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

(10) **DE 699 18 961 T2** 2005.01.05

(12) # Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 1 063 968 B1**
(21) Deutsches Aktenzeichen: **699 18 961.6**
(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/EP99/01967**
(96) Europäisches Aktenzeichen: **99 917 843.7**
(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 99/048476**
(86) PCT-Anmeldetag: **24.03.1999**
(87) Veröffentlichungstag der PCT-Anmeldung: **30.09.1999**
(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **03.01.2001**
(97) Veröffentlichungstag der Patenterteilung beim EPA: **28.07.2004**
(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **05.01.2005**

(51) Int Cl.[7]: **A61K 9/00**
A61K 31/135, A61K 47/26, A61K 9/14, A61K 9/16, C07H 3/04

(30) Unionspriorität:
9806462 **26.03.1998** **GB**

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

(73) Patentinhaber:
Glaxo Group Ltd., Greenford, Middlesex, GB

(74) Vertreter:
HOFFMANN · EITLE, 81925 München

(72) Erfinder:
LARHRIB, El Hassane, 150 Stamford Street, London, SE1 8WA, GB; MARRIOTT, Christopher, 150 Stamford Street, London, SE1 8WA, GB; MARTIN, Gary Peter, London SW3 6LX, GB; PRITCHARD, John Nigel, Middlesex UB11 1BT, GB; ZENG, Xian Ming, London SW3 6LX, GB

(54) Bezeichnung: **VERBESSERTE INHALATIONSPRÄPARATE**

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 verbesserte pharmazeutische Zusammensetzungen zur Inhalation und die Verwendung von gestreckten Wirkstoff- und/oder Trägerteilchen darin.

[0002] Zahlreiche Medikamente, insbesondere diejenigen zur Behandlung von Zuständen der Atmungsorgane wie Asthma, werden durch Inhalation verabreicht. Da der Wirkstoff direkt auf das Zielorgan wirkt, können viel kleinere Mengen des aktiven Bestandteils verwendet werden, wodurch etwaige potentielle Nebenwirkungen minimiert werden, die als Ergebnis systemischer Absorption verursacht werden. Die Wirksamkeit dieses Verabreichungsweges wird durch die Probleme beschränkt, die bei der Zurverfügungstellung geeigneter und konsistenter Dosierungen für die Lunge angetroffen werden. Die derzeit verfügbaren Übertragungssysteme sind Druck-Dosierinhalatoren, Vernebler und Trockenpulverinhalatoren.

[0003] Dosierinhalatoren erfordern eine gute Koordination von Auslösung und Inhalation, um eine konsistente Dosisverabreichung zu erreichen; diese Koordination kann für manche Patienten schwierig sein. Vernebler sind wirksam, aber relativ kostspielig und voluminös und werden als Ergebnis hauptsächlich in Krankenhäusern verwendet. Eine Vielzahl von Trockenpulverinhalatoren wurden entwickelt, und die mit der Verwendung von Dosierinhalatoren verbundenen Koordinationsprobleme treffen nicht zu, da Trockenpulverinhalatoren auf der Einatmungswirkung des Patienten zur Erzeugung einer feinen Wolke von Wirkstoffteilchen beruhen.

[0004] Es wurde festgestellt, daß Medikamente zur Verabreichung durch Inhalation eine kontrollierte Teilchengröße besitzen sollten, um ein maximales Eindringen in die Lunge zu erreichen, bevorzugt im Bereich von 1 bis 10 μm Durchmesser. Unglücklicherweise besitzen Pulver in diesem Teilchengrößenbereich, z. B. mikronisierte Pulver, ein hohes Schüttvolumen und besitzen sehr schlechte Fließeigenschaften aufgrund der Kohäsionskräfte zwischen den individuellen Teilchen. Diese Eigenschaften erzeugen Handhabungs- und Dosierschwierigkeiten während der Herstellung des Medikamentenpulvers und, besonders wichtig, beeinträchtigen nachteilig die genaue Abgabe des Pulvers innerhalb der Inhalationsvorrichtung. Eine Anzahl von Vorschlägen wurde in der Literatur gemacht, um die Fließfähigkeit von pharmazeutischen Trockenpulverformulierungen zu verbessern.

[0005] GB 1520248 beschreibt die Herstellung weicher Pellets aus feingepulvertem Natriumcromoglycat, die eine zufriedenstellende Fließfähigkeit innerhalb des Behälters der Inhalatorvorrichtung besitzen, aber einen ausreichend niedrigen inneren Zusammenhalt besitzen, so daß sie zu feineren Medikamententeilchen zerbrechen, wenn sie in den turbulenten Luftstrom im Mundstück der Vorrichtung eingeführt werden. Zahlreiche andere veröffentlichte Patentanmeldungen legen die Verwendung von Trägermaterialien nahe, z. B. GB 1402423, insbesondere von gröberen Trägern mit Teilchen, deren Größe in einen bestimmten Bereich fällt, z. B. GB 1242211, GB 1381872, GB 1410588, GB 1478020 und GB 1571629. WO 87/05213 beschreibt einen Träger, der ein Konglomerat aus einem oder mehreren festen wasserlöslichen Verdünnungsmitteln und einem Schmiermittel umfaßt, EP 0260241 beschreibt eine Trockenpulverzusammensetzung auf Lipidbasis, und US 5143126 beschreibt ein Verfahren zur Herstellung von fließfähigen Kornagglomeraten aus Formoterol und Lactose. Unglücklicherweise beinhaltet die Auswahl der Teilchengröße des Wirkstoffs und des Exzipienten und des Verhältnisses von Wirkstoff zu Exzipient unvermeidlich einen Kompromiß zwischen angemessenen Volumen- und Fließeigenschaften zur Dosierung und der gewünschten Redispergierfähigkeit des feinteiligen Wirkstoffs im inhalierten Luftstrom.

[0006] Überraschend haben wir jetzt gefunden, daß Kristalle aus Lactosemonohydrat mit hohen Streckverhältnissen bei Einsatz in Pulverzusammensetzungen, die zur Inhalation geeignet sind, die feine Teilchenfraktion ("fine particle fraction", FPF) des Wirkstoffs verglichen mit kristallinem Lactosemonohydrat mit niedrigeren Streckverhältnissen erhöhen können (siehe Tabelle 6). Da erwartet werden kann, daß Formulierungen, die ein höheres FPF erzeugen, eine höhere Wirkstofffraktion in die unteren Atemwege übertragen als diejenigen, die ein niedrigeres FPF erzeugen, stellen Kristalle aus Lactosemonohydrat mit einem höheren Streckverhältnis vorteilhafte Inhalationszusammensetzungen bereit.

[0007] Entsprechend stellt die vorliegende Erfindung eine pharmazeutische Zusammensetzung zur Verabreichung durch Inhalation bereit, die Wirkstoff, der aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Salbutamol, Fluticasonpropionat, Beclomethasondipropionat, Formoterol, Budesonid, Ipratropium, Oxitropium oder einem physiologisch akzeptablen Salz oder Solvat davon besteht, und Lactosemonohydrat-Kristalle mit einem Streckverhältnis im Bereich von 1,55–2,20 umfaßt.

[0008] Bevorzugt ist die durchschnittliche Teilchengröße des Trägers im Bereich von 5 bis 1000 μm, beson-

ders bevorzugt im Bereich von 30 bis 250 µm und am meisten bevorzugt im Bereich von 50 bis 100 µm. Typischerweise werden wenigstens 95% der Teilchen eine Größe besitzen, die in diesen Bereich fällt. Bevorzugt ist das Streckverhältnis im Bereich von 1,60–2,10.

[0009] Die Fachleute werden einsehen, daß die erfindungsgemäßen Pulverzusammensetzungen nach Wunsch eine Kombination aus zwei oder mehr aktiven Bestandteilen enthalten können.

[0010] Bevorzugt ist Salbutamol in Form eines Sulfatsalzes.

[0011] Die fertige Pulverzusammensetzung enthält wünschenswert 0,1 bis 90% G/G, bevorzugt 0,5 bis 75% G/G, speziell 1–50% G/G Medikament relativ zum Gewicht der Trägerteilchen.

