2,2	98,1	4,6
DPI	1,2	99,8	2,2

[0252] Wie in Beispiel XX war das aus dem DPI verabreichte BDP-Pulver nicht von dem reinen Pulver zu unterscheiden, was zeigt, dass während der Betätigung eine geringe oder keine Aggregation stattfand. Andererseits wurde unter Verwendung eines MDI eine gewisse Aggregation beobachtet, was durch den größeren aerodynamischen Durchmesser der aus der Vorrichtung verabreichten Teilchen gezeigt wurde.

[0253] Das sprühgetrocknete BDP-Pulver, das aus dem DPI verabreicht wurde, wies, verglichen mit dem MDI, eine erhöhte Ablagerung in der tieferen Lunge und eine minimierte Ablagerung im Rachen auf. Die MDI-Formulierung wies einen Anteil an feinen Teilchen (FPF) von 79% und eine Dosis an feinen Teilchen (FPD) von 77 µg/Betätigung auf, während der DPI einen FPF von 87% und eine FPD von 100 µg/Betätigung aufwies.

[0254] Dieses vorstehende Beispiel dient zur Veranschaulichung der innewohnenden Variabilität der vorliegenden Erfindung als Plattform zur Arzneistoffverabreichung, die ein beliebiges von mehreren Arzneimitteln wirksam einbringen kann und wirksam aus verschiedenen Arten von Verabreichungsvorrichtungen (hier MDI und DPI), die gegenwärtig auf dem pharmazeutischen Gebiet verwendet werden, verabreicht. Die ausgezeichneten Riesel- und aerodynamischen Eigenschaften der in den vorangehenden Beispielen gezeigten Trockenpulver werden in dem nächsten Beispiel weiter veranschaulicht.

XXII. Vergleich der Ergebnisse des Kaskadenimpaktors von Andersen hinsichtlich Albuterolsulfatmikrokügelchen und Rotacaps von Ventolin aus einer Rotahaler-Vorrichtung

[0255] Es wurde das folgende Verfahren angewandt, um die Inhalationseigenschaften der Rotocaps von Ventolin (eine im Handel erhältliche Formulierung) mit hohlen, porösen Albuterolsulfatmikrokügelchen, die gemäß der vorliegenden Erfindung hergestellt wurden, zu vergleichen. Beide Zubereitungen wurden aus einer Rotahaler-Vorrichtung in einen Kaskadenimpaktor Mark II mit 8 Stufen von Andersen, der mit einem Durchfluss von 60 l/min betrieben wurde, freigesetzt. Die Herstellung der Albuterolsulfatmikrokügelchen ist in Beispiel X beschrieben, wobei die Albuterolsulfatablagerung im Kaskadenimpaktor, wie in Beispiel XV beschrieben, analysiert wurde. Ungefähr 300 µg Albuterolsulfatmikrokügelchen wurden manuell in leere Rotocap-Gelatinecapseln von Ventolin gefüllt. Das in der Packungsbeilage beschriebene Verfahren zum Einfüllen und Auslösen der Arzneistoffcapseln mit einer Rotahaler-Vorrichtung wurde befolgt. Zehn Betätigungen wurden aus der Vorrichtung in den Impaktor freigesetzt. Ein Abstand von 30 Sekunden wurde zwischen jeder Betätigung verwendet.

[0256] Die Ergebnisse, welche die Kaskadenimpaktoranalyse der Rotocaps von Ventolin und der hohlen, porösen Albuterolsulfatmikrokügelchen, die aus einer Rotahaler-Vorrichtung freigesetzt wurden, vergleichen, sind in Tabelle VII direkt nachstehend gezeigt.

Tabelle VII

Probe	MMAD (GSD)	Anteil an feinen Teilchen, %	Dosis an feinen Teilchen ($\mu\text{g}/\text{Dosis}$)
Rotacaps von Ventolin (n = 2)	7,869 (1,6064)	20	15
Albuterolsulfatmikrokügelchen (n = 3)	4,822 (1,9082)	63	60

[0257] Das hohle, poröse Albuterolsulfatpulver, das aus der Rotohaler-Vorrichtung verabreicht wurde, wies, verglichen mit den Rotacaps von Ventolin, einen wesentlich höheren Anteil an feinen Teilchen (3-fach) und einen kleineren MMAD-Wert auf. In dieser Hinsicht wies die im Handel erhältliche Rotocap-Formulierung von Ventolin einen Anteil an feinen Teilchen (FPF) von 20% und eine Dosis an feinen Teilchen (FPD) von 15 $\mu\text{g}/\text{Betätigung}$ auf, während die hohlen, porösen Albuterolsulfatmikrokügelchen einen FPF von 83% und eine FPD von 60 $\mu\text{g}/\text{Betätigung}$ aufwiesen.

