(19) Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 695 11 374 T3** 2012.04.12

(12) Übersetzung der geänderten europäischen Patentschrift

(97) **EP 0 734 249 B2**
(21) Deutsches Aktenzeichen: **695 11 374.7**
(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US95/12972**
(96) Europäisches Aktenzeichen: **95 93 7397.8**
(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 1996/012471**
(86) PCT-Anmeldetag: **17.10.1995**
(87) Veröffentlichungstag der PCT-Anmeldung: **02.05.1996**
(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **02.10.1996**
(97) Veröffentlichungstag der Patenterteilung beim EPA: **11.08.1999**
(97) Veröffentlichungstag des geänderten Patents beim EPA: **21.12.2011**
(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **12.04.2012**

(51) Int Cl.: ***A61K 9/12*** (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 31/73 (2000.01)

Patentschrift wurde im Beschränkungsverfahren geändert

(30) Unionspriorität:
325705 **19.10.1994** **US**

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

(73) Patentinhaber:
Novartis AG, 4056, Basel, CH; Seattle Children's Hospital, Seattle, Wash., US

(74) Vertreter:
WUESTHOFF & WUESTHOFF Patent- und Rechtsanwälte, 81541, München, DE

(72) Erfinder:
SMITH, Arnold L., Columbia, MO 65203, US;
RAMSEY, Bonnie W., Seattle, WA 98112, US;
MONTGOMERY, Alan B., Bellevue, WA 98004, US

(54) Bezeichnung: **NEUE UND VERBESSERTE AMINOGLYKOSIDFORMULIERUNG ALS AEROSOL**

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

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

Gebiet der Erfindung

[0001] Die Erfindung betrifft eine neue und verbesserte Aminoglycosid-Formulierung für eine Abgabe durch Vernebeln. Insbesondere betrifft die Erfindung die Formulierung, die aus einer konzentrierten Lösung des Aminoglycosids, formuliert in 5 ml einer viertelnormalen Kochsalzlösung mit einem pH zwischen 5,5 und 6,5, besteht. Die Formulierung erlaubt und ist geeignet für eine Abgabe des Aminoglycosids an den Lungen-Endobronchialraum der Atemwege in einem Aerosol mit einem mittleren durchschnittlichen Massendurchmesser („mass medium average diameter") von überwiegend zwischen 1 und 5 µm. Die formulierte und abgegebene wirksame Menge des Aminoglycosids ist für eine Behandlung und Prophylaxe von akuten und chronischen Endobronchialinfektionen, insbesondere jenen, die durch das Bakterium Pseudomonas aeruginosa verursacht werden, ausreichend. Die neue Formulierung hat ein kleines Volumen, gibt jedoch eine wirksame Dosis von Aminoglycosid an den Ort der Infektion ab.

OFFENBARUNGEN DES STANDES DER TECHNIK UND VERWANDTER FACHGEBIETE

[0002] Pseudomonas aeruginosa wächst in dem Endobronchialraum und wird im Sputum infizierter Individuen gefunden. Während Verschlimmerungen der Infektion tritt ein solches Wachstum auch in den Alveolen auf. Die häufigste repräsentative Erkrankung einer bakteriellen Endobronchialinfektion durch Pseudomonas aeruginosa ist zystische Fibrose.

[0003] Zystische Fibrose (CF) ist eine häufige genetische Erkrankung, die durch die Entzündung und fortschreitende Zerstörung von Lungengewebe gekennzeichnet ist. Die Schwächung der Lungen bei CF-Patienten ist verbunden mit einer Akkumulation von purulentem Sputum, das als Ergebnis von chronischen Endobronchialinfektionen, die durch H. influenzae, Staphylococcus aureus und Pseudomonas aeruginosa verursacht werden, produziert wird. Nahezu alle unter CF leidenden Personen sterben früher oder später an akuter respiratorischer Insuffizienz. Das Auftreten der gegen Pseudomonas antibiotisch wirksamen Aminoglycoside, wie Tobramycin, hat die Mortalität von CF-Patienten verringert und deren Lebensdauer erhöht.

[0004] Tobramycin ist ein Aminoglycosid, das spezifisch gegen Pseudomonas aeruginosa wirksam ist. Wenn es parenteral über eine kurze Zeitspanne hinweg verabreicht wird, ist gezeigt worden, daß es erfolgreich Verschlimmerungen, die bei Patienten mit CF auftreten, behandeln kann.

[0005] Gegenwärtig ist eine parenterale Verabreichung eines Aminoglycosids und eines β-Lactams, die gegen Pseudomonas aeruginosa wirksam sind, die Behandlung der Wahl bei chronischer Bronchitis oder Bronchiektase, die bei CF-Patienten festgestellt werden. Jedoch ist die Penetration von Aminoglycosiden in die Bronchialsekrete gering bei annähernd nur ungefähr 12% maximaler Serumkonzentration (Rev. Infect. Dis., 3: 67 (1981)). Gemäß Advances in Pediatric Infections Diseases, 8: 53 (1993) hemmt Sputum selbst die biologische Aktivität von Aminoglycosiden aufgrund seiner hohen Ionenstärke und der Anwesenheit zweiwertiger Kationen. Sputum enthält auch Mucin-Glycoproteine und DNA, die Aminoglycoside binden. Diese inhibitorische Aktivität kann überwunden werden, indem die Konzentration von Aminoglycosiden im Sputum auf die zehnfache minimale inhibitorische Konzentration des speziellen Pseudomonas aeruginosa-Isolats erhöht wird (J. Infect. Dis., 148: 1069 (1983)).

[0006] Aminoglycoside penetrieren nur schlecht in das Sputum und dementsprechend ist eine parenterale Verabreichung hoher Dosen erforderlich, um therapeutische Konzentrationen in Sputum zu erzielen. Dies erhöht das Risiko systemischer Toxizität einschließlich Ototoxizität und Nephrotoxizität, da das Serum hohe Aminoglycosidkonzentrationen enthält. Eine intravenöse Therapie kann die Belastung des Patienten erhöhen, erfordert häufig einen Krankenhausaufenthalt, was die Behandlungskosten erhöht und den Patienten potentiellen anderen Infektionen aussetzt.

[0007] Es wurden bereits früher Versuche unternommen, Aminoglycoside durch ein Aerosol zu verabreichen. Wenn hohe Dosen von Aminoglycosiden, wie Tobramycin, an die Lungen durch Vernebeln verabreicht werden, werden Sputumkonzentrationen von Tobramycin maximiert und Serumspiegel minimiert. Folglich hat eine Verabreichung von Aminoglycosiden durch Vernebelung den Vorteil, daß systemische Toxizität verringert wird, während wirksame Konzentrationen des Antibiotikums im Sputum bereitgestellt werden. Die Bronchialbarriere beschränkt die Bewegung von vernebeltem Aminoglycosid und verhindert, daß Aminoglycosid hohe systemi-

sche Konzentrationen erreicht. Unglücklicherweise erfordern die physikalischen Eigenschaften von Aminoglycosiden eine relativ hohe Dosis des Arzneimittels für eine Vernebelung und eine solche Behandlung wird dann ziemlich teuer.

[0008] Über eine der ersten Studien, die vernebelte Antibiotika für die Behandlung von CF verwendete, wurde in Lancet, 22: 1377–9 (1981) berichtet. Eine kontrollierte Doppelblindstudie an zwanzig CF-Patienten zeigte, daß eine Aerosolverabreichung von Carbenicillin und dem Aminoglycosid Gentamycin die Gesundheit von CF-Patienten verbessern kann. Seit jener Zeit haben vereinzelte Berichte in der Literatur eine Aerosolabgabe von Aminoglycosiden allgemein und von Tobramycin im Speziellen untersucht. Jedoch ist eine klinische Auswertung und ein Vergleich dieser Studien oftmals aufgrund der Unterschiede in den Antibiotikaformulierungen, Atemtechniken, Verneblern und Verdichtern schwierig. Darüber hinaus ist die Aerosolabgabe oftmals schwierig auszuwerten, daß sich die Formulierungen, Verneblungsvorrichtungen, Dosierungen, Teilchengrößenverteilungen, u. s. w. unterscheiden. Wenn beispielsweise das Aerosol eine große Anzahl von Teilchen mit einer MMAD über 5 μm enthält, werden diese in den oberen Atemwegen abgeschieden, was die Menge an Antibiotikum verringert, die an den Ort der Infektion in dem unteren Respirationstrakt abgegeben wird. Ein Artikel, der in Arch. Dis. Child., 68: 788 (1993) veröffentlicht worden ist, betont die Notwendigkeit für standardisierte Prozeduren und für eine Verbesserung der Verabreichung von Arzneimittel über Aerosol an CF-Patienten.

[0009] Es ist speziell bei CF-Patienten eine Verneblung von Tobramycin versucht und eingesetzt worden, um Pseudomonas aeruginosa-Infektionen zu unterdrücken und dadurch Lungenentzündung zu verringern und die Lungenfunktion zu verbessern.

[0010] Eine Verneblung von Aminoglycosiden hat den Vorteil, daß man in der Lage ist, hohe Konzentrationen des Arzneimittels direkt an die Atemwege bei geringer systemischer Absorption zu verabreichen. Dies erlaubt die Entwicklung einer sichereren Langzeittherapie. Die wirksame Aerosolverabreichung wird jedoch gegenwärtig durch das Fehlen von Zusatzstoff-freien und physiologisch ausgewogenen Formulierungen und insbesondere durch die Unfähigkeit bestimmter Vernebler, Aerosole mit kleiner und gleichförmiger Teilchengröße zu erzeugen, vereitelt. Ein Bereich von vernebelten Teilchen, der benötigt wird, um das Arzneimittel an den Endobronchialraum, den Ort der Infektion, abzugeben, ist 1–5 μm. Viele Vernebler, die Aminoglycoside vernebeln, erzeugen eine große Zahl von Aersolteilchen im Bereich von 50–100 μm. Um therapeutisch wirksam zu sein, sollte die Mehrzahl von vernebelten Aminoglycosid-Teilchen keinen größeren MMAD als zwischen 1 und 5 μm haben. Wenn das Aerosol eine große Anzahl von Teilchen mit einem MMAD über 5 μm enthält, werden diese in den oberen Atemwegen abgeschieden, was die Menge an Antibiotikum, das an den Ort der Infektion in dem unteren Respirationstrakt abgegeben wird, verringert. Obwohl Aminoglycoside systemisch nicht sehr rasch durch die Schleimhautmembran hindurch absorbiert werden, besteht nach wie vor ein gewisses Risiko systemischer Toxizität, die sich bei einigen Patienten entwickelt.

[0011] Das Verstopfen der kleineren Bronchien oder Bronchiolen und folglich das Verhindern einer Abgabe des Arzneimittels in einen Endobronchialraum, wo das Bakterium lebt, ist eine potentielle Beschränkung, die mit Aerosolen, die gegenwärtig verfügbar sind und für eine Behandlung von Pseudomonas aeruginosa-Infektionen verwendet werden, verbunden ist. Zusätzlich erzeugt eine Vergeudung des Arzneimittels, die während einer Abgabe der größeren Teilchen an Orte, wo das Arzneimittel nicht wirksam ist, auftritt, einen substantiellen wirtschaftlichen Verlust und erhöht die Kosten der Behandlung.

[0012] Gegenwärtig können zwei Typen verfügbarer Vernebler, Strahl- und Ultraschallvernebler, Aerosolteilchen mit Größen zwischen 1 und 5 μm erzeugen und abgeben. Dies sind Teilchengrößen, die für eine Behandlung von Pseudomonas aeruginosa-Infektionen optimal sind. Jedoch sind diese Vernebler nicht in der Lage, die Aminoglycoside und insbesondere Tobramycin in irgendeiner effizienten Weise abzugeben, da sie nicht in der Lage sind, kleine Volumen von konzentriertem Aminoglycosid, das auf Standardweise in normaler Kochsalzlösung formuliert ist, zu vernebeln.

[0013] Typischerweise konnte eine Verneblung der Aminoglycoside, wie Tobramycin, des Standes der Technik nur Formulierungen einsetzen, die hohe Volumina enthalten, wie beispielsweise die für eine Verneblung durch einen DeVilbiss-Ultraschallvernebler geeignete Formulierung, bei der 20 mg Tobramycin pro 1 ml normaler Kochsalzlösung in großen 30 ml-Volumen formuliert waren. Dies führt zu einer Anhäufung einer unnötig hohen Konzentration von Arzneimittel im Sputum, zu einer Entwicklung von Nebenwirkungen, zu einer Vergeudung von Arzneimittel, einer Verlängerung der Behandlungsdauer, einem Bedarf an Verneblern, die große Volumen handhaben, und dies ist allgemein kostspielig, mühsam und unpraktisch. Das Erfordernis von Verneblern, die große Volumen handhaben, verkompliziert oder verhindert deren Verwendung zu Hause oder ambulant, was folglich einen Besuch einer Arztpraxis oder eines Krankenhauses notwendig macht.

[0014] Dementsprechend wäre es überaus vorteilhaft, die Formulierung, die effizient sowohl in einem Strahl- als auch einem Ultraschallvernebler vernebelt werden könnte, bereitzustellen.

[0015] Ein anderes Erfordernis für eine akzeptable Formulierung ist ihre adäquate Lagerungsbeständigkeit. Im allgemeinen enthalten intravenöse Aminoglycosid- und insbesondere Tobramycin-Lösungen Phenol oder andere Konservierungsstoffe, um ihre Wirksamkeit aufrechtzuerhalten und die Produktion von Abbauprodukten, die die Aminoglycosidlösung färben könnten, zu minimieren. Jedoch können Phenol und andere Konservierungsmittel, wenn sie vernebelt werden, Bronchospasmen induzieren, ein unerwünschtes Auftreten bei Patienten mit Lungenerkrankungen, wie zystischer Fibrose.

[0016] Es wäre dementsprechend hochgradig vorteilhaft, eine Aminoglycosid-Formulierung bereitzustellen, die keine Konservierungsmittel enthält, deren pH auf Werte angepaßt ist, die eine Verfärbung verlangsamen oder verhindern, wodurch eine adäquate Lagerungsbeständigkeit der Formulierung sichergestellt wird, die für kommerziellen Vertrieb, Lagerung und Verwendung geeignet ist.