[0012] Sobald sie gebildet sind, können die Trägerteilchen mit mikrofeinen Teilchen aus einem oder mehreren Wirkstoffen, gegebenenfalls zusammen mit einem oder mehreren herkömmlichen pharmazeutisch akzeptablen Bestandteilen unter Verwendung herkömmlicher Techniken zur Herstellung der erfindungsgemäßen Pulverzusammensetzungen vermischt werden.

[0013] Die erfindungsgemäßen Pulverzusammensetzungen enthalten gegebenenfalls einen oder mehrere herkömmliche pharmazeutisch akzeptable Bestandteile, wie Verdünnungsmittel und Geschmacksstoffe. Die Teilchengröße eines jeden solcher Bestandteile wird bevorzugt derart sein, um ihre Inhalation in das Bronchialsystem bei Verabreichung der Pulverzusammensetzung im wesentlichen zu verhindern, wünschenswert im Bereich von 50 bis 1000 µm.

[0014] Die fertige Pulverzusammensetzung enthält wünschenswert 0,1 bis 90% G/G, bevorzugt 1 bis 20% G/G von Medikament und 10 bis 99,9% G/G, bevorzugt 50 bis 99% G/G von Trägerteilchen.

[0015] Kristalle mit einem kontrollierten Streckverhältnis können durch verschiedene Verfahren hergestellt werden, z. B. durch Kristallisation einer überkritischen Flüssigkeit, wie in WO 95/01324 beschrieben, durch Umkristallisation wie nachfolgend beschrieben oder durch Züchten der Kristalle in einem Medium mit variabler Viskosität wie nachfolgend beschrieben.

[0016] Gestreckte Kristalle können durch Umkristallisation aus herkömmlichen Lösungsmitteln unter kontrollierten Bedingungen hergestellt werden. Zum Erhalt von Kristallen einer zur Inhalation geeigneten Größe und Form (um die Notwendigkeit zur Mikronisierung zu vermeiden), sollte der zu kristallisierende Stoff in einem Lösungsmittel gelöst werden und die Lösung zu einem zweiten Lösungsmittel gegeben werden, in dem der Stoff nicht löslich ist, aber das mit dem ersten Lösungsmittel mischbar ist. Nach Zugabe der Lösung zum zweiten Lösungsmittel kristallisiert der Stoff so schnell, daß nur sehr kleine Kristallkeime hergestellt werden. Rühren ist bei dieser Technik nicht erforderlich.

[0017] Zum Beispiel können gestreckte Salbutamolsulfat-Kristalle durch Zugabe einer wäßrigen Lösung von Salbutamolsulfat zu absolutem Ethanol hergestellt werden.

[0018] Unter Verwendung dieses Verfahrens haben wir überraschend gefunden, daß die Größe und Form der Kristalle in vorhersagbarer Weise durch Variation der Konzentration des zweiten Lösungsmittels kontrolliert werden können. Zum Beispiel verändert sich die Kristallform von Lactose-Teilchen, die durch Zugabe von Aceton zu einer wäßrigen Lösung von Lactose erhalten werden, über eine Tomahawk-Form bei 65–70% Aceton zu einer Nadelform bei 75% Aceton und darüber. Die Teilchengröße nimmt mit zunehmender Aceton-Konzentration ab, und somit es möglich, das gewünschte Streckverhältnis durch Auswahl der geeigneten Aceton-Konzentration zu erhalten.

[0019] Gestreckte Kristalle können in einem Medium mit variabler Viskosität hergestellt werden durch:

a) Auflösen des zu kristallisierenden Stoffes in einem Medium, in dem die Viskosität des Mediums eingestellt werden kann;

b) Anwenden eines Mittels zur Einstellung der Viskosität des Mediums, bis ein Gel mit einer scheinbaren Viskosität im Bereich von 25 bis 90 Pa·s bei einer Schergeschwindigkeit von 1 s^{-1} erreicht ist;

c) Durchführung von Kristallwachstum;

d) Anwenden eines Mittels zur Einstellung der Viskosität des Mediums, bis eine Flüssigkeit mit einer scheinbaren Viskosität von weniger als 25 Pa·s bei einer Schergeschwindigkeit von 1 s^{-1} erreicht ist; und

e) Gewinnen der Kristalle.

[0020] Das Mittel zur Einstellung der Viskosität des Mediums kann z. B. Temperaturveränderung, Ultraschall, Thixotropie, Elektrorheologie (Anlegen eines elektrischen Stroms), mechanische Scherung, ein chemisches Additiv (z. B. Natriumchlorid oder Ethanol) oder pH-Veränderung sein. Bevorzugt ist das Mittel zur Einstellung der Viskosität des Mediums pH-Veränderung.

[0021] Das Medium kann in Form einer wäßrigen oder organischen Lösung eines Polymers sein. Bevorzugt ist das Medium eine wäßrige Lösung eines Polymers.

[0022] Bevorzugt muß das Medium, das zur Herstellung der Kristalle verwendet wird, die als Wirkstoff oder Träger in Trockenpulver-Inhalationsformulierungen verwendet werden sollen, zumindest die folgenden Kriterien erfüllen. Zuerst sollte das Medium zur Verwendung als pharmazeutischer Bestandteil zur inneren Anwendung geeignet sein. Zweitens sollte das Medium bevorzugt effizient von der Oberfläche der Kristalle entfernbar sein, um nicht physikochemische Eigenschaften der Kristalle zu beeinträchtigen und, ganz besonders wichtig, um die Möglichkeit zur Einführung einer solchen Verbindung in die Atemwege zu minimieren. Drittens kann die Konsistenz oder Viskosität des Mediums so kontrolliert werden, daß nach der Kristallisation die Masse der Kristalle leicht und ohne eine heftige Behandlung gewonnen werden kann, die die Morphologie der Kristalle verändern könnte.

[0023] Bevorzugt ist das Polymer, das das Medium umfaßt, ein Carbomer. Carbomere, eine Gruppe von Polyacrylsäure-Polymeren, die mit entweder Allylsaccharose oder Allylethern von Pentaerythrit vernetzt sind, stellen ein Medium bereit, das die zuvor genannten Kriterien erfüllt. Carbomere werden weithin als Suspendiermittel, Emulgatoren oder Tablettenbindemittel in der pharmazeutischen Industrie verwendet. Carbomer-Gele wurden ebenfalls als Bioadhäsionsträger für mukoadhäsive Wirkstoffübertragungsformulierungen eingesetzt, um die Wirkstoffverweilzeit an der Anwendungsstelle zu verlängern. Es ist bekannt, daß die Viskosität von Carbomer-Gelen von der Polymerkonzentration abhängt (Barry und Meyer, Int. J. Pham. 1979; 2; 1–25), und daher ist es möglich, eine minimale Viskosität zu erhalten, die die Kristalle ohne substantielle Hemmung des Kristallwachstums suspendieren kann. Die Viskosität des Carbomer-Gels verändert sich reversibel mit dem pH-Wert der Lösung (Barry und Meyer, Int. J. Pharm. 1979; 2; 27–40). Carbomere dispergieren in Wasser unter Bildung saurer kolloidaler Lösungen mit niedriger Viskosität, die bei Neutralisation hochviskose Gele erzeugen. Die Viskosität erreicht ein Maximum bei pH 6–11, aber ist beträchtlich reduziert, falls der pH weniger als oder größer als 12 ist. Daher kann die Kristallisation in einem neutralisierten Carbomer-Gel durchgeführt werden. Darauf kann das Gel zu einer Flüssigkeit durch Ansäuerung umgewandelt werden, so daß die Kristalle leicht gewonnen werden können. Zur Entfernung des Mediums von der Oberfläche der Kristalle ist ein Lösungsmittel erforderlich, in dem das Carbomer löslich ist, aber die Kristalle unlöslich sind. Carbomere sind löslich sowohl in Ethanol als auch in Glycerin, wohingegen die bevorzugten Kristalle, Lactose, in diesen Lösungsmitteln unlöslich sind. Daher kann jeder adsorbierte Carbomerrückstand an Lactosekristallen leicht durch Waschen der Kristalle mit entweder Ethanol oder Glycerin entfernt werden, ohne die Morphologie der Kristalle substantiell zu verändern.