[0258] Das vorstehende Beispiel veranschaulicht die ausgezeichneten Riesel- und aerodynamischen Eigenschaften der sprühgetrockneten Pulver, die aus einer Rotohaler-Vorrichtung verabreicht wurden. Ferner zeigt dieses Beispiel, dass die feinen Pulver ohne Trägerteilchen wirksam verabreicht werden können.

XXIII. Vernebelung von porösen Teilchenstrukturen, umfassend Phospholipide und Cromolynnatrium in Perfluorooctylethan, unter Verwendung eines MicroMist-Verneblers

[0259] 40 mg der Mikrokügelchen auf Lipidbasis, die 50 Gew.-% Cromolynnatrium enthielten (wie aus Beispiel XII), wurden durch Schütteln in 10 ml Perfluorooctylethan (PFOE) dispergiert, wobei eine Suspension gebildet wurde. Die Suspension wurde unter Verwendung eines Einmalverneblers MicroMist (DeVilbiss) und eines Druckluftkompressors PulmoAide (DeVilbiss) vernebelt, bis die Fluorkohlenstoffflüssigkeit abgegeben oder verdampft war. Wie vorstehend in Beispiel XV beschrieben, wurde ein Kaskadenimpaktor von Andersen zur Messung der so erhaltenen Teilchengrößenverteilung verwendet. Insbesondere wurde durch UV-Absorption bei 326 nm der Cromolynnatriumgehalt gemessen. Der Anteil an feinen Teilchen ist das Verhältnis der in den Stufen 2 bis 7 abgelagerten Teilchen zu denen, die in allen Stufen des Impaktors abgelagert wurden. Die Masse an feinen Teilchen ist das Gewicht des in den Stufen 2 bis 7 abgelagerten Materials. Der Anteil in der tieferen Lunge ist das Verhältnis der in den Stufen 5 bis 7 des Impaktors abgelagerten Teilchen (die mit den Alveolen korrelieren) zu denen, die in allen Stufen abgelagert wurden. Die Masse in der tieferen Lunge ist das Gewicht des in den Stufen 5 bis 7 abgelagerten Materials. Tabelle VIII direkt nachstehend stellt eine Zusammenfassung der Ergebnisse bereit.

Tabelle VIII

Anteil an feinen Teilchen	Masse an feinen Teilchen	Anteil in der tieferen Lunge	Masse in der tieferen Lunge
90 %	6 mg	75 %	5 mg

XXIV. Vernebelung von porösen Teilchenstrukturen, umfassend Phospholipide und Cromolynnatrium in Perfluorooctylethan, unter Verwendung eines Raindrop-Verneblers

[0260] Eine Menge von Mikrokügelchen auf Lipidbasis, die 50% Cromolynnatrium enthielten, wie aus Beispiel XII, mit einem Gewicht von 40 mg wurde durch Schütteln in 10 ml Perfluorooctylethan (PFOE) dispergiert, wobei eine Suspension gebildet wurde. Die Suspension wurde unter Verwendung eines Einmalverneblers Raindrop (Nellcor Puritan Bennet), der mit einem Druckluftkompressor PulmoAide (DeVilbiss) verbunden war, vernebelt, bis die Fluorkohlenstoffflüssigkeit abgegeben oder verdampft war. Ein Kaskadenimpaktor von Andersen wurde zur Messung der so erhaltenen Teilchengrößenverteilung auf die in den Beispielen XV und XXIII beschriebene Art und Weise verwendet. Tabelle IX direkt nachstehend stellt eine Zusammenfassung der Ergebnisse bereit.

Tabelle IX

Anteil an feinen Teilchen	Masse an feinen Teilchen	Anteil in der tieferen Lunge	Masse in der tieferen Lunge
90 %	4 mg	80 %	3 mg

XXV. Vernebelung einer wässrigen Cromolynnatriumlösung

[0261] Der Inhalt eines Plastikfläschchens, das eine Einheitsdosis einer Inhalationslösung von 20 mg Cromolynnatrium in 2 ml gereinigtem Wasser (Dey Laboratories) enthielt, wurde unter Verwendung eines Einmalverneblers MicroMist (DeVilbiss) und eines Druckluftkompressors PulmoAide (DeVilbiss) vernebelt. Die Cromolynnatriumlösung wurde 30 Minuten vernebelt. Ein Kaskadenimpaktor von Andersen wurde zur Messung der so erhaltenen Größenverteilung der vernebelten Teilchen durch das vorstehend in Beispiel XV beschriebene Verfahren verwendet. Tabelle X direkt nachstehend stellt eine Zusammenfassung der Ergebnisse bereit.

Tabelle X

Anteil an feinen Teilchen	Masse an feinen Teilchen	Anteil in der tieferen Lunge	Masse in der tieferen Lunge
90 %	7 mg	60 %	5 mg

[0262] Was die vorliegenden Ergebnisse anbelangt, ist es selbstverständlich, dass die Formulierungen, die aus Fluorkohlenstoffsuspensionsmedien in den Beispielen XXIII und XXIV vernebelt wurden, einen größeren Prozentgehalt der Ablagerung in tieferer Lunge als die wässrige Lösung bereitstellten. Derartige hohe Ablagerungsraten tief in der Lunge sind besonders wünschenswert, wenn Mittel an den systemischen Kreislauf eines Patienten verabreicht werden.