[0017] In Anbetracht aller Probleme und Nachteile, die mit der Aerosolabgabe von Aminoglycosiden des Standes der Technik verbunden sind, wäre es hochgradig vorteilhaft, eine Formulierung und das System für eine Abgabe einer ausreichenden Dosis an Aminoglycosiden, wie Tobramycin, in konzentrierter Form bereitzustellen, die das kleinstmögliche Volumen der Lösung enthält, das vernebelt und überwiegend an den Endobronchialraum abgegeben werden kann.

[0018] Es ist dementsprechend ein Hauptziel dieser Erfindung, eine konzentrierte Formulierung des Aminoglycosids bereitzustellen, die eine ausreichende, aber nicht übermäßige Konzentration des Arzneimittels enthält, die effizient durch Verneblung sowohl in Strahl- als auch Ultraschallverneblern zu Aerosolteilchengrößen überwiegend innerhalb eines Bereichs von 1 bis 5 µm vernebelt werden kann und deren Salzgehalt so angepaßt ist, daß eine Erzeugung eines Aminoglycosidaerosols, das von Patienten gut vertragen wird, ermöglicht wird, wobei die Formulierung ferner eine adäquate Lagerungsbeständigkeit aufweist.

ZUSAMMENFASSUNG

[0019] Ein Aspekt der Erfindung ist eine konzentrierter Formulierung, die für eine wirksame Abgabe von Aminoglycosid in den Endobronchialraum eines Patienten, der unter einer bakteriellen Endobronchialinfektion leidet, geeignet ist.

[0020] Ein anderer Aspekt der Erfindung ist eine Formulierung, die für eine wirksame Abgabe von Tobramycin in den Endobronchialraum eines Patienten, der unter einer bakteriellen Pseudomonas aeruginosa-Endobronchialinfektion leidet, geeignet ist.

[0021] Noch ein weiterer Aspekt der Erfindung ist eine Formulierung, die 40–100 mg Aminoglycosid in 1 ml Kochsalzlösung, die auf eine viertelnormale Kochsalzkonzentration verdünnt ist, umfaßt, wobei die Formulierung einen pH zwischen 5,5 und 6,5 aufweist und in einer konzentrierten Form von 5 ml durch Vernebeln abgegeben wird.

[0022] Noch ein weiterer Aspekt der Erfindung ist eine Formulierung, die 50–70 mg Tobramycin in 1 ml Kochsalzlösung, die auf eine geeignete Konzentration, die Osmolarität, Ionenstärke und Chloridkonzentration auf tolerierbare Werte ausbalanciert, verdünnt ist, umfaßt, wobei die Formulierung einen pH zwischen 5,5 und 6, 5 aufweist und in einer konzentrierten Form von 5 ml durch Vernebeln abgegeben wird.

[0023] Noch ein weiterer Aspekt der Erfindung ist eine Formulierung, die 60–80 mg Aminoglycosid in 1 ml Kochsalzlösung, die auf eine viertelnormale Kochsalzkonzentration verdünnt ist, umfaßt, wobei die Formulierung einen pH zwischen 5,5 und 6,5 aufweist und in einer konzentrierten Form von 5 ml in Aerosolteilchen, die überwiegend einen mittleren durchschnittlichen Massendurchmesser zwischen 1 und 5 µm aufweisen, abgegeben wird, wobei die Formulierung unter Verwendung eines Strahl- oder Ultraschallverneblers vernebelt wird.

[0024] Noch ein weiterer Aspekt der Erfindung ist eine Formulierung, die 60 mg Tobramycin in 1 ml Kochsalzlösung, die auf eine viertelnormale Kochsalzkonzentration verdünnt ist, umfaßt, wobei die Formulierung einen pH zwischen 5,5 und 6,5 aufweist und in einer konzentrierten Form von 5 ml in Aerosolteilchen, die überwiegend einen mittleren durchschnittlichen Massendurchmesser zwischen 1 und 5 µm aufweisen, abgegeben wird, wobei die Formulierung unter Verwendung eines Strahl- oder Ultraschallverneblers vernebelt wird.

[0025] Die Erfindung stellt die Verwendung einer Formulierung für die Herstellung eines Arzneimittels für eine Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung von Lungeninfektionen, die durch empfindliche Bakterien verursacht werden, bereit, indem an ein Individuum, das eine solche Behandlung benötigt, eine Formulierung, umfassend 40–100 mg Aminoglycosid in 1 ml Kochsalzlösung, die auf eine viertelnormale Kochsalzkonzentration verdünnt ist, verabreicht wird, wobei die Formulierung einen pH zwischen 5,5 und 6,5 aufweist und durch einen Strahl- oder Ultraschallvernebler in einer konzentrierten Form von 5 ml in einem Aerosol, das eine Teilchengröße mit einem mittleren durchschnittlichen Massendurchmesser von überwiegend zwischen 1 und 5 µm erzeugt, abgegeben wird.

[0026] Die Erfindung stellt auch die Verwendung einer Formulierung bei der Herstellung eines Arzneimittels für eine Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung von Lungeninfektionen, die durch Pseudomonas aeruginosa verursacht werden, bereit, indem an ein Individuum, das eine solche Behandlung benötigt, eine Formulierung, umfassend 60 mg Tobramycin in 1 ml Kochsalzlösung, die auf eine viertelnormale Kochsalzkonzentration verdünnt ist, verabreicht wird, wobei die Formulierung einen pH zwischen 5,5 und 6,5 aufweist und durch einen Strahlvernebler in einer konzentrierten Form von 5 ml in einem Aerosol, das eine Teilchengröße mit einem mittleren durchschnittlichen Massendurchmesser von überwiegend zwischen 1 und 5 µm erzeugt, abgegeben wird.

DEFINITIONEN

[0027] Wie hier verwendet:
bedeutet „normale Kochsalzlösung" eine wäßrige Lösung, die 0,9% NaCl enthält;
bedeutet „verdünnte Kochsalzlösung", daß eine normale Kochsalzlösung, die 0,9% NaCl enthält, auf eine geringere Konzentration verdünnt worden ist;
bedeutet „viertelnormale Kochsalzlösung" oder „1/4 NS" eine auf ein Viertel ihrer Konzentration verdünnte normale Kochsalzlösung, die 0,225% NaCl enthält.

KURZE BESCHREIBUNG DER ZEICHNUNGEN

[0028] Fig. 1 zeigt Unterabteilungen und die Struktur der intrapulmonalen Atemwege.

[0029] Fig. 2 veranschaulicht die Struktur von Tobramycin.

[0030] Fig. 3 zeigt einen Strahlvernebler, der für eine Verneblung der konzentrierten Aminoglycosidlösung geeignet ist.

DETAILLIERTE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

[0031] Die Erfindung betrifft eine konzentrierte Aminoglycosidformulierung, die für eine wirksame Abgabe des Aminoglycosids durch Vernebeln in den Endobronchialraum geeignet ist. Am meisten bevorzugt ist die Erfindung geeignet für eine Formulierung von konzentriertem Tobramycin für eine Verneblung durch Strahl- oder Ultraschallvernebler, um eine Tobramycin-Aerosolteilchengröße zwischen 1 und 5 µm, die für eine wirksame Abgabe von Tobramycin in den Endobronchialraum zur Behandlung von Pseudomonas aeruginosa-Infektionen erforderlich ist, zu erzeugen. Die Formulierung enthält eine minimale, aber dennoch wirksame Menge an Aminoglycosid, die in dem kleinstmöglichen Volumen einer physiologisch verträglichen Lösung mit einem Salzgehalt, der so angepaßt ist, daß er die Erzeugung eines Aminoglycosid-Aerosols, das von Patienten gut vertragen wird, erlaubt, aber die Entwicklung von unerwünschten Nebenwirkungen, wie Bronchospasmen und Husten, verhindert, formuliert ist.

[0032] Primäre Erfordernisse einer jeglichen vernebelten Formulierung sind ihre Sicherheit und Wirksamkeit. Zusätzliche Voteile sind niedrigere Kosten, Praktikabilität der Anwendung, lange Lagerungsbeständigkeit, Lagerung und Manipulation des Verneblers.

[0033] Die Aerosolformulierung wird überwiegend zu Teilchengrößen vernebelt, die an die Terminalbronchiolen und respiratorischen Bronchiolen, wo das Pseudomonas aeruginosa-Bakterium oder andere empfindliche Bakterien in Patienten mit zystischer Fibrose leben, abgegeben werden können.

[0034] Die Unterabteilungen und die Struktur der intrapulmonalen Atemwege sind in Fig. 1 gezeigt. Pseudomonas aeruginosa liegt in den gesamten Atemwegen bis hinunter zu den Bronchien und Bronchiolen vor. Jedoch liegt es am überwiegendsten in den Terminalbronchiolen und respiratorischen Bronchiolen vor. Während

einer Verschlimmerung der Infektion können Bakterien auch in den Alveolen vorliegen. Es ist dementsprechend klar, daß eine jegliche therapeutische Formulierung innerhalb der gesamten baumartigen Endothelstruktur bis zu den Terminalbronchiolen abgegeben werden muß.

[0035] Eine vernebelte Aminoglycosidformulierung wird für eine wirksame Abgabe von Aminoglycosid an den Endobronchialraum der Lungen formuliert. Ein spezieller Strahl- oder Ultraschallvernebler wird ausgewählt, der die Bildung der Aminoglycosid-Aerosolteilchen mit einem mittleren durchschnittlichen Massendurchmesser von überwiegend zwischen 1 und 5 µm erlaubt. Die formulierte und abgegebene Menge an Aminoglycosid ist wirksam für Behandlung und Prophylaxe von Endobronchialinfektionen, insbesondere jenen, die durch das Bakterium Pseudomonas aeruginosa verursacht werden, wenn das Aminoglycosid Tobramycin verwendet wird. Die Formulierung weist einen Salzgehalt auf, der so angepaßt ist, daß er die Erzeugung eines Aminoglycosid-Aerosols erlaubt, das von Patienten gut vertragen wird. Ferner weist die Formulierung eine ausgewogene Osmolarität, Ionenstärke und Chloridkonzentration auf. Die Formulierung hat ein kleinstmögliches vernebelbares Volumen, das in der Lage ist, eine wirksame Dosis von Aminoglycosid an den Ort der Infektion abzugeben. Zusätzlich beeinträchtigt die vernebelte Formulierung nicht in negativer Weise die Funktionalität der Atemwege und verursacht keine unerwünschten Nebenwirkungen.

I. Aminoglycosid-Aerosol-Formulierung

[0036] Aminoglycoside der Erfindung sind Antibiotika, wie Gentamycin, Amikacin, Kanamycin, Streptomycin, Neomycin, Netilmicin und Tobramycin.

[0037] Die erfindungsgemäße Formulierung enthält 200–500, vorzugsweise 300 mg Aminoglycosidsulfat pro 5 ml der viertelnormalen Kochsalzlösung. Dies entspricht 40–100, vorzugsweise 60 mg/ml Aminoglycosid, das die minimale, aber dennoch wirksame Menge an Aminoglycosid ist, um die Pseudomonas aeruginosa-Infektionen im Endobronchialraum zu unterdrücken.

[0038] Typischerweise werden ungefähr 300 mg Aminoglycosid in 5 ml Lösung einer verdünnten, typischerweise viertelnormalen Kochsalzlösung, die ungefähr 0,225% NaCl enthält, gelöst. Es ist jetzt entdeckt worden, daß eine viertelnormale Kochsalzlösung, d. h. 0,225% Natriumchlorid, ein optimal geeigneter Träger für eine Abgabe von Aminoglycosid in den Endobronchialraum ist.

[0039] Die Effektivdosis für jedes einzelne Aminoglycosid hängt von dessen Wirksamkeit und der beabsichtigten Verwendung ab. beispielsweise wird Gentamycin optimalerweise in einer Dosierung von 80 mg/ml verwendet, während Tobramycin optimalerweise in einer Dosierung von 60 mg/ml zumindest für eine Behandlung von Endobronchialinfektionen verwendet wird.

II. Tobramycin-Aerosol-Formulierung

[0040] Tobramycin ist ein Aminoglycosid mit einer in **Fig. 2** gezeigten chemischen Struktur. Tobramycin ist ein Arzneimittel der Wahl für Behandlung und Prävention von Endobronchialinfektionen durch Pseudomonas aeruginosa.

[0041] Typischerweise werden zwei- bis vierhundert, vorzugsweise 300 mg Tobramycin in 5 ml Lösung einer verdünnten, viertelnormalen Kochsalzlösung, die vorzugsweise 0,225% NaCl enthält, gelöst.

[0042] Die am meisten bevorzugte Tobramycin-Aerosol-Formulierung gemäß der Erfindung enthält 300 mg Tobramycinsulfat pro 5 ml der viertelnormalen Kochsalzlösung. Dies entspricht 60 mg/ml Tobramycin, das eine minimale, aber dennoch wirksame Menge an Tobramycin ist, um die Pseudomonas aeruginosa-Infektionen in dem Endobronchialraum zu unterdrücken.

[0043] Strahl- und Ultraschallvernebler sind empfindlich gegenüber der Osmolarität der Formulierung. Ultraschallvernebler sind zusätzlich empfindlich gegenüber dem pH der Formulierung und dessen Ionenstärke und dementsprechend ist es manchmal schwierig, Aminoglycoside, wie Tobramycin, die in normaler Kochsalzlösung formuliert sind, zu vernebeln. Es ist jetzt entdeckt worden, daß dieses Problem in geeigneter Weise gelöst wird, indem Aminoglycoside in viertelnormaler Kochsalzlösung, d. h. Kochsalzlösung, die 0,225% Natriumchlorid enthält, formuliert werden, und daß ¼ N Kochsalzlösung ein geeigneter Träger für eine Abgabe von Tobramycin in den Endobronchialraum hinein ist.