[0024] Der pH des Mediums kann durch Zugabe einer wäßrigen Base eingestellt werden, z. B. kann er durch Zugabe von wäßriger Natriumhydroxid-Lösung angehoben werden, oder er kann durch Zugabe einer wäßrigen Säure abgesenkt werden, z. B. kann er durch die Zugabe von Salzsäure abgesenkt werden.

[0025] Am meisten bevorzugt ist das Medium ein Carbopol 934^{TM}-Gel. Bevorzugt ist das Gel eine wäßrig Dispersion von Carbopol 934^{TM} mit einer Konzentration von wenigstens 0,4% G/G. Bevorzugt ist die Konzentration von Carbopol 934^{TM} im Bereich von 0,4–0,8% G/G.

[0026] Bevorzugt wird der pH des Carbopol 934^{TM}-Gels zunächst so eingestellt, daß er im Bereich von pH 6,5–7,5 ist, wodurch eine scheinbare Viskosität im Bereich von 25–90 Pa·s in Abhängigkeit von der Konzentration bereitgestellt wird.

[0027] Bevorzugt wird der pH des Carbopol 934^{TM}-Gels nach dem Kristallwachstum so eingestellt, daß er im Bereich von pH 3–3,5 ist, so daß eine Flüssigkeit bereitgestellt wird.

[0028] Die Fachleute werden verstehen, daß andere Carbomere in der vorliegenden Erfindung verwendet werden können, wobei Konzentrations- und pH-Parameter durch fachbekannte Verfahren bestimmbar sind.

[0029] Bevorzugt wird das Kristallwachstum überwacht, z. B. durch Verwendung eines optischen Mikroskops, bis die Mehrzahl der Kristalle zu einer Größe im Bereich von 50–125 µm gewachsen ist, besonders bevorzugt 63–90 µm.

[0030] Der zu kristallisierende Stoff kann ein Wirkstoff oder ein Träger für Wirkstoffteilchen sein, geeignet zur Verwendung in einer inhalierten pharmazeutischen Zusammensetzung, oder kann z. B. ein Additiv für einen Lack sein. Bevorzugt ist der zu kristallisierende Stoff ein wasserlöslicher Wirkstoff oder ein Träger.

[0031] Die Kristalle können durch fachbekannte Standardtechniken gewonnen werden. Zum Beispiel können die Kristalle durch Filtration oder durch Dekantieren des Überstandes und Trocknen der Kristalle aufgefangen werden. Bevorzugt werden die gewonnen Kristalle in einem Lösungsmittel gewaschen, in dem das Medium löslich ist und die Kristalle unlöslich sind.

[0032] Wenn das Medium ein Carbomer ist, werden die gewonnen Kristalle bevorzugt in einem Lösungsmittel gewaschen, in dem das Carbomer löslich ist und die Kristalle unlöslich sind, z. B. Ethanol oder Glycin.

[0033] Kristalle, z. B. Lactosemonohydrat-Kristalle, die gemäß dem oben beschriebenen Verfahren hergestellt wurden, besitzen ein signifikant höheres mittleres Streckverhältnis und einen signifikant höheren "Oberflächenfaktor" (siehe Tabelle 3) und einen verbesserten Kristallinitätsgrad (siehe Tabelle 4) und eine verbesserte Fließfähigkeit (signifikant kleinerer Gleitwinkel, siehe Tabelle 5) als Kristalle, die durch eine Standardtechnik mit konstanten Rühren hergestellt werden.

[0034] Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen können zweckmäßig in einen Masselagerbehälter, wie z. B. ein Mehrfachdosis-Reservoir, oder in Einheitsdosisbehältern, wie z. B. Kapseln, Kartuschen oder Blisterpackungen, gefüllt werden, die mit einer geeigneten Inhalationsvorrichtung verwendet werden können, z. B, wie beschrieben in GB 2041763, WO 91/13646, GB 1561835, GB 2064336, GB 2129691 oder GB 2246299. Solche Inhalatoren, die eine erfindungsgemäße Zusammensetzung enthalten, sind neu und bilden einen weiteren Aspekt der Erfindung. Die Zusammensetzungen der Erfindung sind besonders geeignet zur Verwendung mit Inhalatorvorrichtungen vom Mehrfachdosisbehältertyp, in denen die Zusammensetzung, z. B. volumenbezogen, aus einem Massepulverbehälter in Dosierbehältnisse abgemessen wird. Die Untergrenze der Pulverübertragung, die genau aus einer Inhalatorvorrichtung vom Mehrfachdosisbehältertyp abgemessen werden kann, ist im Bereich von 100 bis 200 µg. Die Formulierungen der vorliegenden Erfindung sind daher besonders vorteilhaft für hochwirksame und damit niedrigdosierte Medikamente, die einen hohen Anteil von Exzipient zur Verwendung in einer Vorrichtung vom Mehrfachdosisbehältertyp erfordern.

[0035] Trockenpulverinhalatoren werden konstruiert, um eine feste Einheitsdosierung von Medikament pro Auslösung zu übertragen, z. B. im Bereich von 10 bis 5000 µg Medikament pro Auslösung, bevorzugt 25 bis 500 µg.

[0036] Die Verabreichung von Medikament kann zur Behandlung von milden, moderaten oder schweren, akuten oder chronischen Symptomen oder zur prophylaktischen Behandlung indiziert sein. Man wird einsehen, daß die genaue verabreichte Dosis vom Alter und Zustand des Patienten, dem besonderen verwendeten Medikament und der Häufigkeit der Verabreichung abhängen wird und letztlich in der Verantwortung des behandelnden Arztes liegen wird. Wenn Kombinationen von Medikament eingesetzt werden, wird die Dosis jeder Komponente der Kombination allgemein diejenige sein, die für jede Komponente eingesetzt wird, wenn sie allein verwendet wird. Typischerweise kann die Verabreichung ein- oder mehrmals erfolgen, z. B. 1- bis 8-mal pro Tag, wobei z. B. 1, 2, 3, oder 4 Einheitsdosen jedes Mal gegeben werden.

[0037] So kann z. B. jede Auslösung 25 µg Salmeterol, 100 µg Salbutamol, 25, 50, 125 oder 250 µg Fluticasonpropionat oder 50, 100, 200 oder 250 µg Beclomethasondipropionat übertragen.

[0038] Die vorliegende Erfindung wird durch die folgenden Beispiele veranschaulicht.

Beispiele

Beispiel 1

Herstellung von Lactosemonohydrat-Kristallen unter Verwendung der Technik mit konstantem Rühren

[0039] Einstufige Kristallisation aus wäßriger Lösung – Eine vorher festgelegte Menge von Lactose (Lactochem™, Borculo Whey Ltd., Chester, UK) wurde in 100 ml destilliertem Wasser bei 80°C gelöst. Nach Filtrat durch ein Whatman-Filterpapier (< 0,45 µm) wurde die Lösung in ein 150 ml-Becherglas überführt, das entweder in ein Eisbad oder ein Wasserbad von 40°C gestellt worden war. Die Lösung wurde mit 500 U/min (Heidolph Overhead Stirrer, Fisons Laboratory Instruments, UK) mit einem 4-Schaufel-Rührer (1 × 30 cm) gerührt, der

sich 2 cm oberhalb des Bodens des Behälters befand. Nach Durchführung der Kristallisation für einen vorher festgelegten Zeitraum wurden die Kristalle abfiltriert und nacheinander mit 60%igem (V/V) bzw. absolutem Ethanol gewaschen. Die Kristalle ließ man über Nacht bei Raumtemperatur trocknen, bevor in einem Vakuumofen bei 70°C für 3 h getrocknet wurde. Nachdem eine kleine Menge einer Probe (ca. 0,5 g) aus jeder Charge von Lactose zur Messung der Teilchengröße, Form und Oberflächenglattheit entnommen worden war, wurden die verbleibenden Lactosekristalle in ein 90 µm-Sieb geschüttet, das auf ein 63 µm-Sieb gestellt worden war. Die Teilchen wurden manuell und langsam für 1 h gesiebt, um keine Kristalle zu zerreißen. Die Teilchen wurden in drei Größenfraktionen unterteilt (< 63, 63–90 und > 90 µm), die gesammelt und separat gewogen wurden. Die so erhaltenen Lactosekristalle wurden in ein versiegeltes Fläschchen überführt und in einen Exsikkator über Kieselgel gestellt, bis sie zur weiteren Untersuchung gebraucht wurden. Die erhaltenen Proben sind in der nachfolgenden Tabelle 1 angegeben.