Patentansprüche

1. Pulverzusammensetzung, die eine Mehrzahl von perforierten Mikrostrukturen umfasst, wobei diese Mikrostrukturen einen Wirkstoff, einen durchschnittlichen aerodynamischen Durchmesser von weniger als 5 μm und eine Schüttdichte von weniger als 0,5g/cm³ umfassen, wobei bei Suspension in einem flüssigen Medium das Volumen des Mediums, welches durch die perforierten Mikrostrukturen verdrängt wird, weniger als 70% des mittleren Mikrostrukturvolumens umfasst, das durch die Mikrostrukturgrenze definiert wurde, wenn die Mikrostrukturen massiv wären.
2. Pulver gemäß Anspruch 1, wobei die Mikrostrukturen eine durchschnittliche geometrische Teilchengröße von 1 bis 30 μm aufweisen.
3. Pulver gemäß Anspruch 1 oder 2, das weiterhin Calcium umfasst.
4. Pulver gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei die Mikrostrukturen eine durchschnittliche Porosität von 0,5 bis 80% aufweisen.
5. Pulver gemäß Anspruch 4, wobei die Mikrostrukturen eine durchschnittliche Porengröße von 20 bis 200 nm aufweisen.
6. Pulver gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei die Schüttdichte weniger als 0,1 g/cm³ beträgt.
7. Pulver gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei die perforierten Mikrostrukturen hohle poröse Mikrokügelchen umfassen.
8. Mikrokügelchen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, die weiterhin eine Hüllendicke zwischen 0,1 und 0,5 nm umfassen.
9. Pulver gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8, wobei der durchschnittliche aerodynamische Durchmesser der teilchenförmigen Mikrostrukturen zwischen 0,5 und 5 μm beträgt.

10. Pulver gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9, wobei die teilchenförmigen Mikrostrukturen einen durchschnittlichen geometrischen Durchmesser von weniger als 5 µm aufweisen.
11. Pulver gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10, wobei die Mikrostrukturen eine oberflächenaktive Substanz umfassen, die ausgewählt ist aus Phospholipiden, nichtionischen Detergentien, nichtionischen Blockcopolymeren, ionischen oberflächenaktiven Substanzen, biokompatiblen fluorinierten oberflächenaktiven Substanzen und Kombinationen davon.
12. Pulver gemäß Anspruch 11, wobei die oberflächenaktive Substanz ein Phospholipid ist, welches ausgewählt ist aus Dilauroylphosphatidylcholin, Dioleoyl-phosphatidylcholin, Dipalmitoylphosphatidylcholin, Distearoylphosphatidylcholin, Dibehenoylphosphatidylcholin, Diarachidoylphosphatidylcholin und Kombinationen davon.
13. Pulver gemäß Anspruch 12, wobei das Phospholipid eine Übergangstemperatur vom Gel zum Flüssigkristall von mehr als 40 °C aufweist.
14. Pulver gemäß einem der Ansprüche 1 bis 13, wobei der Wirkstoff ein biologischer Wirkstoff ist, der ausgewählt ist aus Antiallergika, Bronchodilatoren, pulmonaren Lungensurfaktanten, Analgetika, Antibiotika, Antinfektiva, Leukotrienhemmern oder – antagonistischen, Antihistaminika, antiinflammatorisch wirksamen Substanzen, Antineoplastika, Anticholinergika, Anästhetika, Tuberkulosemitteln, Darstellungsmitteln, kardiovaskulären Mitteln, Enzymen, Steroiden, genetischem Material, viralen Vektoren, Antisense-Mitteln, Proteinen, Peptiden und Kombinationen davon.
15. Pulver gemäß Anspruch 14, wobei der biologische Wirkstoff ausgewählt ist aus Fentanyl, Morphin, einem Lungensurfaktant, LHRH, Leuprolid, Interferon, Goserelin, Insulin und Wachstumshormonen.
16. Pulver gemäß einem der Ansprüche 1 bis 15, welches einen Anteil an feinen Teilchen von mehr als 20 Gew.-% umfasst.
17. Pulver gemäß Anspruch 16, wobei der Anteil an feinen Teilchen in einem Bereich von 25 bis 80 Gew.-% liegt.
18. Pulver gemäß Anspruch 16, wobei der Anteil an feinen Teilchen in einem Bereich von 30 bis 70 Gew.-% liegt.
19. Pulver gemäß einem der Ansprüche 1 bis 18, welches bei Verabreichung durch ein Inhalationsgerät eine Ablagerung im Hals von weniger als etwa 40 Gew.-% umfasst.
20. Pulver gemäß Anspruch 19, wobei die Ablagerung im Hals weniger als 20 Gew.-% beträgt.
21. Pulver gemäß einem der Ansprüche 1 bis 20, wobei die perforierten Mikrostrukturen in einer Einheitsdosierungsform bereitgestellt werden.
22. Verfahren zur Bildung einer teilchenförmigen Zusammensetzung, die perforierte Mikrostrukturen umfasst, durch Sprühtrocknen, umfassend:
Bereitstellen eines Ausgangsmaterials, welches ein Phospholipid und Calciumchlorid umfasst;
Zerstäuben des Ausgangsmaterials, um dispergierte Tröpfchen herzustellen; und Trocknen dieser Tröpfchen, um perforierte Mikrostrukturen, die Phospholipid und Calcium umfassen, herzustellen, wobei die Teilchen eine Schüttdichte von weniger als 0,5g/cm³ umfassen.
23. Verfahren gemäß Anspruch 22, das weiterhin das Sammeln der Teilchen umfasst.
24. Verfahren gemäß Anspruch 22 oder 23, wobei das Ausgangsmaterial weiterhin einen biologischen Wirkstoff umfasst, der ausgewählt ist aus Antiallergika, Bronchodilatoren, pulmonaren Lungensurfaktanten, Analgetika, Antibiotika, Antinfektiva, Leukotrienhemmer oder -antagonisten, Antihistaminika, antiinflammatorisch wirksamen Substanzen, Antineoplastika, Anticholinergika, Anästhetika, Tuberkulosemitteln, Darstellungsmitteln, kardiovaskulären Mitteln, Enzymen, Steroiden, genetischem Material, viralen Vektoren, Antisense-Mitteln, Proteinen, Peptiden und Kombinationen davon.
25. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 22 bis 24, wobei das Ausgangsmaterial ein kolloidales System