[0044] Bei Patienten mit zystischer Fibrose und anderen Patienten mit chronischen Endobronchialinfektionen gibt es eine hohe Inzidenz von Atemwegen mit Bronchospasmen oder Asthma. Diese Atemwege sind empfindlich gegenüber hypotonen oder hypertonen Aerosolen, gegenüber dem Vorliegen eines permanenten Ions, insbesondere eines Halogenids, wie Chlorid, wie auch gegenüber Aerosolen, die sauer oder basisch sind. Die Wirkungen einer Irritation der Atemwege können sich klinisch durch Husten oder Bronchospasmen manifestieren. Beide Zustände verhindern eine effiziente Abgabe von vernebeltem Tobramycin in den Endobronchialraum.

[0045] Die ¼ NS mit 60 mg Tobramycin pro ml ¼ NS enthaltende Tobramycinformulierung hat eine Osmolarität im Bereich von 165–190 mOsm/l. Dies liegt innerhalb des sicheren Bereichs von Aerosolen, die an einen Patienten mit zystischer Fibrose verabreicht werden. Die Sicherheit dieser Lösung ist untersucht und nachgewiesen worden. Die Studie ist in Beispiel 4 beschrieben. Ein weiterer Vorteil einer 0,225% NS-Lösung mit 60 mg/ml Tobramycin besteht darin, daß, wie in Beispiel 2 gezeigt, diese Formulierung effizienter durch einen Ultraschallvernebler im Vergleich zu Tobramycin, das in einer 0,9% normalen Kochsalzlösung formuliert ist, vernebelt wird. Folglich wird eine geringere Menge bis zu der Hälfte an Arzneimittel benötigt.

[0046] Der pH der Formulierung ist in gleicher Weise für die Aersolabgabe wichtig. Wie vorstehend festgestellt, kann, wenn das Aerosol entweder sauer oder basisch ist, dieses Bronchospasmen und Husten verursachen. Der sichere pH-Bereich ist relativ; einige Patienten tolerieren ein schwach saures Aerosol, das bei anderen Bronchospasmen hervorrufen wird. Ein jegliches Aerosol mit einem pH unter 4,5 wird üblicherweise Bronchospasmen bei einer empfindlichen Person hervorrufen; Aerosole mit einem pH zwischen 4,5 und 5,5 werden dieses Problem gelegentlich verursachen. Ein Aerosol mit einem pH zwischen 5,5 und 7,0 wird als sicher angesehen. Ein jegliches Aerosol mit einem pH über 7,0 ist zu vermeiden, da die Körpergewebe nicht in der Lage sind, alkalische Aerosole abzupuffern, und als Ergebnis tritt eine Irritation mit Bronchospasmen auf.

[0047] Der pH ist in gleicher Weise von Bedeutung für die Stabilität der Formulierung. Augenscheinlich tritt bei einem pH über 7,0 ein Abbau von Tobramycin auf. In den Stabilitätsstudien einer 60 mg/ml Tobramycin-Lösung in 0,225% Kochsalzlösung, die in Beispiel 6 beschrieben sind, zeigte eine beschleunigte Stabilitätsuntersuchung bei 40°C bei pH 7,0 nach einem Monat eine offensichtliche Gelbfärbung der Lösung, was die Anwesenheit eines chromophoren Abbauprodukts anzeigt. Diese Erkenntnis war unerwartet und wurde von der Literatur über den Aminoglycosidabbau nicht vorhergesagt (Drug Develop Industr. Pharm., 18: 1423–36 (1992)). Diese Reaktion war weniger augenscheinlich bei pH 5,5 oder 6,5. Bei einem solchen pH liegt ein Abbau augenscheinlich nicht vor oder ist viel langsamer. Aus diesen Gründen wie auch für das Vermeiden von Bronchospasmen bei Patienten wurde bestimmt, daß der optimale pH für die Aerosolformulierung zwischen pH 5,5 und pH 6,5 lag. Bei den ausgedehnten Stabilitätsuntersuchungen, die in Beispiel 7 beschrieben sind, wurde vollständige Stabilität für mehr als 6 Monate bei einer Temperatur von 5°C bei pH 6 festgestellt. Es wurde ermittelt, daß die für 6 Monate bei 25°C gelagerte Formulierung stabil war, jedoch weniger als bei 5°C. Hier erhöhte sich die Farbbildung von 15 KS-Einheiten auf 52 KS-Einheiten.

[0048] Die Formulierung der Erfindung wird überwiegend zu Teilchengrößen vernebelt, die eine Abgabe des Arzneimittels in die terminalen und respiratorischen Bronchiolen, wo das Pseudomonas aeruginosa-Bakterium lebt (**Fig. 1**), ermöglichen. Für eine wirksame Abgabe von Tobramycin an den Lungen-Endobronchialraum der Atemwege in einem Aerosol ist die Bildung von Aerosolteilchen mit einem mittleren durchschnittlichen Massendurchmesser („mass medium average diameter") überwiegend zwischen 1 und 5 µm erforderlich. Die formulierte und abgegebene Menge an Tobramycin für eine Behandlung und Prophylaxe von Endobronchialinfektionen, insbesondere jene, die durch das Bakterium Pseudomonas aeruginosa verusacht werden, muß wirksam als Ziel das durch das Bakterium produzierte Sputum erreichen. Die Formulierung muß ein kleinstmögliches vernebelbares Volumen, das in der Lage ist, eine Effektivdosis an Aminoglycosid an den Ort der Infektion abzugeben, haben. Die Formulierung muß zusätzlich Zustände sicherstellen, die die Funktionalität der Atemwege nicht nachteilig beeinflussen. Folglich muß die Formulierung genug Arzneimittel enthalten, das unter den Bedingungen formuliert ist, die seine wirksame Abgabe ermöglichen, während nicht wünschenswerte Reaktionen vermieden werden. Die neue Formulierung gemäß der Erfindung erfüllt alle diese Erfordernisse.

[0049] Die Wahl des Verneblers ist ebenfalls kritisch. Es wurde festgestellt, daß unter den verfügbaren Verneblern die Strahlvernebler, die als Sidestream®, erhalten von Medicaid, und Pari LC®, erhalten von Pari Respiratory Equipment, Richmond, Virginia, bekannt sind, ein antibiotisches Aerosol mit potentiell zum Einatmen geeigneten Eigenschaften produzierten. Zwei Ultraschallnvernebler, die eine geeignete Teilchengröße von 1 bis 5 µm produzieren und ein Reservoirvolumen von 5 ml aufweisen, sind der Aerosonic von DeVilbiss und UltraAire von Omron. Diese Strahl- und Ultraschallvernebler können auch in vorteilhafter Weise in der Erfindung verwendet werden.

[0050] Die formulierte Dosis von 60 mg/ml einer auf ein Viertel verdünnten Kochsalzlösung hat sich als optimal für die am meisten wirksame Abgabe erwiesen. Obwohl in einigen Fällen sowohl niedrigere als auch höhere Dosen, typischerweise von 40–80 mg/ml in vorteilhaften Weise verwendet werden können, ist die 60 mg/ml-Dosis an Tobramycin bevorzugt. Eine konzentriertere Tobramycinlösung hat drei Nachteile. Erstens wird, wenn die Lösung sich der Löslichkeit von Tobramycin, 160 mg/ml, nähert, eine Präzipitation während der Lagerung erwartet. Zweitens ist eine höhere Konzentration an Tobramycin, als klinisch benötigt wird, aus wirtschaftlicher Hinsicht nachteilig. Drittens wird eine höher konzentrierte Lösung die Osmolarität der Lösung erhöhen, was folglich den Ausstoß der Formulierung sowohl mit Strahl- als auch Ultraschallverneblern verringert. Die Alternative zu einer höher konzentrierten Lösung in einem geringeren Gesamtvolumen ist ebenfalls nachteilig. Die meisten Vernebler haben ein Totraumvolumen von 1 ml. Dies bedeutet, daß der letzte 1 ml Lösung verschwendet wird, da der Vernebler nicht vollständig arbeitet. Dementsprechend weisen die 5 ml Lösung (das Volumen des Verneblers) nur 20% Verlust auf, wohingegen beispielsweise 2 ml Lösung 50% Verlust aufweisen würden. Da es zusätzlich keine ausreichende Verneblung des Arzneimittels in die kleinen Teilchen gibt, wird das Arzneimittel in großen Teilchen oder als Lösung in den oberen Atemwegen abgeschieden und induziert Husten und kann auch Bronchospasmen hervorrufen. Große Aerosolteilchen begrenzen ebenfalls die Arzneimittelabgabe.

[0051] Die geringere Dosis als 60 ml Tobramycin pro ml verdünnter Kochsalzlösung ist nicht ausreichend, um das Bakterium zu unterdrücken und die Infektion zu behandeln. Niedrigere Konzentrationen an Tobramycin werden bei mindestens 90% der Patienten nicht ausreichend wirksam sein. Dies beruht auf der Variabilität der Tobramycinspiegel im Sputum, die durch die anatomische Variabilität unter den Patienten verursacht wird, wie in den Beispielen 4 und 5 beobachtet wurde, und auch, da die minimale inhibitorische Konzentration von Pseudomonas aeruginosa ebenfalls variiert. Wie in Tabelle 4 ersehen wird, ist festgestellt worden, daß eine Dosis von 300 mg insgesamt optimal ist. Es war berichtet worden, daß früher untersuchte Dosen von 80 mg, Pediat. Pulmonol., 6: 91–8 (1989), wirksam seien. Jedoch würde vorhergesagt, daß diese Dosis bei ungefähr 60 bis 70 Prozent der Patienten wirksam wäre. Wenn irgendein Ausmaß an Resistenz sich entwickeln würde, würde nur ein geringer Prozentsatz an Patienten wirksam behandelt.

[0052] Es wurde festgestellt, daß die Größe der vernebelten Teilchen kritisch ist. Teilchen, die größer als 1–5 μm sind, trafen auf die oberen Atemwege auf, indem sie oberhalb des Endobronchialraums in dem Oropharynx und im Mund abgeschieden wurden. Als Ergebnis davon wurde die Arzneimittelabgabe beeinträchtigt, eine große Menge an Arzneimittel verschwendet, die Behandlung des Patienten verlangsamt oder stark beeinträchtigt und die Kosten der Behandlung wurden erhöht. Darüber hinaus wird in dem Oropharynx abgeschiedenes Arzneimittel hinuntergeschluckt und es kann ein gewisses Ausmaß an Absorption von Aminoglycosid aus dem Gastrointestinaltrakt geben. Da die Ototoxizität und Nephrotoxizität von Aminoglycosid kummulativ ist, ist eine jegliche Absorption des Arzneimittels für den Patienten nachteilig.

[0053] Gemäß der Erfindung wird Aminoglycosid in einer Dosierungsform formuliert, die für eine Inhalationstherapie für Patienten mit zystischer Fibrose bestimmt ist. Da die CF-Patienten in der gesamten Welt leben, ist es unbedingt erforderlich, daß die Formulierung eine vernünftig lange Lagerungsbeständigkeit hat. Lagerungsbedingungen und Verpackung werden folglich von Bedeutung.

[0054] Wie vorstehend diskutiert, ist der pH der Lösung bei der Verhinderung eines Tobramycin-Abbaus wichtig. Es wurde festgestellt, daß ein pH zwischen 5,5 und 6,5, vorzugsweise bei 6,0 am optimalsten in Hinblick auf die Lagerung und die längere Lagerungsbeständigkeit ist.

[0055] Die Formulierung wird typischerweise in 5 ml-Gefäßen aus Polyethylen niedriger Dichte (LDPE) gelagert. Die Gefäße werden aseptisch unter Verwendung eines Blas-Füll-Versiegel-Prozesses gefüllt. Die Gefäße werden in Folienhüllbeutel, sechs pro Hüllbeutel, eingeschweißt. Dieses Verpackungsschema stellt in passender Weise eine Drei-Tage-Versorgung mit Produkt pro Hüllbeutel bei einem Dosierungsplan von zwei Behandlungen pro Tag, ein Gefäß pro Behandlung, bereit.

[0056] Die Stabilität der Formulierung ist ein anderer sehr wichtiger Punkt für eine wirksame Formulierung. Wenn das Arzneimittel vor seiner Verneblung abgebaut wird, wird eine geringere Menge des Arzneimittels an die Lunge abgegeben, wodurch die Behandlung beeinträchtigt wird wie auch Zustände provoziert werden, die zur Entwicklung einer Resistenz gegenüber Aminoglycosid führen könnten, da die abgegebene Dosis zu gering wäre. Darüber hinaus können Tobramycin-Abbauprodukte Bronchospasmen und Husten hervorrufen.

[0057] Die in den Beispielen 6 und 7 beschriebenen Stabilitäts- und Langzeit-Stabilitätsstudien zeigen, daß die Tobramycinformulierung über 6 Monate bei den Temperaturen 5°C und 25°C stabil ist. Bei 40°C ist die

Formulierung weniger stabil als bei 5°C und 25°C. Die beste Stabilität wurde bei 5°C erzielt, wo die Farbveränderungen nach 6 Monaten Lagerung bei dieser Temperatur nicht meßbar waren.

[0058] Um den Abbau von Tobramycin bei der vorgeschlagenen Konzentration von 60 mg/ml zu verhindern und um eine akzeptable Stabilität bereitzustellen, wird ein Produkt mit geringem Sauerstoffgehalt hergestellt, indem die LDPE-Gefäße in Folienhüllbeutel, die eine Sauerstoff-Schutzverpackung umfassen, sechs Gefäße pro Hüllbeutel, verpackt werden. Vor dem Füllen der Gefäße wird die Lösung in dem Mischbehälter mit Stickstoff durchperlt und der ringförmige Kopfraum des Hüllbeutels wird mit Stickstoff gespült. Auf diese Weise werden sowohl Hydrolyse als auch Oxidation von Aminoglycosid verhindert.

II. Vernebler

[0059] Ein untrennbarer Teil dieser Erfindung ist ein Strahl- oder Ultraschallvernebler, der in der Lage ist, die Formulierung der Erfindung zu einer Aerosolteilchengröße überwiegend im Bereich von 1–5 µm zu vernebeln. Überwiegend bedeutet in dieser Anmeldung, daß mindestens 70%, aber vorzugsweise mehr als 90% aller erzeugten Aerosolteilchen innerhalb eines Bereichs von 1–5 µm sind.