[0040] Zweistufige Kristallisation aus wäßriger Lösung – Lactochem™-Lactose (200 g) wurde in 200 ml destilliertem Wasser von ca. 90°C aufgelöst. Die Lösung (ca. 320 ml) wurde noch heiß durch ein Whatman-Filterpapier (0,45 µm) filtriert. Sie wurde dann in ein 500 ml-Becherglas überführt und mit 500 U/min mit einem 4-Schaufel-Rührer (1 × 3 cm) gerührt, der sich 2 cm oberhalb des Bodens des Behälters befand. Lactose wurde dann unter konstantem Rühren bei Raumtemperatur mit 500 U/min für 2,5 h kristallisiert. Die Kristalle (A) wurden abfiltriert, und die Mutterlauge wurde zurück in das Becherglas gegeben und weitere 16 h kristallisieren gelassen, um Kristalle (B) zu erhalten. Die Chargen (A) und (B) wurden mit 60%igem (V/V) bzw. absolutem Ethanol gewaschen und bei Raumtemperatur über Nacht trocknen gelassen. Die Lactosekristalle wurden in ein 90 µm-Sieb geschüttet, das auf ein 63 µm-Sieb gestellt worden war. Die Teilchen wurden dann manuell und langsam für 1 h gesiebt, um keine Kristalle zu zerreißen. Charge (A) wurde in Chargen 13 und 14 klassiert, die einen Teilchengrößenbereich von 63–90 µm bzw. < 63 µm hatten. Charge (B) wurde in Chargen 15 und 16 klassiert, die einen Teilchengrößenbereich von 63–90 µm bzw. < 63 µm hatten. Die Kristalle wurden kann in einem Vakuumofen bei 70°C für 3 h getrocknet. Die so erhaltenen Lactosekristalle (Chargen 13 bis 16) wurden in ein versiegeltes Fläschchen überführt und in einen Exsikkator über Kieselgel gestellt, bis sie zur weiteren Untersuchung gebraucht wurden. Die erhaltenen Proben sind in der nachfolgenden Tabelle 1a angegeben.

Tabelle 1

Charge Nr.	Lactose (% G/G)	T °C	Zeit (h)	Durchmesser (d_{SV}) ± Std.-Abw. (µm)	% Teilchen (µm)			Form
					< 63	63-90	>90	
1	33	40	12	83,6 ± 12,8	13,9	45,8	40,3	Tomahawk
2	33	40	24	115,8 ± 14,6	5,6	15,1	79,3	Tomahawk
3	33	0	24	100,3 ± 18,9	15,2	17,2	67,6	unregel-mäßig
4	43	0	5	94,4 ± 13,4	19,6	21,8	56,6	unregel-mäßig
5	43	0	12	104,5 ± 14,8	14,9	23,2	61,9	unregel-mäßig
6	43	40	5	103,8 ± 20,6	14,4	21,6	64,0	Tomahawk
7	33	0	12	63,7 ± 9,4	33,0	40,0	26,8	unregel-mäßig
8	43	40	12	100,6 ± 15,3	24,5	17,9	57,6	pyramidal
9	50	40	3	88,8 ± 13,8	27,5	31,9	40,6	prisma-tisch
10	60	40	0,3	76,4 ± 15,7	33,8	46,3	19,9	gestreckt
11	60	40	1,5	91,8 ± 17,9	26,3	27,6	46,1	gestreckt

Tabelle 1a

Charge Nr.	Durchmesser (d_{SV}) (µm)
13	104,7
14	68,6
15	93,0
16	65,3

Beispiel 2

Herstellung von Lactosemonohydratkristallen unter Verwendung von Carbomer-Gel

[0041] Eine vorher festgelegte Menge von destilliertem Wasser wurde mit ca. 500 U/min mit einem 4-Schaufel-Rührer (1 × 3 cm) gerührt, der sich 2 cm oberhalb des Bodens eines 500 ml-Becherglases befand. Die erforderliche Menge Carbopol 934™ (B. F. Goodrich Chemical Co., Cleveland, Ohio, USA) mit einem durchschnittlichen Molekulargewicht von ca. 3 000 000 wurde in den Wirbel gegeben. Nachdem das gesamte Carbopol dispergiert war, ließ man die Flüssigkeit über Nacht im Dunkeln stehen, um eine maximale Auflösung des Polymers sicherzustellen. Eine trübe, kolloidale Lösung mit niedriger Viskosität wurde erhalten, deren pH ca. 3,2 betrug. Die erforderliche Menge Lactochem™-Lactose wurde dann in der Carbopol-Lösung bei einer erhöhten Temperatur (< 90°C, abhängig von der Lactose-Endkonzentration) unter konstantem Rühren mit 500 U/min gelöst, um eine trübe Lösung mit einem pH-Wert von ca. 2,5 zu erhalten. Natriumhydroxid-Lösung (1 M) wurde dann zur Lösung getropft, während mit ca. 800 U/min gerührt wurde. Die Viskosität und Klarheit der Lösung nahmen mit dem pH zu, bis sie ein klares homogenes Gel mit einem pH von ca. 4,5 wurde. Danach war

der Mischer nicht mehr kräftig genug, um das Gel zu dispergieren, und daher wurde das Mischen manuell mit einem Spatel fortgesetzt. Die Zugabe des Neutralisierungsmittels (NaOH) wurde fortgesetzt, um pH 7 zu erhalten. Das Gel wurde dann mit 3000 U/min für ca. 10 min zentrifugiert, um etwaige eingefangene Luftbläschen und unlösliche Teilchen zu entfernen. Das Gel wurde schließlich in die Dunkelheit gestellt, bis die Mehrzahl der Kristalle zum Größenbereich von 63–90 µm gewachsen war, was durch ein optisches Mikroskop abgeschätzt wurde, und das Gel wurde mit Salzsäure (1 M) auf pH 3–3,5 eingestellt, um eine Flüssigkeit zu erhalten. Man ließ die Kristalle für ca. 10 min absetzen. Nach Abdekantieren des Überstandes wurden die Kristalle routinemäßig zweimal mit 60%igem Ethanol und dreimal mit absolutem Ethanol gewaschen. Man ließ die Kristalle schließlich bei Raumtemperatur trocknen, worauf eine kleine Menge einer Probe (ca. 0,5 g) aus jeder Charge von Lactose entnommen wurde, und die verbleibenden Lactosekristalle wurden in ein 90 µm-Sieb geschüttet, das auf ein 63 µm-Sieb gestellt worden war. Die Teilchen wurden dann manuell und langsam für 1 h gesiebt, um keine Kristalle zu zerreißen. Die Teilchen wurden dadurch in drei Größenfraktionen unterteilt (< 63, 63–90 und > 90 µm), die gesammelt und separat gewogen wurden. Die klassierten Lactosekristalle wurden in einem Vakuumofen bei 70°C für 3 h getrocknet, bevor sie in versiegelte Fläschchen überführt wurden, die dann in einen Exsikkator über Kieselgel gestellt wurden.

[0042] Kristallisationen der Lactose aus Carbopol 634™-Gelen wurden unter unterschiedlichen Bedingungen mittels Veränderung der Kristallisationsdauer und der Konzentrationen von entweder Lactose oder Carbopol-Gelen durchgeführt (Tabelle 2). Drei Chargen von Lactosekristallen wurden unter jeder der sieben in Tabelle 2 aufgeführten Bedingungen hergestellt, aber in jedem Fall wurden die drei Chargen dann vermischt, um fertige Chargen von Lactose herzustellen, die als Car 1 bis Car 7 markiert wurden. Die 63–90 µm-Fraktion der Chargen Car 1 bis Car 7 wurden als C1 bis C7 markiert. Lactosekristalle aus Charge Car 1 wurden weiter in Fraktionen < 63, 90–125 und > 125 µm klassiert, die wiederum mit C8, C9 bzw. C10 markiert wurden. Charge C7 wurde direkt mit 100% Ethanol anstelle des Vorwaschens mit 60%igem V/V Ethanol wie oben beschrieben gewaschen.