umfasst, welches ausgewählt ist aus Emulsionen, Umkehrmulsionen, Mikroemulsionen, multiplen Emulsionen, Teilchendisersionen oder Aufschlammungen.

26. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 22 bis 25, wobei das Ausgangsmaterial 2 bis 50% Vol./Vol. eines Treibmittels umfasst, welches ausgewählt ist aus fluorierten Verbindungen, nicht-fluorierten Ölen, Ammoniumsalzen, Alkoholen und Kohlenwasserstoff mit einem Siedepunkt unter 100°C, Chloroform, Ethylacetat, Aceton, Stickstoff, Kohlenstoffdioxid und Campher oder Latex.

27. Verfahren gemäß Anspruch 26, wobei das Trocknen in einem Sprühtrockner durchgeführt wird, der mit einer Ausgangstemperatur betrieben wird, die mindestens 20°C geringer ist als der Siedepunkt des Treibmittels.

28. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 22 bis 27, wobei das Phospholipid ausgewählt ist aus Dilauroylphosphatidylcholin, Dioleoylphosphatidylcholin, Dipalmitoylphosphatidylcholin, Disteroylphosphatidylcholin, Dibehenoylphosphatidylcholin, Diarachidoylphosphatidylcholin und Kombinationen davon.

29. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 26 bis 28, wobei das Ausgangsmaterial ein Verhältnis Treibmittel zu Phospholipid von mindestens 4,8 Gew./Gew. umfasst.

30. Verfahren gemäß Anspruch 29, wobei das Treibmittel/Phospholipid-Verhältnis innerhalb 10 bis 50 Gew./Gew. liegt.

31. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 22 bis 30, wobei der aerodynamische Durchmesser der gesammelten Teilchen zwischen 0,5 und 5,0 µm liegt.

32. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 22 bis 31, wobei die Teilchen einen durchschnittlichen geometrischen Durchmesser zwischen 1 und 30 µm aufweisen.

33. Verfahren gemäß Anspruch 32, wobei die Teilchen einen durchschnittlichen geometrischen Durchmesser von weniger als 5 µm aufweisen.

34. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 22 bis 33, wobei die Teilchen eine Schüttdichte von weniger als 0,1 g/cm³ umfassen.

35. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 22 bis 34, wobei die gesammelten Teilchen hohle poröse Mikrokügelchen umfassen.

36. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 26 bis 35, wobei das Treibmittel eine fluorierte Verbindung umfasst, welche ausgewählt ist aus Perfluorooctylbromid und Perfluorbutylethan.

37. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 26 bis 35, wobei das Treibmittel ein Ammoniumsalz umfasst, welches ausgewählt ist aus Ammoniumcarbonat, Ammoniumacetat, Ammoniumchlorid und Campher.