[0060] Zwei Typen von Verneblern, wie Strahl- und Ultraschallvernebler, die Teilchen mit einer Teilchengröße zwischen 1 und 5 µm, die für eine Behandlung von Pseudomonas aeruginosa-Infektionen optimal ist, erzeugen und abgeben können, sind gegenwärtig erhältlich. Ein Strahlvernebler arbeitet durch Luftdruck, um eine flüssige Lösung zu Aerosolteilchen aufzubrechen. Ein Ultraschallvernebler arbeitet durch eine piezoelektrischen Kristall, der eine Flüssigkeit zu kleinen Aerosoltröpfchen schert. Jedoch können nur einige Formulierungen von Aminoglycosiden und insbesondere Tobramycin wirksam durch beide Vernebler vernebelt werden, da beide Vorrichtung empfindlich gegenüber dem pH der Formulierung und gegenüber deren Ionenstärke sind. Die Formulierungen, die vernebelt werden können, müssen typischerweise große Mengen des Aminoglycosids, das in großen Aerosolvolumen abgegeben wird, enthalten.

[0061] Gemäß dem Stand der Technik vernebelte Formulierungen mit höheren Konzentrationen an Aminoglycosid (50 mg/ml oder mehr) haben normale Kochsalzlösungen verwendet, die durch einen Ultraschallvernebler nicht so wirksam vernebelt werden.

[0062] Obwohl eine große Vielzahl von Verneblern verfügbar ist, ist nur eine begrenzte Anzahl von diesen Verneblern für die Zwecke dieser Erfindung geeignet. Der geeignete Vernebler für die Zwecke dieser Erfindung ist in **Fig. 3** veranschaulicht.

[0063] **Fig. 3** zeigt den Strahlvernebler **10**, der für die Verneblung von Tobramycin und anderen Aminoglycosiden zu Aerosol mit einer Teilchengröße überwiegend im Bereich von 1–5 µm geeignet ist. Der Vernebler **10** besteht aus dem Außengehäuse **14**, dem Mundstück **30**, dem Verneblernapf **22**, der mit einer Kappe **16** bedeckt ist, einer Venturikammer **28**, einem Luftversorgungsrohr **24**, einem Napf **22** für das flüssige Arzneimittel und einer Prallplatte **18**.

[0064] Die flüssige Formulierung wird in den Verneblernapf **22** eingefüllt, indem die Kappe (**16**) des Napfs entfernt und wieder aufgesetzt wird. Die Kappe **16** hat ein oder mehrere Lufteinlaßlöcher (**20**), die das Mitreißen von Raumluft zu der Venturikammer **28** ermöglichen. Die Venturikammer **28** ermöglicht, daß sich mitgerissene Raumluft mit Aerosol mischt, um die Arzneimittelabgabe zu erhöhen. Das Luftversorgungsrohr **24** (8 l/min) ist typischerweise mit dem Napf **22** für das flüssige Arzneimittel des Verneblers verbunden. Luft geht durch den Napf **22** in die Strahlvernebleröffnung **26**, wo sie ein Aerosol erzeugt, indem die flüssige Lösung zu kleinen Flüssigkeitsfäden geschert wird, die zu kleinen Teilchen zerspringen, wenn sie auf eine Prallplatte **18** treffen. Der Vernebler **10** umfaßt ferner ein Mundstück **30** für eine Inhalation des Aerosols. Das Mundstück enthält ein Klappenventil **12**, um ein Ausatmen zu ermöglichen. Das Mundstück **30** ist mit dem Hauptkörper des Verneblers **10** verbunden.

[0065] Um einen effizienten und geeigneten Vernebler für eine Verwendung in der Erfindung zu identifizieren, wurden zwei getrennte Studien ausgeführt.

[0066] Die erste Studie, die nachfolgend beschrieben wird, bestand darin, in vitro zu bestimmen, welche Vernebler Kriterien erfüllen, die für eine Abgabe vernebelter Antibiotika wichtig sind. Sowohl Ultraschall- als auch Strahlvernebler wurden untersucht. Die zweite Studie bestand darin, die Aminoglycosid-Pharmakodynamiken im Sputum zu bestimmen, was ein Maß für die Wirksamkeit der Aerosolabgabe ist.

[0067] Die Haupteinschränkung des für eine Abgabe von Tobramycinformulierung verwendeten Ultraneb 99 (DeVilbiss)-Ultraschallvernebelers sind seine hohen Kosten, Arzneimittelvergeudung und Unbequemlichkeit. Wie aus Tabelle 1 ersehen wird, benötigt dieser Vernebler 30 ml Arzneimittellösung und hat ein großes 1200 ml-Aerosolreservoir. Damit eine Aminoglycosid-Aerosoltherapie weithin verfügbar ist und von Patienten mit zystischer Fibrose in ambulanten Einrichtungen oder zuhause verwendet wird, wird ein effizienter und einfacher zu verwendender Vernebler benötigt.

[0068] Diese Studie war der erste Schritt bei der Untersuchung, ob Ultraschallvernebler gegen den ersten Strahlvernebler ausgetauscht werden könnten und ob adäquate Sputum-Aminoglycosidspiegel mit einem Strahlvernebler erzielt werden könnten. Nachfolgende Studien umfaßten die klinische Langzeitwirksamkeit.

[0069] Eine in vitro-Vergleichsstudie wertete eine Vielzahl von kommerziell erhältlichen Strahlverneblern, einschließlich u. a. des Acorn II® von Marquest, T-Updraft® von Hudson, Sidestream® von Medicaid und Pari LC® von Pari, aus. Der PulmoAide®-Verdichter wurde aufgrund seiner Verläßlichkeit und weitverbreiteten Verwendung bei der CF-Population gewählt.

[0070] Ein näherer Blick auf alle diese Vernebler ergab, daß die meisten von diesen relativ unwirksam sind, einen inhalierbaren Nebel abzugeben. Die drei gewählten Vernebler, die in den klinischen Protokollen verwendet wurden, der Ultraschallvernebler DeVilbiss 99, der Pari LC-Strahlvernebler und der Medicaid Sidestream-Strahlvernebler, haben Eigenschaften gezeigt, die nahelegen, daß sie möglicherweise Tobramycinaerosol in den Endobronchialraum abgeben könnten. Von den Dreien waren zwei Strahlvernebler klar dem DeVilbiss-Ultraschallvernebler überlegen. Dementsprechend wurden sie in vitro ausgewertet, um zu bestimmen, welcher von diesen die größte Menge an Arzneimittel den Atemwegen bereitstellen könnte, und es wurde festgestellt, daß zwei Strahlvernebler die Erfordernisse erfüllten.

[0071] Die verglichenen Eigenschaften des Ultraneb 99 DeVilbiss (Ultraschall) und von zwei der Strahlvernebler, des Sidestream und des Pari LC, mit dem PulmoAide-Verdichter, die die besten in vitro-Eigenschaften zeigten, sind in Tabelle 1 aufgeführt.

TABELLE 1

Verglichene Eigenschaften verschiedener Vernebler

Vernebler	DeVilbiss 99	Sidestream	Pari LC
Typ	Ultraschall	Strahl	Strahl
Luftstrom	8 l/min	8 l/min	8 l/min
Flüssigkeitsreservoir	30 ml	5 ml	5 ml
Verneblungsdauer	10–12 min	~13 min (*)	10 min (**)
Aminoglycosidformulierung	20 mg/ml in ½ NS	60 mg/ml in ¼ NS	60 mg/ml in ¼ NS
Aerosolreservoir	1200 ml	30 ml	30 ml
MMAD**	~4–5 µm (Mikron)	~2,2 µm (Mikron)	~4–5 µm (Mikron)
Arzneimitteldosis/ml	33 ± 1,8 mg	30 ± 1,8 mg	29 ± 5 mg
Gesamte Arzneimitteldosis	600 mg	300 mg	300 mg

* Zeit zur Zerstäubung des Strahls
** Mittlerer aerodynamischer Massendurchmesser

[0072] Wie aus Tabelle 1 ersehen wird, gibt es substantielle Unterschiede zwischen den Ultraschall- und Strahlverneblersystemen. Die zwei Strahlvernebler benötigen ungefähr ein sechsfach kleineres Lösungsvolumen und haben oder benötigen kein großes Reservoir, aus dem das Aersol inhaliert werden kann. In Hinblick auf die Dosierung wurde beispielsweise eine 600 mg-Dosis in dem DeVilbiss 99-Ultraschallvernebler verwendet, während nur die Hälfte jener Menge sich als ausreichend für eine Verwendung in einem Strahlvernebler erwies. Um die 600 mg-Dosis in einem Strahlvernebler zu erzielen, wäre die bei einem Strahlvernebler benötigte Formulierung 120 mg/ml in 5 ml Lösung, was zweimal so viel wie benötigt ist. Unter diesen Bedingungen

müßte die Tonizität an gelöstem Stoff verringert werden, um eine physiologische Osmolarität der Lösung aufrechtzuerhalten. Die Osmolarität ist die Summe der Osmole von dem Aminoglycosid und der Kochsalzlösung in der Lösung. Physiologische Osmolarität ist ein Bereich, der keine Bronchospasmen oder Husten induziert.

[0073] Von den zwei in Tabelle 1 verglichenen Verneblern könnte der Sidestream bei der Abgabe von Aminoglycosid an die unteren Atemwege aufgrund des Ausstoßes einer kleineren Teilchengröße (2,2 μm) wirksamer sein. Im Gegensatz dazu produziert der Pari LC eine größere Teilchengröße (4,5 μm) bei einem höheren Ausstoß, was folglich die Abgabezeit und die Beschwerden des Patienten verringert. Beide Strahlvernebler haben eine Venturigestaltung, die die Arzneimittelabgabe beim Einatmen erhöht. Die geringere Gerätgröße verringert den Fallout vernebelter Teilchen, der vor dem Einatmen durch den Patienten erfolgt. Die Strahlvernebler Sidestream und Pari LC haben auch den Vorteil, daß sie sowohl in wiederverwendbaren als auch Einwegeinheiten erhältlich sind.

[0074] Wie auch in Tabelle 1 festgestellt wird, gaben alle drei Vernebler ungefähr 30 mg/ml Aminoglycosid an die Atemwege ab, auch wenn der DeVilbiss 99-Ultraschallvernebler zweimal so viel Arzneimittel benötigte, d. h. 600 mg Aminoglycosid im Vergleich zu 300 mg für die zwei Strahlvernebler für eine Abgabe von 33 mg/ml.

[0075] Eine Therapie mit hoher Dosis Aminoglycosid (600 mg), die über den Ultraschallvernebler von DeVilbiss abgegeben wurde, zeigte eine verbesserte Lungenfunktion und eine tausendfache Verringerung der P. aeruginosa-Dichte im Sputum nach 30 Tagen Verabreichung, wie in NEJM, 328: 1740 (1993) beschrieben. Obwohl die Verabreichung einer hohen Dosis an vernebeltem Aminoglycosid über den Ultraschallvernebler Ultraneb 99 von DeVilbiss Sicherheit und Wirksamkeit der Tobramycin-Aersolbehandlung gezeigt hatte, war die Akzeptanz durch Patient und Arzt aufgrund der Kosten des Arzneimittels, die für dieses Abgabesystem benötigt wurden, begrenzt. Um eine adäquate wirksame Aminoglycosid-Dosis an die unteren Atemwege auf kosteneffektive Weise zu verabreichen, d. h. unter Verwendung der geringstmöglichen Aminoglycosiddosen, ist ein Vernebler, der eine Aminoglycosid-Wirksamkeitsäquivalenz von mindestens jener des Ultraschallsystems Ultraneb 99 abgibt, erforderlich.

[0076] Die vorliegende Erfindung untersuchte und identifizierte zwei Strahlvernebler, die in der Lage sind, die Tobramycin-Wirksamkeitsäquivalenz abzugeben, indem nur die Hälfte der von dem Ultraschallvernebler benötigten Dosis verwendet wird.

[0077] Beruhend auf einer in vitro-Untersuchung von Verneblern unter klinischen Bedingungen mit einer Testlunge, die auf ein Atemhubvolumen von 0,6 l, Atmungsrate von 18 Atemzügen/min, Inspirations:Expirationsverhältnis 1:3 und ein Rechteckwellen-Atmungsmuster eingestellt war, wurde die vorhergesagte Arzneimitteldosisabgabe an den Patienten bestimmt, indem die Menge an Aminoglycosid gemessen wurde, die nach der Passage des vernebelten Arzneimittels durch ein Filtrationssystem, das vernebelte Teilchen > 6,4 μm (Mikron) entfernt, gesammelt wurde.

[0078] Die vorstehend beschriebenen Studien bestätigten ebenfalls, daß die Strahlvernebler unter klinischen Bedingungen eine ungefähr 10%-ige Effizienz aufweisen, während der Ultraschallvernebler nur eine ungefähr 5%-ige Effizienz aufweist. Die in den Lungen abgeschiedene und absorbierte Menge ist ein Bruchteil der 10% und dementsprechend ist die Gefahr einer systemischen Exposition trotz der großen Mengen des Arzneimittels in dem Vernebler gering.

[0079] Zusätzlich zu den vorstehend untersuchten Strahlverneblern wurden zwei Ultraschallvernebler mit geringem Volumen, Aerosonic von DeVilbiss und UltraAire von Omron, ebenfalls untersucht und als geeignet für eine Abgabe der Formulierung gefunden. Diese Ultraschallvernebler unterscheiden sich von dem UltraNebb 99-Ultraschallgerät, da sie ein kleineres Reservoir haben und die in einem kleineren Volumen vorliegende Lösung verwenden können.