Tabelle 2

Charge Nr.	Lactose (% G/V)	Carbopol (% G/V)	Kristallisationsdauer (h)	Mittlere Größe (µm)	% Teilchen (µm)		
					<63	63-90	>90
Car 1	43,0	0,6	72	105,4	5,8	35,4	58,8
Car 2	43,0	0,3	24	87,9	10,3	56,5	33,2
Car 3	33,0	0,3	24	76,5	12,2	68,7	19,1
Car 4	50,0	0,4	48	116,3	8,2	12,6	79,2
Car 5	50,0	0,6	72	114,2	1,4	22,3	76,3
Car 6	38	0,4	72	93,3	8,5	53,5	38,0
Car 7	38	0,4	48	75,4	15,6	73,2	11,2

Beispiel 3

[0043] Der Formfaktor (Scir), das Streckverhältnis (E) und der Oberflächenfaktor (Srec) der Proben wurden in der folgenden Weise berechnet:

[0044] Eine kleine Menge Lactose-Teilchen wurden auf einem Objektträger unter Verwendung einer kleinen Bürste verteilt, wobei sichergestellt wurde, daß sich die Teilchen getrennt ablagerten. Der Objektträger wurde dann unter einem optischen Mikroskop fixiert (Labophot-2, Nikon, Japan), und die Bilder der Teilchen wurden auf einen IBM-kompatiblen Computer durch eine Nikon-Kamera übertragen. Teilchenbilder wurden automatisch unter Verwendung von analySIS 2.0 (SIS Image Analysis GmbH, Deutschland) analysiert, und die folgenden Deskriptoren wurden zu Quantifizierung der Morphologie der Lactosekristalle eingesetzt:

$$\text{Formfaktor} = S_{cir} = \frac{4\Pi \text{ Fläche}}{\text{Umfang}^2}$$

$$\text{Streckverhältnis} = E = \frac{\text{Länge}}{\text{Breite}}$$

$$\text{Oberflächenfaktor} = S_{rec} = S_{cir} \times \frac{(1 + E)^2}{\Pi E}$$

[0045] Alle Teilchen, die auf dem Monitor projiziert wurden, wurden analysiert und mehr als 100 Teilchen wurden für jede Charge gemessen.

Tabelle 3

Kristallisation mit konstantem Rühren				Kristallisation in Carbopol 934™-Gelen			
Charge Nr.	S_{cir}	E	S_{rec}	Charge Nr.	S_{cir}	E	S_{rec}
1	0,74	1,39	0,97	C1	0,76	1,58	1,02
2	0,74	1,39	0,97	C2	0,70	1,61	0,94
3	0,60	1,28	0,78	C3	0,68	1,59	0,91
4	0,68	1,29	0,88	C4	0,73	1,85	1,02
5	0,72	1,30	0,93	C5	0,76	1,55	1,01
6	0,69	1,64	0,93	C6	0,71	2,03	1,02
7	0,74	1,34	0,96	C7	0,68	1,78	0,94
8	0,72	1,37	0,94				
9	0,78	1,63	1,05				
10	0,68	2,08	0,99				
11	0,73	1,71	1,00				
13	0,65	1,79	0,90				
14	0,65	1,55	0,87				
15	0,69	1,81	0,96				
16	0,72	1,54	0,96				

Beispiel 4

Kristallinitätsgrad

[0046] Röntgen-Pulverbeugungs-(XRPD)-Muster für unterschiedliche Chargen von Lactose wurden erstellt (**Fig.** 1). Alle Chargen hatten ähnliche XRPD-Muster wie α-Lactosemonohydrat (Brittain et al., Pharm. Res. 1991, 8, 963–973 und Sebhatu et al., Int. J. Pharm. 1994, 104, 135–144). Jedoch zeigten unterschiedliche Chargen unterschiedliche Peak-Intensitäten, die Indikativ für unterschiedliche Kristallinitätsgrade dieser Lactosekristalle waren.

[0047] Die Röntgenpulverdiffraktometrie wird weithin zur Bestimmung des Kristallinitätsgrads von Pharmazeutika verwendet (Suryanarayanan, in H. G. Brittain (Hrsg.), Physical Characterisation of Pharmaceutical Solids, Marcel Dekker, NY, 1995, 187–222). Einige XRPD-Verfahren beinhalten die Demarkierung und Messung

der kristallinen Intensität und amorphen Intensität aus den Pulvermustern (Nakai et al., Chem. Pharm. Bull. 30, 1982, 1811–1818), während andere einen internen Standard wie Lithiumchlorid zur Messung der Kristallinität von Wirkstoffen einsetzen. Daher ist es nicht möglich, den absoluten Kristallinitätsgrad durch die XRPD-Muster in **Fig.** 1 zu berechnen, da weder zu 100% amorphe Lactose noch irgendein interner Standard gemessen wurde. Da jedoch der Kristallinitätsgrad eine Funktion entweder der integrierten Intensität (Fläche unter der Kurve) oder der Peak-Intensität (Höhe) ist, kann der relative Kristallinitätsgrad unterschiedlicher Proben der gleichen Kristallformen durch ihre Peak-Intensität mit dem gleichen Beugungswinkel verglichen werden. Der relative Kristallinitätsgrad (RDC) wurde als das Verhältnis der Peak-Intensität einer gegebenen Probe einer einzelnen polymorphen Form zu derjenigen einer anderen Probe der gleichen polymorphen Form definiert, die die größte mögliche Reaktion erzeugte (Ryan, J. Pharm. Sci. 75, 1986, 805–807). RDC kann zur Bestimmung der Rangordnung der Kristallinität unterschiedlicher Chargen von Lactosekristallen eingesetzt werden. Die integrierten Peak-Intensitäten bei 2θ = 12,5°, 16,5°, 23,8° und 27,5°, die charakteristisch für α-Lactosemonohydrat sind, wurden durch Messung der Flächen unter der Kurve der Röntgen-Beugungsprofile bestimmt. Der RDC-Wert wurde durch Dividieren der Summe der vier integrierten Peak-Intensitäten von jeder Charge durch diejenige von Charge C7 berechnet, da diese Charge die größte Spur der Röntgenbeugung erzeugte. Es ist aus Tabelle 4 ersichtlich, daß der Kristallinitätsgrad in der Reihenfolge Charge C7 > Charge C1 > Lactochem™-Lactose > Charge 11 > Charge 14 abnimmt.

Tabelle 4
Abschätzungen der integrierten Peak-Intensitäten (cm^2) von XRPDs und des relativen Kristallinitätsgrads (RDC) von Lactosekristallen

Winkel (2θ)	Lactochem™	Charge 11	Charge 14	C1	C7
12,5°	0,72	0,70	0,41	0,58	0,81
16,5°	0,11	0,88	0,10	0,67	0,68
23,8°	0,16	0,11	0,16	0,45	0,40
27,5°	0,04	0,07	0,07	0,19	0,17
Summe	1,03	0,96	0,74	1,89	2,06
RDC (%)	50,0	46,6	35,9	91,7	100

[0048] Die aus Carbopol 934™-Gelen hergestellten Lactosekristalle hatten einen höheren Kristallinitätsgrad als Lactose-Teilchen, die unter Bedingungen von konstantem mechanischem Rühren kristallisiert wurden.

Beispiel 5 – Fließfähigkeit

[0049] Der Schüttwinkel (θ_r) für Chargen von Lactosekristallen wurde (mindestens dreifach) durch Schütten einer Probe von Kristallen in ein Kupferrohr (2,65 cm × 6,90 cm) gemessen, das auf eine flache Basis mit einem Durchmesser von 2,53 cm gestellt worden war. Nachdem der Pulverhaufen eine Höhe von ca. 4 cm erreichte, wurde die Zugabe von Pulver beendet, und das Kupferrohr wurde langsam vertikal von der Basis abgehoben, auf der sich ein Pulverkegel gebildet hatte. Die Höhe des Kegels wurde unter Verwendung eines Lineals gemessen und θ_r wie folgt berechnet:

$$\theta_r = \tan^{-1}\left(\frac{hp}{r_b}\right)$$

wobei hp die Höhe (cm) des Pulverhaufen ist und r_b der Radius (cm) der Basis ist.