38. Verfahren zur Herstellung eines Pulvers, das perforierte Mikrostrukturen umfasst, durch Sprühtrocknen, umfassend:

Bereitstellen eines Ausgangsmaterials, umfassend einen biologischen Wirkstoff, eine oberflächenaktive Substanz und 2 bis 50% Vol./Vol. eines Treibmittels, welches ausgewählt ist aus fluorierten Verbindungen, nicht-fluorierten Ölen, Ammoniumsalzen, Alkoholen mit einem Siedepunkt von weniger als 100°C, Kohlenwasserstoffen, Chloroform, Ethylacetat, Aceton, Stickstoff, Kohlenstoffdioxid, Campher und Latex; Zerstäuben des Ausgangsmaterials, um dispergierte Tröpfchen herzustellen; und Trocknen dieser Tröpfchen, um perforierte Mikrostrukturen zu bilden, die den biologischen Wirkstoff und die oberflächenaktive Substanz umfassen.

39. Verfahren gemäß Anspruch 38, das weiterhin das Sammeln der perforierten Mikrostrukturen umfasst.

40. Verfahren gemäß Anspruch 38 oder 39, wobei die oberflächenaktive Substanz ein Phospholipid ist, welches ausgewählt ist aus Dilauroylphosphatidylcholin, Dioleoylphosphatidylcholin, Dipalmitoylphosphatidylcholin, Disteroylphosphatidylcholin, Dibehenoylphosphatidylcholin, Diarachidoylphosphatidylcholin und Kombinationen davon.

41. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 38 bis 40, wobei das Treibmittel eine fluorierte Verbindung um-

fasst, die ausgewählt ist aus Perfluorocetyl bromid, Perfluorbutylethan und Perfluorjodid.

42. Verfahren gemäß Anspruch 41, wobei das Ausgangsmaterial ein Verhältnis Treibmittel zu oberflächenaktiver Substanz von mindestens 4,8 Gew./Gew. umfasst.

43. Verfahren gemäß Anspruch 42, wobei das Verhältnis Treibmittel/oberflächenaktive Substanz innerhalb 10 bis 60 Gew./Gew. liegt.

44. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 38 bis 43, wobei der aerodynamische Durchmesser der gesammelten perforierten Mikrostrukturen zwischen 0,5 und 5,0 μm liegt.

45. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 38 bis 44, wobei die perforierten Mikrostrukturen einen durchschnittlichen geometrischen Durchmesser zwischen 1 und 30 μm aufweisen.

46. Verfahren gemäß Anspruch 45, wobei die perforierten Mikrostrukturen einen durchschnittlichen geometrischen Durchmesser von weniger als 5 μm aufweisen.

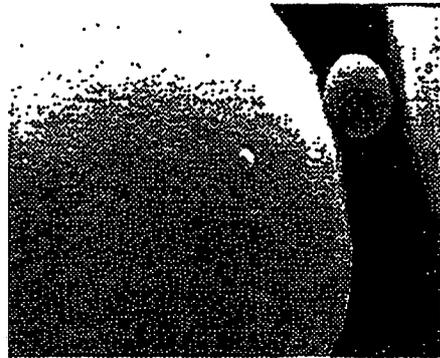
47. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 38 bis 46, wobei die perforierten Mikrostrukturen eine Schüttdichte von weniger als 0,1 g/cm^3 umfassen.

48. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 38 bis 47, wobei die perforierten Mikrostrukturen hohle poröse Mikrokügelchen umfassen.

49. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 38 bis 48, wobei das Treibmittel ein Ammoniumsalz umfasst, welches ausgewählt ist aus Ammoniumcarbonat, Ammoniumacetat und Ammoniumchlorid oder Campher.

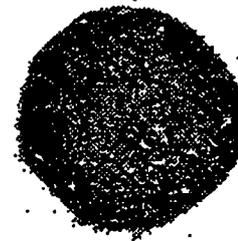
Es folgen 6 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen



1A1

PFC/PC = 0



1A2



1B1

PFC/PC = 1,1



1B2



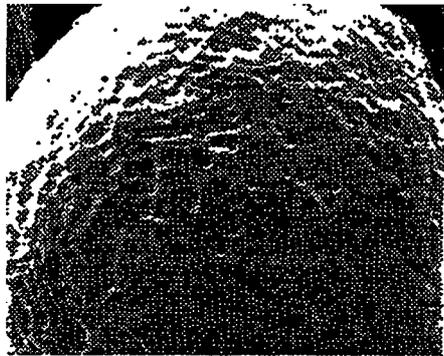
1C1

PFC/PC = 2,2



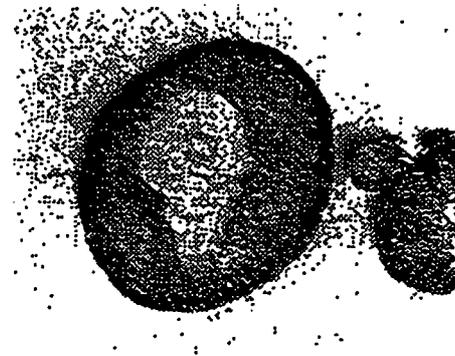
1C2

FIG. 1 (BLATT 1 VON 2)