III. Wirksamkeit

[0080] Abgabe und Wirksamkeit der vernebelten Aminoglycosidformulierung werden durch die Anwesenheit und Konzentration von Aminoglycosid im Sputum bestimmt und vorhergesagt. Wenn die Aminoglycosid-Konzentration, die im Sputum gefunden wird, ausreichend groß ist, um die bakterielle Infektion zu unterdrücken, dann wird die Kombination aus Formulierung und Vernebler bei der Abgabe des Arzneimittels an die Lunge wirksam sein. Wenn jedoch zu gleicher Zeit die Menge an Arzneimittel, die vernebelt werden muß, um therapeutische Konzentrationen zu erreichen, ebenfalls sehr groß ist, dann ist recht offensichtlich die Formulierung nicht so effizient und führt zur Vergeudung des Arzneimittels. Die effizienteste Formulierung ist diejenige, bei

der die Menge an vernebeltem Arzneimittel in therapeutischer Hinsicht bei der großen Mehrzahl (> 90%) von Patienten ausreichend ist, bei der die Gesamtmenge oder nahezu die Gesamtmenge des Arzneimittels an den Ort der Infektion abgegeben wird und bei der die abgegebene Arzneimittelmenge noch ausreichend ist, um die Bakterien im Sputum zu unterdrücken. Das Maß der Wirksamkeit in dieser Hinsicht ist das Auffinden einer ausreichenden Menge des vernebelten Arzneimittels im Sputum bei der großen Mehrzahl (> 90%) der Patienten in der Population. Eine effiziente Tobramycinabgabe ist dadurch definiert, daß eine Spektrumkonzentration erzielt wird, die ≥ dem 10-fachen der mittleren inhibitorischen Konzentration (MIC) von 90% der Pseudomonas aeruginosa-Pathogene (d. h. 128 mg/ml) bei ≥ 90% der untersuchten Patienten entspricht.

[0081] Die zweite Frage dieser Studie betraf dementsprechend die geeignete Zielkonzentration an Aminoglycosid im Sputum als ein Maß für die Wirksamkeit. Eine Bestimmung der Ziel-Aminoglycosidkonzentrationen muß die typische 10-fache Variabilität der Aminoglycosidkonzentration, die im Sputum bei Patienten aufgrund individueller anatomischer und physiologischer Faktoren festgestellt wird, berücksichtigen. Eine solche Bestimmung muß auch den Bereich der mittleren inhibitorischen Konzentration (MIC), die bei klinischen Isolaten beobachtet wird, berücksichtigen.

[0082] Studien, die die Wirksamkeit von vernebeltem Aminoglycosid untersuchen, zeigen übereinstimmend eine Verbesserung bei CF-Patienten. Bei der bislang ausführlichsten Studie, die von Erfinder Smith in N. Engl. J. Med., 328: 1740 (1993) beschrieben wurde, nahmen 71 Patienten an einer Placebo-kontrollierten Multizentren-Doppelblind-Crossover-Studie über drei Zeiträume teil, um die Wirksamkeit von vernebeltem Aminoglycosid für die Behandlung einer Endobronchialinfektion aufgrund von P. aeruginosa in CF-Patienten zu bestimmen. Die Patienten wurden in zwei Gruppen eingeteilt. Gruppe 1 erhielt 600 mg vernebeltes Aminoglycosid durch Ultraschallvernebler dreimal täglich für 28 Tage. Dem folgte ein Placebo für zwei aufeinanderfolgende Zeiträume von 28 Tagen. Gruppe 2 erhielt die ersten 28 Tage ein Placebo und dem folgte Aminoglycosid für zwei aufeinanderfolgende Zeiträume von 28 Tagen.

[0083] Ein Vergleich der Daten aus den Gruppen 1 und 2 nach Ablauf des ersten Zeitraums von 28 Tagen zeigte, daß Aminoglycosid mit günstigen Veränderungen bei einer Vielzahl quantifizierbarer Tests, einschließlich Atemstoßtest, Zwangs-Vitalkapazität und einer Verringerung der koloniebildenden Einheiten (CFUs) von P. aeruginosa im Sputum, verbunden war.

[0084] Ein Vergleich der Daten nach Abschluß der gesamten, sich über drei Zeiträume erstreckenden Studie zeigte, daß eine signifikante Verbesserung mit einer Behandlung durch vernebeltes Tobramycin verbunden war. Diese Verbesserung trat nach dem ersten Zeitraum von 28 Tagen in größerem Ausmaß auf. In allen drei Zeiträumen wurde jedoch eine Verringerung der Dichte von P. aeruginosa im Sputum um einen Faktor von 100 beobachtet.

[0085] Frühere Studien haben gezeigt, daß durch Inhalation Sputum-Konzentrationen von Tobramycin, die höher als 13500 µg/g sind, erzielt werden können.

IV. Pharmakokinetiken und klinische Studien

[0086] Während der Entwicklung der Erfindung wurden unter Berücksichtigung des primären Ziels, die größte Effizienz zu erzielen, indem die kleinstmögliche Arzneimitteldosis verwendet wird, zuerst die Pharmakokinetiken von Tobramycin im Sputum nach Aerosol-Verabreichung an zwanzig Patienten mit CF untersucht. Unter Verwendung des gleichen Inhalationsprotokolls, das in nachfolgenden klinischen Studien verwendet wurde, d. h. einer Dosis von 20 mg/ml Tobramycinsulfat in 30 ml halbnormaler Kochsalzlösung, die durch den Ultraschallvernebler Ultraneb 99 für 200 Inhalationen verabreicht wurde, wurden Spitzen-Sputumkonzentrationen 10–30 min nach Erhalt der Therapie erzielt. Diese Konzentrationen reichten von 310,4 µg/g bis 5941 µg/g mit einer mittleren Konzentration bei 1606 µg/g). Die Sputumkonzentrationen nahmen nach 30 min schnell ab, wobei sie einen Minimalwert bei vier Stunden erreichten.

[0087] Bei einer Durchsicht der MICs für die Isolate mit der maximalen Dichte (rechte Spalte), die in Tabelle 3 aufgelistet sind, wird ersichtlich, daß in der vorstehend erläuterten Studie erzielte Sputumkonzentrationen unnötig hoch waren und daß die Sputumkonzentrationen, die niedriger waren als jene, die mit der Therapie mittels des Ultraschallverneblers Ultraneb 99 erzielt wurden, ausreichend wären. Eine Sputumkonzentration von 128 µg/g wäre größer als oder gleich der MIC für 98% aller Isolate und ungefähr zehnfach höher als die MIC für 90% aller Isolate. Das Ziel des Effizienzprotokolls bestand dementsprechend darin, mehrere Ultraschall- und Strahlverneblersysteme zu vergleichen mit dem Ziel, eine Sputumkonzentration von ungefähr 128 µg/g, aber nicht geringer oder nicht viel höher, zu erzielen.

[0088] Nach diesen vorausgehenden Untersuchungen wurden zwei klinische Studien, die im Detail in den Beispielen 3–5 beschrieben sind, ausgeführt.

[0089] In der ersten klinischen Studie wurden als erster Teil der Studie pharmakodynamische Untersuchungen der Aerosol-Abgabe-Effizienz zweier Strahlvernebler vorgenommen mit dem primären Ziel, die geeignete Zielkonzentration von Tobramycin im Sputum zu bestimmen. Diese Studie kam zu dem Schluß, daß die optimale Tobramycinformulierung eine ist, wo die Kombination eines speziellen Verneblers mit einer speziellen Formulierung eine Tobramycin-Konzentration im Sputum von ungefähr 128 µg/g bei ungefähr 90% der Patienten erzielt. Eine solche Konzentration entspricht 98% der minimalen inhibitorischen Konzentration (MIC).

[0090] In dem zweiten Teil der klinischen Studie wurden zwei Strahlvernebler, Sidestream und Pari LC, in Bezug auf ihre Fähigkeit, eine Sputumkonzentration von Tobramycin zwischen 128 µg/g und 1000 µg/g zu erzielen, verglichen und ausgewertet. Es wurde festgestellt, daß beide Strahlvernebler in der Lage waren, eine Zielkonzentration von Tobramycin im Sputum zu erzielen, wenn eine Formulierung, die 300 mg in 5 ml ¼ NS enthielt, verwendet wurde.

[0091] Die klinische Studie II bestätigte die in der klinischen Studie I erhaltenen Ergebnisse und verglich die Abgabe von Tobramycinformulierung, die in der klinischen Studie I untersucht worden war, in zwei Strahl- und einem Ultraschallvernebler. Die Dosen für die Strahlvernebler betrugen 300 mg Tobramycin/5 ml. Die Dosis für den Ultraschallvernebler betrug 600 mg/30 ml. Die halbe Tobramycin-Dosis, die durch Strahlvernebler abgegeben wurde, war ausreichend, um eine therapeutisch wirksame Konzentration von Tobramycin im Endobronchialraum zu erzielen.

[0092] Die klinischen Studien bestätigten, daß bei Verwendung der neuen Tobramycin-Formulierung in Kombination mit Strahlverneblern eine ausreichende Konzentration von Tobramycin in den Endobronchialraum abgegeben wird, um eine Suppression einer Endobronchialinfektion, die durch Pseudomonas aeruginosa hervorgerufen wird, zu erzielen. Die Kombination der neuen Tobramycin-Formulierung in ¼ normaler Kochsalzlösung wird leicht durch einen Strahlvernebler vernebelt und die erzeugten Aerosolteilchen haben Größen überwiegend zwischen 1 und 5 µm. Die Kombination der neuen Formulierung mit dem Strahlvernebler führt zu einer beträchtlichen Verbesserung gegenüber Formulierungen und Abgabevorrichtungen des Standes der Technik. Die Kombination ermöglicht eine höhere Effizienz, ist sicherer und ermöglicht Einsparungen von bis zu 50% an Arzneimittel, das benötigt wird, um die gleichen Ergebnisse zu erzielen wie jene, die durch Behandlungen des Standes der Technik erzielt wurden.

NÜTZLICHKEIT

[0093] Die Nützlichkeit dieser Erfindung beruht auf der Erkenntnis, daß die Formulierung mit hoher Konzentration an Aminoglycosiden in einem kleinen Volumen entweder durch einen Strahl- oder Hand-Ultraschallvernebler verwendet werden kann und wirksame Konzentrationen des Arzneimittels an den Endobronchialraum menschlicher Patienten, die unter chronischer Bronchitis und Bronchiektase leiden, die durch gegenüber Aminoglycosid empfindlichen Bakterien oder andere Infektionen hervorgerufen werden, abgegeben werden können. Die Formulierung ist sicher und sehr kosteneffektiv. Darüber hinaus hat die Formulierung eine längere Lagerungsbeständigkeit und -fähigkeit, wenn sie in einer Stickstoff-Umgebung und bei einem kontrollierten pH gehalten wird. Die gegenwärtige Formulierung und das Verfahren zu ihrer Lagerung stellen eine adäquat lange Lagerungsbeständigkeit für einen breiten kommerziellen Vertrieb sicher.

BEISPIEL 1

Tobramycin-Formulierung

[0094] Diese Beispiel veranschaulicht die Herstellung der Formulierung der Erfindung.

1. Heißes Wasser für die Injektion (WFI) wurde sorgfältig durch ein 20 l-Millipore-Produktgefäß gespült.
2. Die Tobramycin-Wirksamkeit (g/l) wurde ermittelt und Tobramycin dem Produktgefäß zugesetzt.
3. Die Menge an Tobramycin wurde genau in eine Weithals-Probenflasche abgewogen und auf einem Etikett festgehalten.
4. 11,25 kg WFI wurden in einem sauberen 20 l-Millipore-Produktgefäß verteilt.
5. Unter mäßiger Bewegung wurden 33,75 g Natriumchlorid, USP, langsam zugesetzt und es wurde bis zur Lösung gemischt.
6. WFI wurde dem Produktgefäß bis zu 12 kg zugesetzt und 5 min gemischt.

7. Unter kontinuierlichem Mischen wurden 100 ml 5 N H_2SO_4 (Schwefelsäure) sorgfältig je Liter WFI in der fertigen Formulierung zugesetzt.
8. Das Produktgefäß wurde mit Stickstoff (N_2) gespült.
9. Nach 15 min Spülen wurde gelöster Sauerstoff (O_2) gemessen, indem gelöster Sauerstoff in dem Tank unter Verwendung einer Sonde kontinuierlich überwacht wurde.
10. Das Messen des gelösten O_2 wurde fortgesetzt bis zu fünf (5) aufeinanderfolgenden Messungen von ≤ 3 ppm gelöstes O_2.
11. Unter kontinuierlichem Spülen mit N_2 und mäßigem Mischen wurde das Tobramycin zugesetzt und bis zur Auflösung gemischt.
12. Eine 20 ml Probe von der Produktformulierung wurde entfernt und der pH wurde gemessen. Die Produktformulierung wurde eingestellt, um einen End-pH-Wert von 6,0 zu erzielen.
13. Ein Aliquot der Produktrezeptur wurde als Probe entnommen und auf die Tobramycinkonzentration analysiert.
14. Ein Aliquot der Produktrezeptur wurde auf den pH analysiert.
15. Ein Aliquot der Produktrezeptur wurde hinsichtlich gelöstem O_2 analysiert (Dreifachprobe).
16. Wenn die Charge die Qualitätskontrolluntersuchungskriterien erfüllte, wurde das Produkt in den Vertrieb gebracht.

BEISPIEL 2

Abgabe von Tobramycin und Effekt von normaler und verdünnter Kochsalzlösung

[0095] Dieses Beispiel veranschaulicht den Effekt von normaler und auf ein Viertel der Konzentration verdünnter Kochsalzlösung auf die vernebelte Menge an Arzneimittel, die über einen Zeitraum von 10 min abgegeben wird.

[0096] Um den Ausstoß aus einem tragbaren Handultraschallvernebler zu untersuchen, wurde ein UltraAirs von Omron verwendet. Dieser Ultraschallvernebler hat einen wiederverwendbaren Arzneimittelnapf, der sich über dem Ultraschallkristall befindet. Der Arzneimittelnapf wurde gewogen, 5 ml Tobramycin-Lösung (60 mg/ml) wurden zugesetzt und der Napf wurde erneut gewogen. Der gelöste Stoff (das Lösemittel) war entweder normale Kochsalzlösung (0,9% (Gew./Vol.)) oder ¼ normale (0,225% (Gew./Vol.)). Nach 10 min Verneblungsdurchgängen wurde der Napf erneut gewogen. Der Ausstoß war die Differenz zwischen den Gewichten vorher und nachher. Jeder gelöste Stoff wurde vierzehn mal getestet. Die beigefügte Tabelle zeigt die Ergbnisse.