[0050] Der Gleitwinkel (θ_s) für Chargen von Lactosekristallen wurde zumindest dreifach gemessen, indem Lactosekristalle (ca. 10 mg) auf eine Ebene aus rostfreiem Stahl (6,55 × 7,00 cm) gegeben wurden. Die Ebene wurde durch Schrauben einer Spindel vertikal aufwärts unterhalb der Ebene gekippt. Als die Mehrheit des Pulvers zu gleiten begann, wurde der Winkel zwischen der gekippten Ebene und der horizontalen Basis, θ_s, direkt von einem Winkelmesser abgelesen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 5 aufgeführt.

Tabelle 5
Schüttwinkel und Gleitwinkel unterschiedlicher Chargen von Lactosekristallen [Mittelwert (Standardabweichung), n ≥ 3]

Kristallisation mit Rühren			Kristallisation in Carbopol 934™-Gelen		
Charge Nr.	θ_r (°)	θ_s (°)	Charge Nr.	θ_r (°)	θ_s (°)
1	43 (1)	50 (1)	C1	46 (1)	48 (0)
3	41 (1)	47 (1)	C2	40 (0)	43 (1)
4	43 (1)	50 (2)	C3	41 (2)	45 (1)
5		46 (2)	C4	40 (1)	45 (2)
6	53 (1)	62 (1)	C5	42 (2)	48 (1)
7	38 (0)	43 (1)	C6	41 (0)	43 (1)
8	56 (2)	>90	C7	43 (1)	40 (1)
9	37 (1)	43 (1)	Lactochem™	48 (2)	50 (1)
10	34 (1)	38 (1)			
11	32 (1)	34 (1)			
13	58 (1)	74 (1)			
14	60 (0)	>90			
15	57 (2)	71 (0)			
16	59 (1)	>90			

[0051] Tabelle 5 zeigt, das unterschiedliche Chargen von Lactose unterschiedliche Grade sowohl des Schüttwinkels (θ_r) als auch des Gleitwinkels (θ_s) aufwiesen. Lactose-Teilchen aus den Chargen 10 und 11 erzeugten signifikant ($p < 0,01$) kleinere Werte von θ_r und θ_s als die anderen Chargen von Lactose, was anzeigt, daß erstere eine höhere Fließfähigkeit als letztere hatten. Die Mehrzahl der Lactosekristalle aus den Chargen 10 und 11 hatte eine gestreckte, quaderförmige Form (Tabelle 1). Es ist bekannt, daß gestreckte Teilchen offene Packungen hoher Porosität bilden. Beim Fließen neigen solche Teilchen dazu, sich mit ihren langen Achsen in Richtung des Flusses zu orientieren, und falls eine solche Orientierung erreicht wird, zeigen diese Teilchen weniger innere Reibung als die stärker isometrischen Teilchen (Neumann, Adv. in Pharm. Sci., 2, 1967, 181–221). Die Chargen 14 und 16 erzeugten den größten θ_r-Wert, und diese Teilchen glitten nicht einmal von der Ebene, die um einen Winkel von 90° zur Horizontalen gekippt worden war, was anzeigt, daß diese zwei Chargen von Lactose hoch kohäsiv waren und eine schlechte Fließfähigkeit besaßen. Dies ist wahrscheinlich dem kleineren mittleren Durchmesser (ca. 65 µm) der Chargen 14 und 16 im Vergleich mit den anderen Chargen von Lactose (> 90 µm) zuschreibbar, da bekannt ist, daß Pulver mit kleinerer Teilchengröße höhere θ_r-Werte aufgrund ihrer inneren Kohäsionskraft erzeugen (Neumann, Adv. in Pharm. Sci. 2 1967, 181–221). Aus Carbopol 934™-Gelen hergestellte Lactose-Teilchen zeigten konsistentere Werte von θ_r (40–46°) und θ_s (40–48°) im Vergleich mit Kristallen, die unter Verwendung von Rühren hergestellt wurden, und dies beruht wahrscheinlich auf der wirksameren Kontrolle ihrer Teilchenmorphologie. Ferner schienen die aus Carbopol 934™-Gelen hergestellten Kristalle eine bessere Fließfähigkeit als die Mehrzahl der Ansätze zu besitzen, die unter konstantem Rühren hergestellt wurden, da sie signifikant ($p < 0,01$) kleinere Werte von θ_s als die anderen Chargen von Lactose (Chargen 1–8) besaßen. Der Schüttwinkel unterscheidet sich vom Gleitwinkel darin, daß ersterer durch die am wenigsten stabilen Teilchen bestimmt wird, während letzterer weitgehend von den durchschnittlichen Bedingungen für die Masse des Pulvers abhängt (Hiestand, J. Pharm. Sci. 55, 1966, 1325–1344). Daher kann der Gleitwinkel enger mit den Fließeigenschaften korrelieren als der Schüttwinkel.

Beispiel 6 – Abscheidungsprofile von Salbutamolsulfat aus unterschiedlichen Chargen von Lactosekristallen

[0052] Salbutamolsulfat und Lactose wurden in einem Gewichtsverhältnis von 1 : 67,5 gemäß dem Verhältnis

vermischt, das in der kommerziellen "Ventolin™"-Formulierung eingesetzt wird. Nach Trocknen in einem Vakuumofen bei 40°C für 12 h wurde mikronisiertes Salbutamolsulfat mit einem Massenmedian-Durchmesser von 2,0 µm (Glaxo Wellcome Group Ltd., Ware, UK) (25 mg) in ein 10 ml-Probenfläschen mit Stopfen eingewogen, in das ein Spatel Lactosekristalle gegeben worden war. Das Fläschchen wurde verschlossen und für 5 s auf einen Whirlymixer gestellt. Dann wurden weitere Lactose-Teilchen (ähnlich der Menge der Mischung) in das Fläschchen gegeben, und die Mischung wurde auf einem Whirlymixer für weitere 5 s vermischt. Dieser Prozeß wurde wiederholt, bis die gesamte Lactose (1,750 g) in die Salbutamolsulfat/Lactose-Mischung eingearbeitet worden war, um ein Gewichtsverhältnis von Wirkstoff zu Träger von 1 : 67,5 zu erhalten. Die verschlossenen Fläschchen wurden dann in einen Turbula-Mischer (Glen Creston Ltd., Middx, UK) gestellt und für 30 min vermischt. Die Proben wurden dann in einem Vakuum-Exsikkator über Kieselgel zur weiteren Verwendung gelagert.

[0053] 10 Proben wurden zufällig aus jeder Charge entnommen. Die Probe (ca. 33 mg) wurde genau gewogen, und die Salbutamolsulfat-Menge wurde durch HPLC gemessen. Der Variationskoeffizient des Wirkstoffgehalts wurde verwendet, um die Homogenität der Mischungen zu beurteilen.

[0054] Hartgelatinekapseln (Größe 3, Rotacapsule™, Glaxo Wellcome Group Ltd., Ware, UK) wurden mit 33,0 ± 1,5 mg der Pulvermischung gefüllt, so daß jede Kapsel 481 ± 22 µg Salbutamolsulfat enthält, was die in einer Ventolin Rotacap™ enthaltene Einheitsdosis war. Das Befüllen wurde manuell durchgeführt.

[0055] Ethylparaben wurde in der mobilen Phase gelöst, um eine Lösung mit einer Konzentration von 4 µg/ml zu erzeugen.

[0056] Eine genau abgewobene Menge von Salbutamolsulfat (20,0 mg) wurde in einen 100 ml-Meßkolben überführt, in der internen Standardlösung gelöst und zum Volumen aufgefüllt, um eine Konzentration von 0,2 mg/ml von Salbutamolsulfat zu erhalten (Lösung A). 10,0 ml der Lösung A wurden in einen anderen 100 ml-Meßkolben pipettiert und zum Volumen mit der internen Standardlösung verdünnt, um eine Lösung zu erhalten, die 20 µg/ml Salbutamolsulfat enthielt (Lösung B).