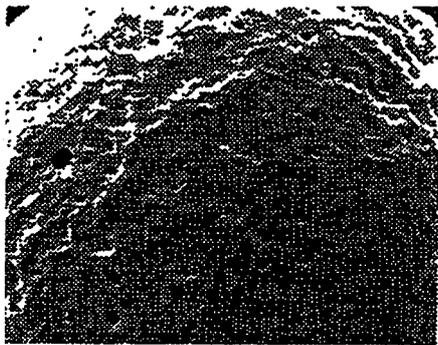


1D1

PFC/PC = 4,8



1D2

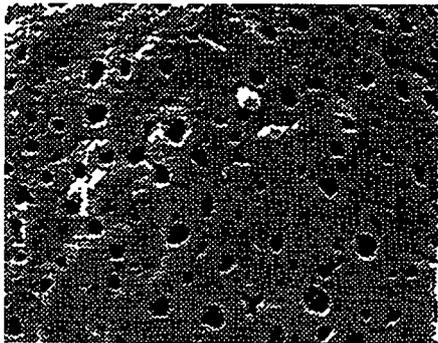


1E1

PFC/PC = 18,8

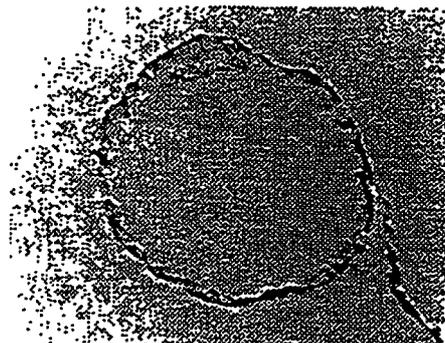


1E2



1F1

PFC/PC = 44,7



1F2

FIG. 1 (BLATT 2 VON 2)