[0097] Eine statistische Analyse der Ergebnisse zeigt, daß die normale Lösung eine höhere Menge an Arzneimittel über einen Zeitraum von 10 min abgibt ($p = 0,031$).

[0098] Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 gezeigt.

TABELLE 2

Effekt der Kochsalzlösungsverdünnung auf die Tobramycin-Abgabe aus einem Ultraschallvernebler

Vergleich von 0,9% NS gegenüber 0,22% NS

	Mittelwert	Standardabweichung	Varianz	Koeffizient/Varianz
unverdünnte 0,9% NS	3,635714	0,583737	0,340749	0,160556
¼-verdünnte 0, 22% NS	4,070714	0,41174	0,16953	0,101147

[0099] In verdünnter Kochsalzlösung formuliertes Tobramycin wurde stärker in einer höheren Menge als diejenige, die in unverdünnter Kochsalzlösung formuliert war, abgegeben.

BEISPIEL 3

Klinische Studie I

Pharmakodynamische Bestimmung der Aerosolabgabeeffizienz

[0100] Dieses Beispiel veranschaulicht die pharmakodynamische Bestimmung der Aerosalabgabeeffizienz im Rahmen einer klinischen Studie.

Studiengestaltung

[0101] Diese Studie war ein einjähriger Überblick über alle mikrobiologischen Aufzeichnungen am Children's Hospital in Seattle. Alle positiven Pseudomonas aeruginosa-Kulturdaten, die bei Patienten mit zystischer Fibrose aufgetreten waren, wurden verglichen. Wenn mehrere Kulturen von einem einzelnen Individuum erhalten worden waren, wurde die erste Kultur als repräsentativ genommen. Eine Datenbank wurde dann anhand der Anzahl von Individuen und den entsprechenden Eigenschaften der Tobramycin-Konzentration, die zur Inhibition von bakteriellem Wachstum benötigt wird, erzeugt.

[0102] Das primäre Ziel dieser klinischen Studie betraf die geeignete Zielkonzentration von Tobramycin im Sputum zur Behandlung der Pseudomonas aeruginosa-Infektion. Tobramycin-Ziel-Konzentrationen müssen die typische zehnfache Variabilität der Tobramycinkonzentration, die im Sputum bei Patienten aufgrund individueller anatomischer und physiologischer Faktoren festgestellt wird, berücksichtigen. Sie müssen auch den Bereich der mittleren inhibitorischen Konzentration (MIC), der bei klinischen Isolaten beobachtet wird, berücksichtigen.

[0103] Die Tabellen 3 und 4 veranschaulichen MICs, die von den Tobramycin-resistenten und üblichen Pseudomonas aeruginosa-Isolaten erhalten worden sind.

TABELLE 3

Verteilung der MICs für das aus dem Sputum jedes Patienten erhaltene (n = 58), am stärksten Tobramycin-resistente Isolat

MIC (µg/ml)*	Isolat (P. aeruginosa) mit maximaler MIC	
	# von Patienten	Summenhäufigkeit
0,25	21	36%
0,5	10	53%
1	8	67%
2	5	75%
4	4	83%
8	2	86%
16	2	90%
32	2	93%
64	1	95%
128	2	98%
256	1	100%

* MIC = minimale inhibitorische Konzentration

[0104] Die MICs von Tobramycin für die P. aeruginosa-Isolate von Patienten des Children's Hospital in Seattle reichten von 0,25 µg/ml bis 256 µg/ml mit einer MIC_{90} von 16 g/ml (Tabelle 3). MIC_{90} ist die Konzentration des Arzneimittels, das 90% der Pseudomonas aeruginosa-Isolate inhibiert. Sputumproben von CF-Patienten wurden kultiviert, um individuelle koloniebildende Einheiten (CFUs) zu erzeugen. Die MIC wurde dann für individuelle CFUs bestimmt. CFUs wurden als unterschiedliche Isolate angesehen, wenn sich ihre MICs unterschieden.

[0105] Die Häufigkeit dieser Isolate (Tabelle 4) zeigt, daß Sputumkonzentrationen, die niedriger waren als jene, die mit der Ultraschallvernebler(Ultraneb 99)-Therapie erzielt wurden, ausreichend sind, um therapeutisch wirksame Konzentrationen zu erzielen. Eine Sputumkonzentration von 128 µg/g wäre größer als oder gleich der MIC für 98% aller Isolate, wie in Tabelle 3 ersehen werden kann, und ungefähr zehnfach höher als die MIC für 90% aller Isolate, wie in Tabelle 4 ersehen werden kann. Eine anfängliche Zielkonzentration von Tobramycin, die zehnfach höher ist als die MIC, ist erforderlich, da es sich erweist, daß Sputum bis zu 90% der Tobramycinmoleküle bindet. Die optimale Tobramycinformulierung ist jene, wo eine Kombination aus Vernebler und Formulierung eine Sputum-Konzentration von Tobramycin von > 128 µg/g in mindestens 56 von 60 CF-Patienten erzielt.

TABELLE 4

Verteilung der MICs für das aus dem Sputum jedes Patienten erhaltene häufigste Isolat (n = 58)

MIC (µg/ml)*	Isolat (P. aeruginosa) mit maximaler MIC	
	# von Patienten	Summenhäufigkeit
0,25	26	45%
0,5	10	63%
1	9	78%
2	3	83%
4	2	86%
8	2	90%
16	2	93%
32	1	95%
64	1	97%
128	2	98%
256	1	100%

* MIC = minimale inhibitorische Konzentration

[0106] Wie in den Tabellen 3 und 4 ersehen wird, wurde festgestellt, daß 128 µg/ml Tobramycin 98% Inhibition sowohl der am stärksten resistenten als auch der häufigsten Pseudomonas aeruginosa-Isolate erzielte.

BEISPIEL 4

Untersuchung 2 – Untersuchung von Verneblern

[0107] Eine klinische Untersuchung der klinischen Studie I wurde an der University of Washington ausgeführt, um die Tobramycin-Formulierung zu ermitteln, die erforderlich war, um eine Sputumkonzentration zwischen 128 µg/g und 1000 µg/g Sputum 10 min nach Abschluß einer Aerosolverabreichung aus einem Sidestream-Strahlvernebler unter Verwendung eines PulmoAide-Verdichters und einem Pari LC-Strahlvernebler unter Verwendung eines PulmoAide-Verdichters zu erzielen.

[0108] Fünf CF-Patienten erhielten eine Reihe von Dosen von 300 mg Tobramycin (5 ml einer 60 mg/ml-Losung in ¼ NS) aus jedem der zwei Strahlvernebler. Die Dosen lagen mindestens 2 Tage und nicht mehr als 5 Tage auseinander. Spitzen-Serum- und -Sputumkonzentrationen wurden bestimmt und die Ergebnisse werden aus den Tabellen 5 und 6 ersehen.

TABELLE 5

Sputumkonzentrationen nach Aerosol-Verabreichung von 300 mg Tobramycin in 5 ml ¼ NS

Patient #	Strahlvernebler	Tobramycin-Konzentrationen im Sputum (µg/g)			
		Grundlinie	10 min*	1 h*	2 h*
001	Sidestream	bql† (unterhalb Nachweisgrenze)	792,8	1026,7	163
	Pari LC	bql	1595,9	481,8	416,8
002	Sidestream	bql	460,6	23,1	49,1
	Pari LC	bql	764,2	231,8	52,8
003	Sidestream	bql	162,5	180,5	58,1
	Pari LC	bql	133,7	110,7	92,5
004	Sidestream	bql	84,2	36,6	57,5
	Pari LC	bql	166,5	32,4	60,5
005	Sidestream	bql	1135,9	488,2	331,5
	Pari LC	bql	1395,6	186,8	131,8
Mittlere/Standardabweichung	bql	527,2 ± 585,9			
	bql	811,2 ± 677,2			

* berechnet ausgehend von dem Abschluß der Aerosol-Behandlung
† < 20 µg/g

TABELLE 6

Serumkonzentrationen nach Aerosol-Verabreichung von 300 mg Tobramycin in 5 ml ¼ NS

Patient #	Strahlvernebler	Tobramycin-Konzentration im Serum (µg/ml)			± % Veränderung FEV_1* 30 min*
		Grundlinie	1 h*	2 h*	
001	Sidestream	nicht nachgewiesen	0,3	0,2	–2,2%
	Pari LC	nicht nachgewiesen	0,2	0,3	–1,2%
002	Sidestream	nicht nachgewiesen	0,2	0,2	0,0%
	Pari LC	nicht nachgewiesen	0,5	0,4	1,2%
003	Sidestream	nicht nachgewiesen	0,9	0,8	–7,6%
	Pari LC	nicht nachgewiesen	0,6	0,5	–0,6%
004	Sidestream	nicht nachgewiesen	1,2	1,0	–1%
	Pari LC	nicht nachgewiesen	0,5	0,4	–2%

005	Sidestream	nicht nachgewiesen	1,6	1,0	0,0%
	Pari LC	nicht nachgewiesen	0,8	0,7	–5%

* berechnet ausgehend von dem Abschluß der Aerosol-Behandlung
< 20 µg/g

[0109] Die Ergebnisse zeigen, daß eine vernebelte Tobramycindosis von 300 mg in 5 ml 60 mg/ml in ¼ NS die Zielkonzentration (> 128 µg/g Sputum) erzielte. Diese Dosierung wurde auch als extrem sicher angesehen, da die Serumkonzentrationen (< 1,6 µg/ml) deutlich unter den empfohlenen therapeutischen Serum-Spitzenkonzentrationen, 5–10 µg/ml, lagen.

BEISPIEL 5

Klinische Studie II

[0110] Diese Beispiel zeigt Ergebnisse einer klinischen Studie zur Bestätigung der Ergebnisse der klinischen Untersuchung I und II (Beispiele 3 und 4) und zum Vergleich der Effizienz und Pharmakokinetiken einer durch drei verschiedene Verneblerabgabesysteme an Patienten mit zystischer Fibrose verabreichten Tobramycin-Formulierung.

[0111] Das primäre Ziel dieser Studie bestand darin, zu bestimmen, welches der drei untersuchten Verneblersysteme, Strahl und Ultraschall, ausreichend Tobramycinsulfat vernebeln konnte, um bei mindestens 85% der Patienten mit CF eine Spitzen-Tobramycinkonzentration im Sputum von 128 µg/g oder mehr, gemessen 10 min nach dem Abschluß des Vernebelns, zu erzielen. Das sekundäre Ziel bestand darin, zu bestimmen, ob die Tobramycinkonzentration, die erforderlich ist, um eine Spitzenkonzentration von 128 µg/g oder mehr im Sputum zu erzielen, sicher ist und von dem Patienten gut vertragen wird.

Studiengestaltung

[0112] Dies war eine drei Zweige umfassende randomisierte Open label-Multizentren-Crossover-Studie. Jeder Zweig war ein unterschiedliches Verneblerabgabesystem. Zwei Zweige geben die gleiche Tobramycinformulierung ab.

1. Standardmethode: DeVilbiss-Ultraschallvernebler, enthaltend 30 ml Lösung von 20 mg/ml Tobramycin in ½ normaler Kochsalzlösung (NS), inhaliert für 200 Inspirationen. DeVilbiss-Ultraschallvernebler, enthaltend 30 ml Lösung von 20 mg/ml Tobramycin in ½ NS, inhaliert für 200 Inspirationen. Die Ultraschallformulierung enthält ½ NS anstelle von ¼ NS, da die geringere Tobramycinkonzentration eine ähnliche Osmolarität in beiden Lösungen aufrechterhält.
2. Testmethode A: Sidestream-Strahlvernebler mit PulmoAide-Verdichter (8 l/min), enthaltend 5 ml Lösung von 60 mg/ml Tobramycin in ¼ NS, inhaliert bis zum Spritzen des Verneblers. Die benötigte Anzahl von Inhalationen wurde aufgezeichnet.
3. Testmethode B: Pari LC-Strahlvernebler mit PulmoAide-Verdichter (8 l/min), enthaltend 5 ml Lösung von 60 mg/ml Tobramycin in ¼ NS, bis zum Spritzen des Verneblers. Die benötigte Anzahl von Inhalationen wurde aufgezeichnet.

Auswahl von Patienten

[0113] Insgesamt wurden 60 Patienten aufgenommen. Vier medizinische Zentren nahmen an der Aufnahme der Patienten teil. Alle Patienten erhielten in zufallsbedingter Reihenfolge jeweils eine der drei Therapien mit vernebeltem Tobramycin. Jede Stelle war in der Lage, eine minimale Größe von Patienten aufzunehmen. Patienten, männlich und/oder weiblich, mit zugrundeliegender Erkrankung an zystischer Fibrose waren geeignet, an dieser Studie teilzunehmen.

Formulierung

[0114] Das konservierungsmittelfreie Tobramycinsulfat (Lilly®), eingestellt auf pH 6,95 ± 0,05, wurde in einem in einen Folienbeutel eingeschweißten Kunststoffbehälter von Home Health Care of Washington (HHCW) geliefert.

Aerosol-Verneblervorrichtungen

[0115] Der Vernebler war entweder der Sidestream-Strahlvernebler mit PulmoAide-Verdichter (8 ml/min) oder der Pari LC-Vernebler mit PulmoAide-Verdichter (8 ml/min).

Testarzneimitteldosis

1. Standardmethode: DeVilbiss „Ultraneb 99"-Ultraschallvernebler, enthaltend 30 ml Lösung von 20 mg/ml Tobramycin in ½ NS (die Ultraschallformulierung enthält ½ NS anstelle von ¼ NS aufgrund der niedrigeren Tobramycinkonzentration, welche folglich eine ähnliche Osmolalität in beiden Lösungen aufrechterhält), inhaliert für 200 Inspirationen. Man ließ den Vernebler vor den Inhalationen eine Minute laufen, um zu ermöglichen, daß der Ausstoß linear war.
2. Testmethode A: Sidestream-Strahlvernebler mit PulmoAide-Verdichter (8 l/min), enthaltend 5 ml Lösung von 60 mg/ml Tobramycin in ¼ NS, inhaliert bis zum Spritzen des Verneblers.
3. Testmethode B: Pari LC-Vernebler mit PulmoAide-Verdichter (8 l/min), enthaltend 5 ml Lösung von 60 mg/ml Tobramycin in ¼ NS, bis zum Spritzen des Verneblers.