[0057] Teilmengen der Lösung B (0,25, 0,50, 1,00, 2,00, 3,00, 4,00, 5,00, 6,00, 7,00 ml) wurden in 10 ml-Meßkolben pipettiert und zum Volumen unter Verwendung der internen Standardlösung aufgefüllt, um eine Reihe der Standardlösungen zu erhalten, die Wirkstoffkonzentrationen von 0,5, 1,0, 2,0, 4,0, 6,0, 8,0, 10, 12 bzw. 14 µg/ml enthielten. Diese Standardlösungen wurden zur Konstruktion einer Kalibrierungskurve der Wirkstoffkonzentration gegen die Peak-Flächenverhältnisse von Wirkstoff zu internem Standard eingesetzt. Die Kalibrierung wurde täglich durchgeführt, und eine Kalibrierungskurve mit $r^2 > 0,99$ wurde als akzeptabel betrachtet.

[0058] Ca. 33 mg der Pulvermischung wurden genau abgewogen und in der internen Standardlösung gelöst. Nachdem die Lösung in einem Wasserbad für 30 min ultraschallbehandelt worden war, wurde sie durch einen Millipore-Filter (Whatman-Membranfilter, 0,45 µm, Nylon, Whatman Lab. Division, Kent, UK) filtriert. 30 µl des Filtrats wurden in die HPLC injiziert. Keine Wechselwirkung aus dem Lactoseträger wurde beobachtet. Die Konzentration von Salbutamolsulfat wurde durch Interpolation unter Verwendung der zuvor konstruierten Kalibrierungskurve berechnet.

[0059] Mobile HPLC-Phase, die den internen Standard enthält (7 ml), wurde in die obere Stufe und 30 ml des gleichen Lösungsmittels in die untere Stufe eines zweistufigen Flüssigkeits-Waschflasche eingeführt. Die zu untersuchende Kapsel wurde in einen handelsüblichen Inhalator gegeben (entweder Rotahaler™, Glaxo Wellcome, Ware, UK oder Cyclohaler™, Pharbita BV, Niederlande), der in ein geformtes Gummi-Mundstück eingesetzt worden war, das mit dem Halsstück der Waschflasche verbunden war. Sobald die Anordnung überprüft und als luftdicht und vertikal befunden worden war, wurde die Vakuumpumpe eingeschaltet. Nachdem die Pumpe für 5 s gelaufen war, wurde die Dosis freigesetzt. Die Pumpe lief für weitere 7 s mit 60 ± 11 min^{-1} im Anschluß an die Freisetzung der Dosis und wurde dann abgeschaltet. Die Kapselhüllen wurden aus der Inhalatorvorrichtung entfernt, und der Abscheidungstest wurde wiederholt, bis 6 Kapseln in der gleichen Weise ausgelöst worden waren. Der Inhalatorkörper, die Kapselhüllen und das Mundstück wurden 5-mal mit der mobilen Phase gewaschen, die den internen Standard enthielt, und die Waschlösung wurde mit dem gleichen Lösungsmittel auf 100 ml aufgefüllt. Die so erhaltene Probe wurde zur Messung der in der Inhalatorvorrichtung zurückgehaltenen Wirkstoffmenge verwendet. Der gleiche Prozeß wurde sowohl für die obere als auch die untere Stufe der Zwillingswaschflasche durchgeführt. Alle erhaltenen Proben wurden auf die Konzentration von Salbutamolsulfat unter Verwendung von HPLC analysiert.

[0060] Die zurückgewonnene Dosis (RD) war die Summe des in der Inhalatorvorrichtung, der oberen und un-

teren Stufen der Waschflasche aufgefangenen Wirkstoffs, während die abgegebene Dosis (ED) die Menge des aus der Inhalatorvorrichtung freigesetzten Wirkstoffs war, d. h. die Summe des Wirkstoffs, der in den oberen und unteren Stufen der Waschflasche aufgefangen wurde. Jedoch wurde die feine Teilchendosis (FPD) als die Wirkstoffmenge definiert, die in der unteren Stufe der Waschflasche abgeschieden wurde, die einen Durchmesser von weniger als dem Ausschlußdurchmesser der oberen Stufe einer Zwillingswaschflasche hat (6,4 µm bei einer Luft-Strömungsgeschwindigkeit von 60 l/min). Die feine Teilchenfraktion (FPF) wurde als das Verhältnis der feinen Teilchendosis entweder zur zurückgewonnenen Dosis (FPF % RD) oder abgegebenen Dosis (FPF % ED) berechnet. Die gesamte Rückgewinnung (% Rückgewinnung) des Wirkstoffs wurde durch das Verhältnis der zurückgewonnenen Dosis zur theoretischen Dosis bewertet, wobei letztere die Dosis von Salbutamolsulfat in den Kapseln ist. Z. B. betrug die theoretische Dosis von Salbutamolsulfat in einer Kapsel 481 ± 22 µg, was äquivalent mit dem Füllgewicht (33,0 ± 1,5 mg) von Lactose und Salbutamolsulfat-Mischungen war.

[0061] Es wurde festgestellt, daß die Mischungen homogen mit einem Variationskoeffizient des Salbutamolsulfat-Gehalts von weniger als 2,2% waren (n = 10).

[0062] Die Abscheidungsdaten in Tabelle 6 wurde als eine Kapsel pro Auslösung mit 60 l/min über einen Cyclohaler™ berechnet. Es ist ersichtlich, daß die zurückgewonnene Dosis (RD) von Salbutamolsulfat von 391 µg für die Mischung, die Lactose aus Charge 9 enthielt, bis 508 µg für die Mischung variierte, die aus Lactose aus Charge 10 zusammengesetzt war, entsprechend einer prozentualen Rückgewinnung zwischen 81,2 und 105,5%. Die Wirkstoffrückgewinnung war angemessen zufriedenstellend mit einer durchschnittlichen Rückgewinnung von 94,1% aus allen acht untersuchten Formulierungen. Die Abgabe von Wirkstoff aus der Inhalatorvorrichtung reichte von 55,6% für Mischungen, die Lactose aus Charge 9 enthielten, bis 70,8% für Mischungen, die Lactose aus Charge 10 enthielten, mit einer durchschnittlichen Wirkstoffabgabe von 66,5%, was anzeigt, daß ein großer Teil (33,5% RD) des Wirkstoffs in der Inhalatorvorrichtung zurückgehalten wurde.

[0063] Die Mischungen, die Lactose aus Charge 9, 10, 11 und Lactochem™ enthielten, erzeugten eine ähnliche feine Teilchendosis (FPD) von Salbutamolsulfat, die signifikant höher ($p < 0,01$) als diejenige war, die aus den Mischungen erhalten wurde, die aus Lactose aus Charge 3, 4 oder 7 zusammengesetzt waren. Die Mischungen, die Lactose aus Charge 9 enthielten, erzeugten den höchsten FPF-Wert sowohl als % RD (25,6%) als auch als % ED (46,2%), die mehr als das Zweifache des FPF-Wertes der Formulierungen waren, die Lactose aus Charge 3 enthielten, wobei der FPF-Wert der letzteren 12,6% RD oder 19,8% ED war. Diese Chargen von Lactose-Teilchen hatten eine ähnliche Teilchengröße, aber unterschiedliche Oberflächenglattheit und Teilchenform. Die Unterschiede von Teilchenform und Oberflächentextur von Lactose-Trägerteilchen können die Unterschiede der Abscheidung des Wirkstoffs begründen, da alle Pulver aus der gleichen Charge von Salbutamolsulfat zusammengesetzt sind. Die niedrigsten Werte für FPF des Wirkstoffs, erhalten unter Verwendung der Mischungen, die Lactose aus Charge 3 oder 4 enthielten, können auf diejenigen Chargen mit den rauhesten Oberflächen und mit der am wenigsten gestreckten Teilchenform zurückzuführen sein.