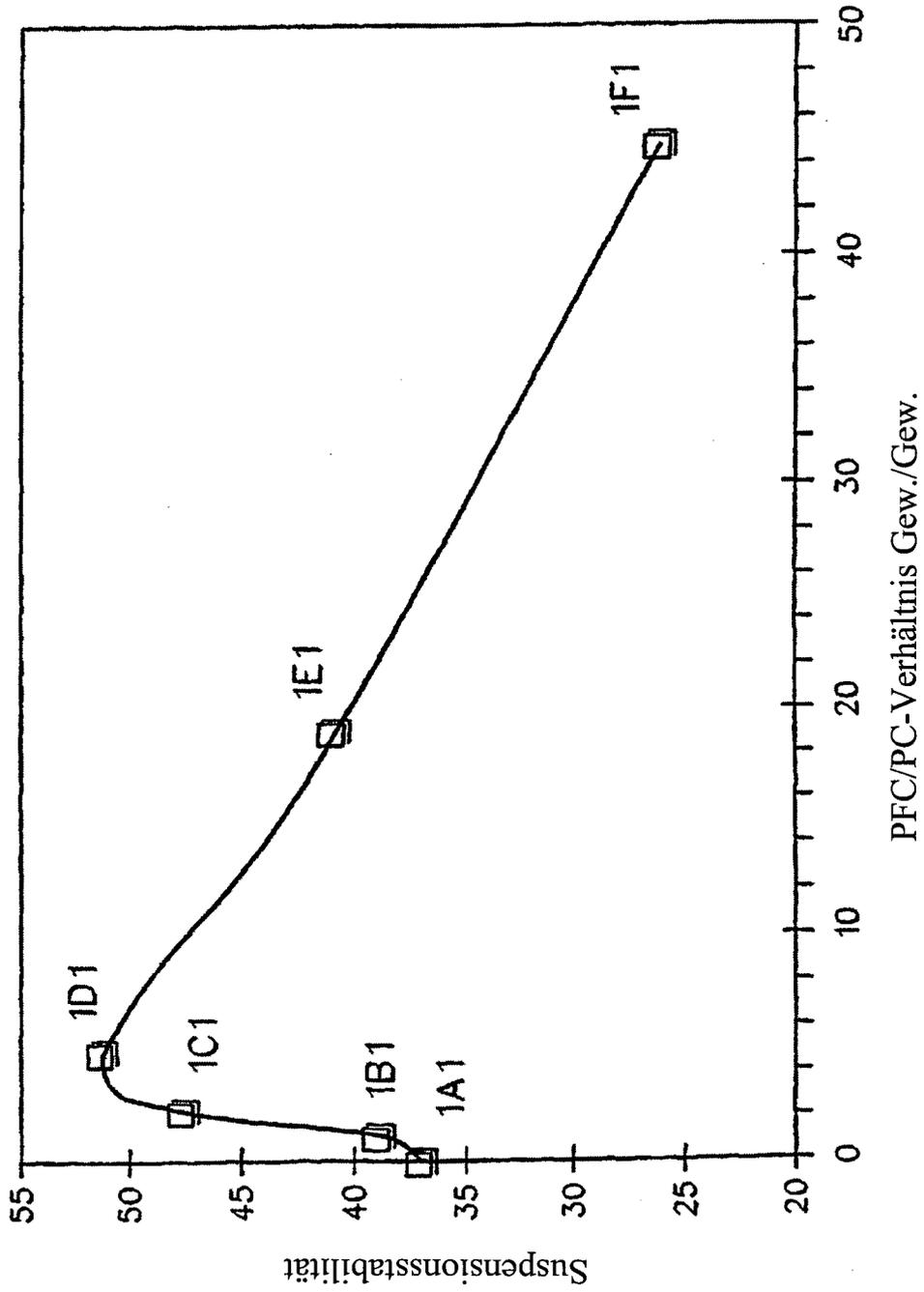


FIG. 2

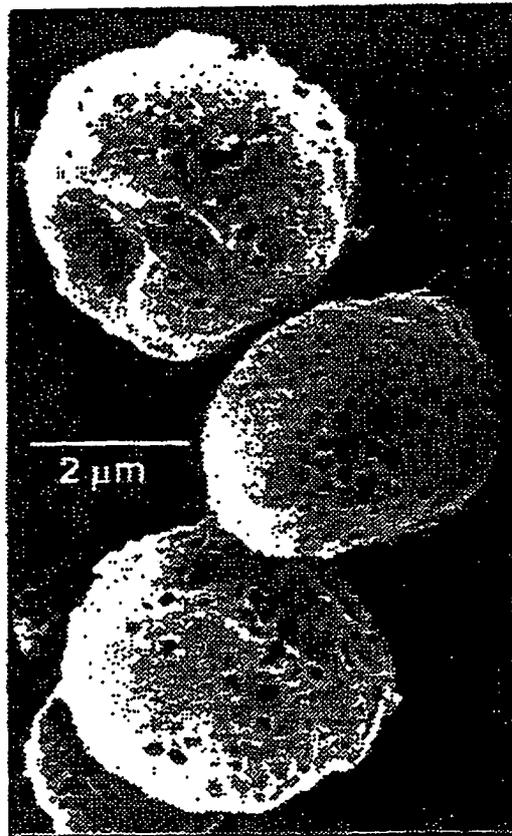


FIG. 3