Effizienz- und Sicherheitsuntersuchung

[0116] In dieser Untersuchung wurden die folgenden Effizienz- und Sicherheitsparameter untersucht:
Die Effizienz wurde für jeden Vernebler durch Messen der Konzentration von Tobramycin im Sputum 10 min nach Abschluß der Verneblung bestimmt. Eine Konzentration von ≥ 128 µg/g Sputum wurde als adäquat angesehen.

[0117] Die Sicherheitsparameter untersuchten:
1. Inzidenz von mit der Behandlung in Beziehung stehenden nachteiligen Reaktionen, die während der Verabreichung des vernebelten Tobramycins durch die verschiedenen Verneblerabgabesysteme auftreten.
2. Akute Bronchospasmen zu dem Zeitpunkt der Arzneimittelverabreichung.
3. Absorption von Tobramycin in die systemische Zirkulation.
4. Pari LC-Strahlvernebler mit PulmoAide-Verdichter (8 l/min), enthaltend 5 ml Lösung von 60 mg/ml Tobramycinsulfat in ¼ NS Testmethode B.

[0118] Sechzig Patienten wurden aufgenommen. Jeder Patient erhielt in zufallsbedingter Reihenfolge eine Verabreichung aus jeweils einem Verneblerabgabesystem. Zwischen jeder Aerosolverabreichung lagen minimal 48 h. Sputumproben wurden an der Grundlinie, 10 min, 1 h und 2 h nach Abschluß der Aerosol-Arzneimittelverabreichung gesammelt, um die Tobramycinkonzentration zu messen. Serumproben wurden an der Grundlinie, 1 h und 2 h nach Abschluß der Aerosolverabreichung gesammelt, um Tobramycinkonzentrationen zu messen. Eine Irritation der Atemwege und akute Bronchospasmen wurden untersucht, indem Spirometrie unmittelbar vor und 30 min nach Abschluß der Aerosolverabreichung gemessen wurde. Eine Verringerung der FEV1 > 15% in dem 30 min-Spirometrie-Test wurde als Nachweis für einen Bronchospasmus angesehen.

[0119] Das Hauptziel dieser Studie bestand darin, zu bestimmen, ob die untersuchten Strahlvernebler ausreichend Tobramycinsulfat vernebeln können, um eine Spitzen-Tobramycinkonzentration im Sputum von 128 µg/g oder mehr bei mindestens 85% der Patienten mit CF, gemessen 10 min nach Abschluß der Verneblung, zu erzielen. Die bei dem Ultraschallvernebler verwendete Dosis (20 mg/ml in 30 ml ½ NS), wie sie in den früheren Studien verwendet worden war, wurde als Kontrolle aufgenommen. Die Dosis, sowohl die Konzentration als auch das Volumen für die Strahlvernebler basierten auf der in Beispiel 4 beschriebenen Untersuchung.

[0120] Das zweite Ziel bestand darin, zu bestimmen, ob die Tobramycinkonzentration, die benötigt wurde, um eine Spitzenkonzentration von 128 µg/g oder mehr im Sputum zu erzielen, sicher ist und vom Patienten gut vertragen wird. Sicherheit wurde als Fehlen von akuten Bronchospasmen und als minimale systemische Absorption definiert.

[0121] Die Ultraschallformulierung (Standardmethode) enthielt ½ NS anstelle von ¼ NS aufgrund der weniger hohen Verdünnung und folglich Tobramycinkonzentration, wodurch eine ähnliche Osmolalität in beiden Lösungen aufrechterhalten wird.

Patientenbehandlung

[0122] Alle Patienten mit zugrundeliegender Erkrankung an zystischer Fibrose (CF), bestätigt beim Eintritt durch die in diesem Protokoll spezifizierten Aufnahme/Ausschluß-Kriterien, waren für eine Aufnahme in diese Studie geeignet. Forscher an den teilnehmenden CF-Zentren wählten Patienten aus, die sämtliche der Aufnahmekriterien und eines der Ausschlußkriterien erfüllten.

[0123] Geeignete Patienten wurden in das Studienzentrum an dem Tag der Studie aufgenommen und erhielten eine Aerosoltherapie, wenn sie die Eingangskriterien erfüllten.

[0124] Eine körperliche Untersuchung wurde von einem Arzt oder RC „nurcerior" nur zu der anfänglichen Aerosolbehandlung vorgenommen.

[0125] Vitalfunktionen, Größe, Gewicht, Oximetrie, Beurteilung des gegenwärtigen respiratorischen Status und kurze medizinische Vorgeschichte wurden verwendet.

[0126] Sputum- und Serumproben wurden gesammelt, um die Grundlinien-Tobramycinkonzentrationen zu messen.

[0127] Patienten saßen aufrecht und verwendeten Nasenklammern während der Aerosolverabreichung. Die gesamte Zeitdauer und die Anzahl von Inhalationen, die benötigt wurden, um die Aerosolbehandlung vollständig durchzuführen, wurden aufgezeichnet. Ein jegliches Auftreten von pfeifendem Atmen oder Atemnot wurde aufgezeichnet wie auch die Anzahl von Ruhezeiträumen, die von dem Einzelnen aufgrund von Dyspnoe oder übermäßigem Husten während des Verabreichungszeitraums benötigt wurden.

[0128] Unmittelbar nach Abschluß der Aerosoltherapie spülte der Einzelne mit 30 ml normaler Kochsalzlösung durch den Mund („mount"), gurgelte für 5–10 s und spuckte die Spülflüssigkeit aus. Dies wurde für insgesamt 3 Spülungen wiederholt. Sputumproben wurden 10 min nach dem Spülen der Mundhöhle und 2 h nach Abschluß der Aerosol-Arzneimittelverabreichung gesammelt. Serum wurde 1 und 2 h nach Abschluß der Aerosol-Arzneimittelverabreichung für eine Bestimmung der Tobramycinkonzentrationen gesammelt. Spirometrie wurde 30 min nach Abschluß der Aerosol-Arzneimittelverabreichung vorgenommen. Nach der letzten Aerosolbehandlung der Studie erhielten die Patienten eine kurze körperliche Untersuchung, nachdem die nachher erfolgende Spirometrie gemessen worden war.

TABELLE 7

Gesamt-Mittelwerte für 20 Patienten
(µg Tobramycin/g Sputum)

Behandlung	Zeit	Mittelwert	Standardabweichung	% RSD
Sidestream	0 h	0	0	nicht quantifiziert
	10 min	465,3	463,8	100
	1 h	75,7	118,6	157
	2 h	88,8	123,8	139
Pari LC	0 h	0	0	nicht quantifiziert
	10 min	639,1	521,3	82
	1 h	117,0	173,3	148
	2 h	77,6	89,3	115
Ultra Neb	0 h	0	0	nicht quantifiziert
	10 min	1335,7	1042,8	78
	1 h	360,0	352,4	98
	2 h	158,8	163,3	103

[0129] Dies sind die Gesamt-Mittelwerte der Tobramycin-Sputumkonzentrationen (µg/g) von 20 Patienten nach Verneblung, erhalten aus vier unterschiedlichen Zentren. Die Sidestream- und Pari LC-Daten verwenden die neue Formulierung von 300 mg (60 mg/ml) in 5 ml 0,225 NS, die UltraNeb-Daten ein hohes (30 ml) Volumen von 600 mg in 0,45% NS.

[0130] Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, daß diese Formulierung, wenn sie mit einem Strahlvernebler verwendet wird, Tobramycin-Konzentrationen an den Endobronchialraum abgibt, die in dem wirksamen Bereich basierend auf der bekannten Beziehung zwischen MICs, Tobramycinkonzentrationen im Sputum und klinischer Wirksamkeit liegen.

BEISPIEL 6

Stabilität der Tobramycinformulierung

[0131] Eine beschleunigte Stabilitätsstudie von 60 mg/ml Tobramycin in 0,225% NS in LDPE(Polyethylen niedriger Dichte)-Gefäßen, verpackt in einer stickstoffangereicherten Atmosphäre, wurde 35 Tage bei 40°C ausgeführt. Die höhere Temperatur wurde gewählt, um jegliche Abbauprozesse zu beschleunigen. Gefäße mit einem Ziel-pH von 5,5, 6,5 und 7,0 wurden an Tag 0 und Tag 35 untersucht. Farbe wurde mittels der Klett-Summerson (KS) U. S.-Skala untersucht. Die KS wird verwendet, um Farbe und Farbveränderungen in flüssigen pharmazeutischen Formulierungen zu messen. Ein KS-Wert von 0 wäre eine farblose Lösung, 200 wäre typischerweise eine stark bernsteinfarbene Lösung. Das menschliche Auge kann eine Schattierung zum ersten Mal bei einem KS-Skalenwert von ungefähr 20 detektieren. Typischerweise wäre eine Veränderung von einem KS-Skalenwert im Bereich von 0–20 (einer farblosen Lösung) zu einem Wert über 200 ein limitierender Faktor in Stabilitätsstudien, auch wenn das Arzneimittel in der Formulierung nach wie vor wirksam sein könnte.

[0132] Da Drug Develop Industr. Pharm., 18: 1423–36 (1992) detailliert ausführt, daß der Hauptabbauprozeß bei Tobramycin sauerstoffabhängig ist, wurde das Verpacken in einer stickstoffangereicherten Atmosphäre vorgenommen. Die Ergebnisse befinden sich in Tabelle 8.

TABELLE 8

Ergebnisse einer 35-tägigen Stabilitätsstudie bei 40°C

Ziel-pH	N	Zeit (Tage)	Tatsächlicher pH (Mittelwert)	Farbe KS-Einheiten (Mittelwert)
5,5	3	0	5,55	13
5,5	5	35	5,51	104
6,5	3	0	6,57	12
6,5	5	35	6,56	107
7,0	3	0	7,07	13
7,0	5	35	7,04	171*

* $p < 0,05$ verglichen mit 5,5 und 6,5.

[0133] KS-Einheiten drücken Farbveränderungen aus, wie vorstehend beschrieben.

[0134] LDPE-Gefäße mit drei pH-Niveaus oder (von) 60 mg/ml Tobramycin in 0,225% NS, Lagerung von 5 ml Gesamtvolumen in einer stickstoffangereicherten Umgebung innerhalb eines Folienüberbeutels. Untersuchungen von Farbe und tatsächlichem pH erfolgten unmittelbar vor und nach der Lagerung für 35 Tage bei 40°C.

[0135] Die in Tabelle 8 zu ersehenden Ergebnisse sind überraschend, da eine Farbformulierung (Farbbildung) von dem pH der Formulierung abhängig zu sein scheint. Die Entwicklung von Farbe ist ein frühzeitiger Hinweis eines Tobramycin-Abbaus und eine unerwünschte Produkteigenschaft. Die Abhängigkeit der Formulierung vom pH zeigt, daß der optimale pH für die Tobramycinformulierung im Bereich von pH 5,5 bis 6,5 liegt.

[0136] Darüber hinaus lehrt die rasche Färbung der Lösung bei 40°C, daß eine Lagerung bei niedrigeren Temperaturen, wie beispielsweise 5°C bis 25°C, einschließlich Kühlung, wünschenswert ist.

BEISPIEL 7

Langzeit-Stabilitätsstudien

[0137] Eine Langzeit-Stabilitätsstudie für Tobramycin hatte die folgende Gestaltung.

[0138] Zwei separate Tobramycin-Chargen wurden zu 60 mg/ml Tobramycin in normaler Kochsalzlösung bei pH 6,0 formuliert. Die Lösung wurde in Gefäße aus Polyethylen niedriger Dichte zu 5 ml pro Gefäß verpackt, in Folienüberbeuteln, die mit Stickstoff gespült worden waren, gelagert. Stabilitätsstudien für 3 Proben pro Testpunkt wurden bei 5°C und 25°C begonnen.

[0139] Die ersten zwei Chargen (I und II) wurden im Beutel bei 5°C für 6 Monate gelagert. Die zweiten zwei Chargenproben (III und IV) wurden im Beutel bei 25°C für 6 Monate gelagert. Bei allen diesen Chargen wurden Farbe, Tobramycinkonzentration, Tobramycinverunreinigungen, pH-Stabilität und Sauerstoff untersucht.