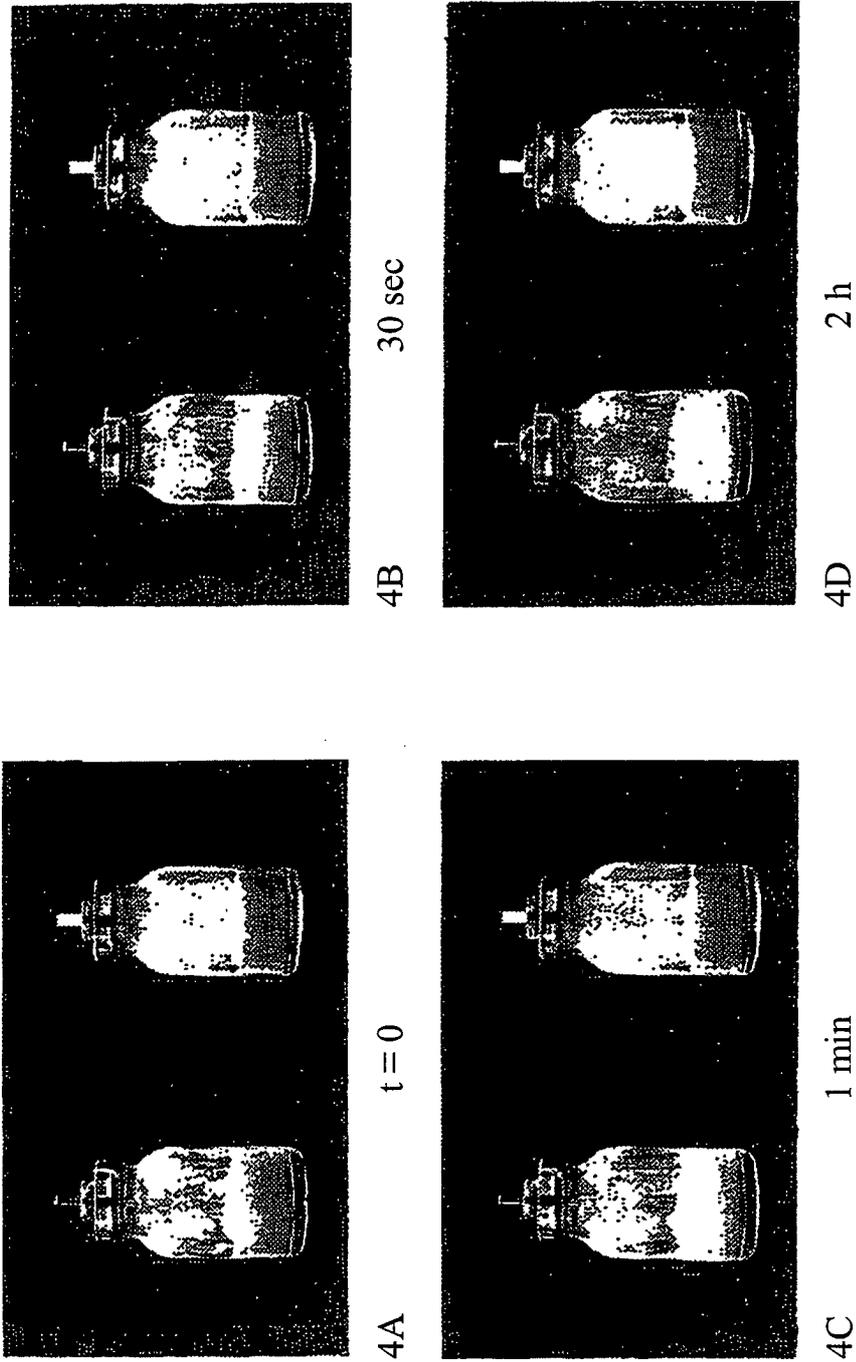


FIG. 4

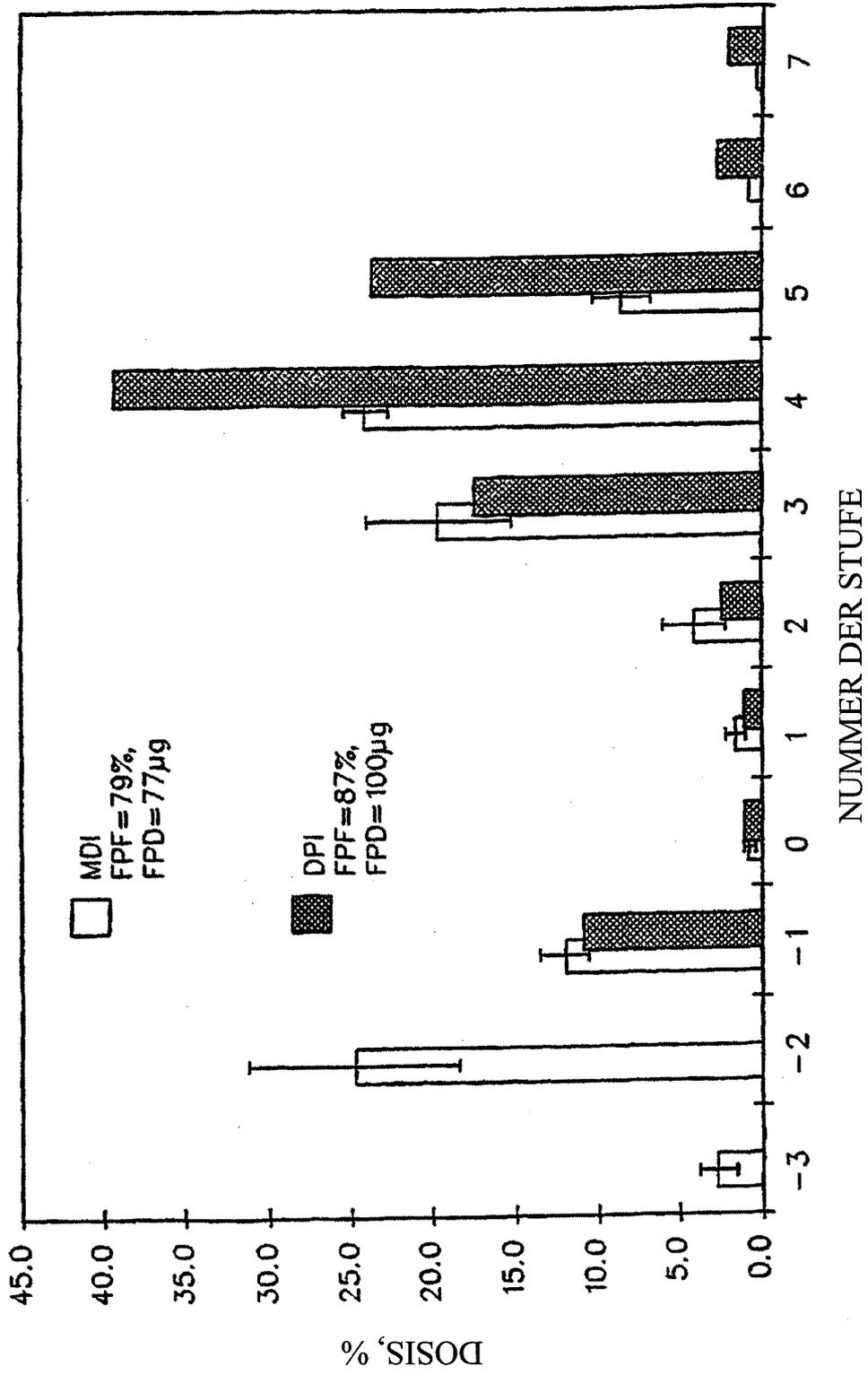


FIG. 5