TABELLE 9

Langzeit-Stabilitätsstudie I

Grundlinien-, 3-Monats- und 6 Monatsdaten bei 5°C

Untersuchungsbeschreibung	Einheiten	Grenzen	zu Beginn	3 Monate	6 Monate
pH		5,5–6,5	6,0	6,1	6,2
Tobramycin	mg/ml	54,0–72,0	59,0	58,3	57,2
Chlorid als Natriumchlorid	mg/ml	2,02–2,48	2,24	2,30	2,24
Farbe	KS	0–200	15	19	18
Sichtprüfung		bestanden	bestanden	bestanden	bestanden
Verunreinigungen – Peak D	%	0,00–5,00	NN	0,00	0,00
Verunreinigungen – Peak X	%	0,00–5,00	NN	0,00	0,00
Ringförmige Sauerstoff-Konoz. (Conoc.)	%	0,00–5,00	4,68	4,78	4,08

NN = Nichts nachgewiesen
Produkt: 60 mg/ml Tobramycin für die Inhalation
Behälter: Rexene 6010 LDPE
Behältervolumen: 5 ml
Füllvolumen: 5 ml
Lagerungsbedingung: 5°C
Sterilisierung: Aseptische Abfüllung
Überbeutel: Vorgeformte laminierte Folie

TABELLE 10

Langzeit-Stabilitätsstudie II

Grundlinien-, 3-Monats- und 6 Monatsdaten bei 5°C

Untersuchungsbeschreibung	Einheiten	Grenzen	zu Beginn	3 Monate	6 Monate
pH		5,5–6,5	5,8	6,1	6,0

Tobramycin	mg/ml	54,0–72,0	60,3	59,5	59,4
Chlorid als Natriumchlorid	mg/ml	2,02–2,48	2,29	2,30	2,31
Farbe	KS	0–200	22	20	25
Sichtprüfung		bestanden	bestanden	bestanden	bestanden
Verunreinigungen – Peak D	%	0,00–5,00	NN	NN	0,00
Verunreinigungen – Peak X	%	0,00–5,00	NN	4,87	0,00
Ringförmige Sauerstoff-Konoz. (Conoc.)	%	0,00–8,00	4,87	4,66	4,06

NN = Nichts nachgewiesen
Produkt: 60 mg/ml Tobramycin für die Inhalation
Behälter: Rexene 6010 LDPE
Behältervolumen: 5 ml
Füllvolumen: 5 ml
Lagerungsbedingung: 5°C
Sterilisierung: Aseptische Abfüllung
Überbeutel: Vorgeformte laminierte Folie

TABELLE 11

Langzeit-Stabilitätsstudie III

Grundlinien-, 3-Monats- und 6 Monatsdaten bei 25°C

Untersuchungsbeschreibung	Einheiten	Grenzen	zu Beginn	3 Monate	6 Monate
pH		5,5–6,5	6,0	6,3	6,1
Tobramycin	mg/ml	54,0–72,0	59,0	58,5	57,4
Chlorid als Natriumchlorid	mg/ml	2,02–2,48	2,24	2,24	2,25
Farbe	KS	0–200	15	34	52
Sichtprüfung		bestanden	bestanden	bestanden	bestanden
Verunreinigungen – Peak D	%	0,00–5,00	NN	0,00	0,04
Verunreinigungen – Peak X	%	0,00–5,00	0,00	0,05	0,07
Ringförmige Sauerstoff-Konoz. (Conoc.)	%	0,00–8,00	4,68	4,62	4,47

NN = Nichts nachgewiesen
Produkt: 60 mg/ml Tobramycin für die Inhalation
Behälter: Rexene 6010 LDPE
Behältervolumen: 5 ml
Füllvolumen: 5 ml
Lagerungsbedingung: Raumtemperatur (25°C)
Sterilisierung: Aseptische Abfüllung
Überbeutel: Vorgeformte laminierte Folie

TABELLE 12

Langzeit-Stabilitätsstudie IV

Grundlinien-, 3-Monats- und 6 Monatsdaten bei 25°C

Untersuchungsbeschreibung	Einheiten	Grenzen	zu Beginn	3 Monate	6 Monate
pH		5,5–6,5	5,8	6,1	5,9
Tobramycin	mg/ml	54,0–72,0	60,3	60,1	59,4
Chlorid als Natriumchlorid	mg/ml	2,02–2,48	2,29	2,30	2,31
Farbe	KS	0–200	22	52	73
Sichtprüfung		bestanden	bestanden	bestanden	bestanden
Verunreinigungen – Peak D	%	0,00–5,00	0,00	0,03	0,05
Verunreinigungen – Peak X	%	0,00–5,00	NN	0,00	0,07
Ringförmige Sauerstoff-Konoz. (Conoc.)	%	0,00–8,00	4,87	4,38	4,69

NN = Nichts nachgewiesen
Produkt: 60 mg/ml Tobramycin für die Inhalation
Behälter: Rexene 6010 LDPE
Behältervolumen: 5 ml
Füllvolumen: 5 ml
Lagerungsbedingung: Raumtemperatur (25°C)
Sterilisierung: Aseptische Abfüllung
Überbeutel: Vorgeformte laminierte Folie

[0140] Wie aus den Tabellen 9–12 ersehen wird, veränderte sich die Farbe der Tobramycinlösung nicht, was die gute Stabilität der Tobramycinlösung unter den angegebenen Untersuchungsbedingungen bestätigt.

[0141] Nach sechs Monaten bei 5°C hatte keine der zwei Chargen irgendwelche Veränderungen außerhalb der festgelegten Grenzen gezeigt. Bei der Lagerung bei 25°C war die einzige beobachtete Veränderung die Bildung geringer Farbmengen, wobei die zwei Chargen Erhöhungen von 15 KS-Einheiten auf 52 KS-Einheiten und von 22 KS-Einheiten auf 73 KS-Einheiten zeigten.

[0142] Die Formulierung mit der hohen Konzentration bei dem optimalen pH von 6 ist folglich bei 5°C vollständig stabil. Nach sechs Monaten bei 25°C ist die Formulierung effektiv stabil, wobei sie deutlich innerhalb eines akzeptablen Farbbereichs bleibt.

Patentansprüche

1. Aerosolzubereitung zur Unterdrückung und Hemmung von mindestens 95% empfindlicher Bakterien im Endobronchialraum eines Patienten, der an der Endobronchialinfektion leidet,
wobei die Zubereitung 200 mg bis 400 mg Aminoglycosid enthält, das in etwa 5 ml einer Lösung, enthaltend etwa 0,225% Natriumchlorid, gelöst ist,
die Zubereitung einen pH-Wert zwischen etwa 5,5 und 6,5 hat,
die Zubereitung durch Vernebeln unter Anwendung eines Strahl- oder Ultraschallverneblers verabreicht wird, der überwiegend Aerosolteilchen mit einer Größe zwischen 1 und 5 µm erzeugen kann.

2. Aerosol nach Anspruch 1, wobei der pH-Wert etwa 6,0 beträgt.

3. Aerosol nach Anspruch 2, wobei die Vernebelungsvorrichtung ein Strahlvernebler ist.

4. Aerosol nach Anspruch 2, wobei die Vernebelungsvorrichtung ein Ultraschallvernebler ist.

5. Aerosolzubereitung zur Unterdrückung und Hemmung von mindestens 95% Pseudomonas aeruginosa-Bakterien im Endobronchialraum eines Patienten, der an der Pseudomonas aeroginosa-Infektion leidet,
wobei die Zubereitung 300 mg Tobramycin enthält, das in etwa 5 ml einer Lösung, enthaltend 0,225% Natriumchlorid, gelöst ist,
die Zubereitung einen pH-Wert zwischen etwa 5,5 und 6,5 hat,
die Zubereitung durch Vernebeln unter Anwendung eines Strahl- oder Ultraschallverneblers verabreicht wird, der überwiegend Aerosolteilchen mit einer Größe zwischen 1 und 5 µm erzeugen kann.

6. Aerosol nach Anspruch 5, wobei der pH-Wert 6,0 ist.

7. Aerosol nach Anspruch 6, wobei die Vernebelungsvorrichtung ein Strahlvernebler ist.

8. Aerosol nach Anspruch 6, wobei die Vernebelungsvorrichtung ein Ultraschallvernebler ist.

9. Verwendung einer Aerosolzubereitung, umfassend etwa 300 mg Tobramycin, gelöst in etwa 5 ml einer Lösung, enthaltend 0,225% Natriumchlorid, wobei die Lösung einen pH-Wert zwischen 5,5 und 6,5 hat, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Verwendung bei der Behandlung von durch Pseudomonas aeruginosa-Bakterien hervorgerufenen Endobronchialinfektionen bei einem Patienten mit zystischer Fibrose durch Verabreichung der Zubereitung durch Vernebeln unter Anwendung einer Strahl- oder Ultraschallvernebelvorrichtung, die überwiegend Aerosolteilchen mit einer Größe zwischen 1 und 5 µm erzeugen kann.

10. Verwendung nach Anspruch 9, wobei der pH-Wert 6,0 ist.

11. Verwendung nach Anspruch 10, wobei die Vernebelungsvorrichtung, die zur Verabreichung der Aerosolzubereitung verwendet wird, ein Strahlvernebler ist.

12. Verwendung nach Anspruch 10, wobei die Vernebelungsvorrichtung, die zur Verabreichung der Aerosolzubereitung verwendet wird, ein Ultraschallvernebler ist.

13. Verwendung einer Aerosolzubereitung, umfassend 200 bis 400 mg Aminoglycosid, das in etwa 5 ml Lösung, enthaltend 0,225% Natriumchlorid, gelöst ist, wobei die Lösung einen pH-Wert zwischen 5,5 und 6,5 hat, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Verwendung bei der Behandlung von durch Pseudomonas aeruginosa-Bakterien hervorgerufenen Endobronchialinfektionen durch Verabreichung der Zubereitung durch Vernebeln unter Anwendung einer Strahl- oder Ultraschallvernebelvorrichtung, die Überwiegend Aerosolteilchen mit einer Größe zwischen 1 und 5 µm erzeugen kann.

14. Verwendung nach Anspruch 13, wobei der pH-Wert 6,0 ist.

15. Verwendung nach Anspruch 14, wobei die Vernebelungsvorrichtung, die zur Verabreichung der Aerosolzubereitung verwendet wird, ein Strahlvernebler ist.

16. Verwendung nach Anspruch 14, wobei die Vernebelungsvorrichtung, die zur Verabreichung der Aerosolzubereitung verwendet wird, ein Ultraschallvernebler ist.

Es folgen 3 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

FIG. 1

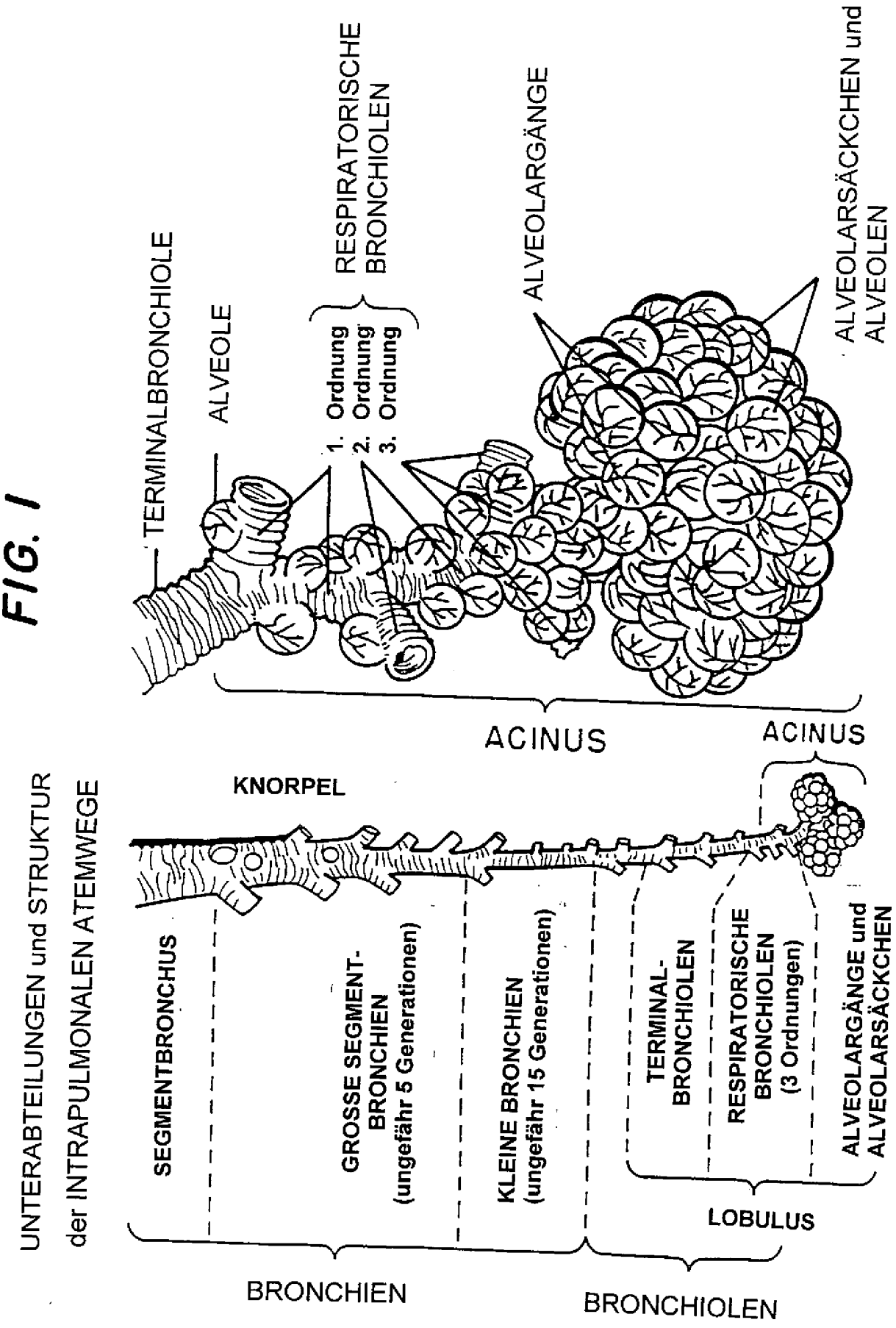

FIG. 2

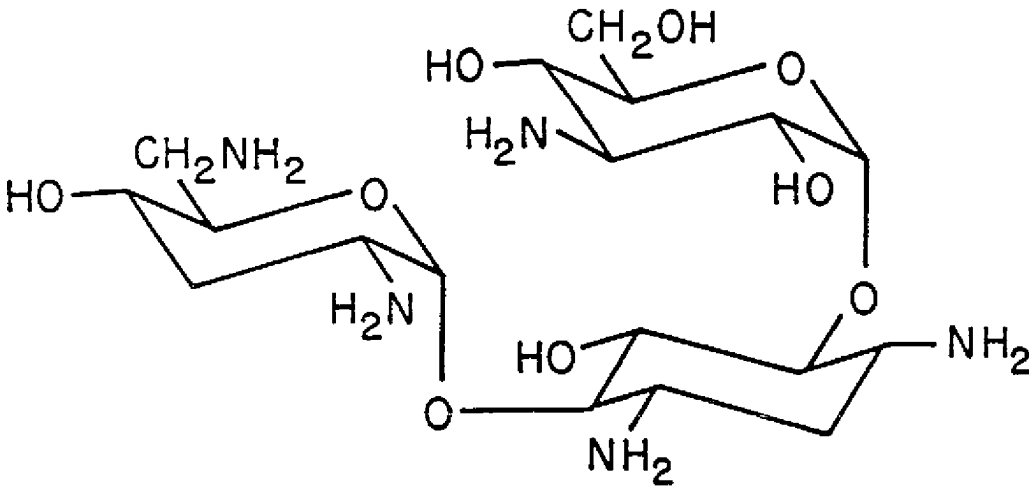

FIG. 3