Tabelle 6
Abscheidung von Salbutamolsulfat aus unterschiedlichen Chargen von Lactose in einer Zwillingswaschflasche nach Aerosolisierung mit 60 l/min über einen Cyclohaler™ [Mittelwert (Standardabweichung), n ≥ 3]

Charge Nr.	RD (µg)	ED (µg)	FPD (µg)	FPF		Rück-gewinnung (%)	Abgabe (%)
				% RD	% ED		
*Lact	460 (20)	320 (37)	101 (12)	21,8 (1,7)	31,6 (3,5)	95,7 (4,2)	69,3 (6,0)
3	432 (18)	276 (15)	54 (10)	12,6 (2,4)	19,8 (3,9)	89,7 (3,8)	63,8 (0,9)
4	425 (24	294 (10)	64 (2)	15,1 (0,8)	21,8 (0,7)	88,3 (5,0)	69,1 (1,7)
6	454 (20)	319 (14)	91 (8)	20,0 (1,9)	28,5 (1,9)	94,4 (4,1)	70,2 (1,9)
7	398 (28)	257 (34)	69 (18)	17,2 (3,3)	26,6 (3,6)	82,7 (5,9)	64,6 (4,0)
9	391 (48)	217 (29)	101 (18)	25,6 (1,5)	46,2 (3,8)	81,2 (10,0)	55,6 (2,5)
10	508 (13)	359 (5)	113 (5)	22,3 (1,6)	31,5 (1,9)	105,5 (2,7)	70,8 (0,8)
11	450 (35)	344 (40)	108 (7)	21,8 (2,5)	31,9 (5,4)	103,9 (7,3)	68,7 (3,7)

*Lact = Lactochem™-Lactose

[0064] Die Oberflächenglattheit und Teilchenstreckung wurden zuvor unter Verwendung der Begriffe "Oberflächenfaktor" bzw. Streckverhältnis quantifiziert. **Fig.** 2 und 3 zeigen diese Form- und Oberflächendeskriptoren von Lactose-Trägerteilchen gegenüber dem Wirkstoff-FPF der entsprechenden Mischungen.

[0065] Aus den **Fig.** 2 und 3 ist ersichtlich, daß die Erhöhung der Oberflächenglattheit der Lactose-Trägerteilchen, ausgedrückt durch den "Oberflächenfaktor", allgemein zu einer Zunahme des FPF-Wertes von Salbutamolsulfat als entweder % RD oder % ED führte. Interessanterweise führte die Erhöhung des Streckverhältnisses der Lactose-Trägerteilchen ebenfalls zu einer Zunahme des FPF-Wertes von Salbutamolsulfat (**Fig.** 3). Diese Ergebnisse zeigen, daß neben der Oberflächenglattheit die Streckung der Trägerteilchen ebenfalls eine wichtige Rolle bei der Bestimmung des FPF-Wertes des Wirkstoff spielen kann.

Beispiel 7 – Durch Umkristallisation hergestellte gestreckte Salbutamolkristalle

[0066] Salbutamolsulfat wurde durch Zugabe seiner wäßrigen Lösung zu absolutem Ethanol kristallisiert, um gestreckte Kristalle (Nadelform) von Salbutamolsulfat mit einem Massenmedian-Durchmesser von 5,49 µm zu erhalten.

[0067] Nach Vermischen mit Lactochem™-Lactose ergab des umkristallisierte Salbutamolsulfat eine feine Teilchenfraktion (< 6,4 µm) von 22,8% zurückgewonnener Dosis, was mehr als das Doppelte der feinen Teilchenfraktion (10,8% zurückgewonnene Dosis) von mikronisiertem Salbutamolsulfat mit einem Massenmedian-Durchmesser von 4,79 µm war.

[0068] Diese Daten zeigen den Vorteil der Verwendung gestreckter Wirkstoffteilchen in Zusammensetzungen

zur Inhalation.

Beispiel 8 – Durch Umkristallisation hergestellte gestreckte Lactosekristalle

[0069] Lactosekristalle (Lactochem™; Borculo Whey Ltd., Chester, UK) wurden gesiebt, um eine Teilchengrößenfraktion mit 63–90 µm zu erzeugen. Lactosekristalle (10 g) wurden in 100 ml destilliertem Wasser bei 55°C gelöst. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurden 10 ml dieser Lösung in ein 200 ml-Becherglas überführt, das 90 ml absolutes Ethanol enthielt und auf eine Heizplatte mit 55°C gestellt worden war. Die Lösung wurde einmal manuell gerührt, um eine bessere Homogenität der Lactose-Lösung und des Ethanols sicherzustellen. Die Lösung wurde dann bei 55°C ohne Störung aufbewahrt. Die Lactose begann unmittelbar in großer Menge aus der Lösung auszufallen (gewöhnlich innerhalb 10 min), das Becherglas wurde von der Heizplatte entfernt und bei Umgebungstemperatur für 24 h weggestellt. Die resultierenden Kristalle wurden durch einen Glasfilter filtriert und in einem Ofen bei 70°C für 24 h trocknen gelassen. Die so erhaltenen Kristalle wurden in ein versiegeltes Fläschchen überführt und in einen Exsikkator über Kieselgel gestellt, bis sie zur weiteren Untersuchung benötigt wurden.

[0070] Der mittlere Äquivalenzdurchmesser des Oberflächenvolumens, die Rundheit und das Streckverhältnis der Kristalle sind in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7: Der mittlere Äquivalenzdurchmesser des Oberflächenvolumens, die Rundheit und das Streckverhältnis für Lactosekristalle (LC) und nadelförmige Lactosekristalle (N-S-LC), gemessen durch eine Bildanalyse mit einem optischen Mikroskop (n = 400)

Träger (63-90 µm)	Durchmesser (µm)	Rundheit	Streckverhältnis
LC	106,12	1,44	1,69
N-S-LC	68,68	4,24	6,25

[0071] Die Kristallform der Lactose-Teilchen wurde unter Verwendung von Differentialrasterkalorimetrie (DSC) als α-Lactosemonohydrat bestimmt.

[0072] Salbutamolsulfat (Allchem International, Maidenhead, UK) und Lactose wurden in einem Gewichtsverhältnis von 1 : 67,5 gemäß dem in kommerziellen Ventolin Rotacaps™ eingesetzten Verhältnis vermischt. Fläschchen mit Stopfen, die separate Mischungen von Salbutamolsulfat mit Lactose enthielten, wurden in einen Turbula-Mischer (Glen Greston Ltd., Middx, UK) gegeben, und das Vermischen wurde für 30 min mit 42 U/min durchgeführt. Alle Mischungen wurden dann in Hartgelatinekapseln (Größe 3) manuell eingefüllt, so daß jede Kapsel 481,75 ± 0,59 µg Salbutamolsulfat enthielt.

[0073] Die Abscheidung von Salbutamolsulfat aus jeder Mischung wurde unter Verwendung einer Zwillingswaschflasche nach Aerosolisierung von 3 Kapseln mit 60 l/min über einen Rotahaler bestimmt. 7 ml bzw. 30 ml der mobilen Phase, die den internen Standard enthielt, wurden in die obere Stufe und untere Stufe einer Zwillingsstufen-Flüssigkeitswaschflasche eingeführt. Die zu untersuchende Kapsel wurde in die Inhalatorvorrichtung gegeben (Rotahaler®, Glaxo Wellcome, Ware, UK), die in ein geformtes Gummimundstück eingepaßt worden war, das mit dem Halsstück der Waschflasche verbunden war. Sobald die Anordnung überprüft und als luftdicht und vertikal festgestellt worden war, wurde die Dosis freigesetzt, die Pumpe wurde angeschaltet und für 7 s mit 60 l/min laufen gelassen und dann abgeschaltet. Die Kapselhülle wurde dann aus der Inhalatorvorrichtung entfernt, und der Abscheidungstest wurde wiederholt, so daß zwei weitere Kapseln in der gleichen weise ausgelöst wurden. Die Kapselhüllen wurden 5-mal mit der mobilen Phase gewaschen, die den internen Standard enthielt, und zu einem festen Volumen (50 ml) aufgefüllt. Die Inhalatorvorrichtung wurde mit dem gleichen Lösungsmittel gewaschen und zum Volumen (50 ml) aufgefüllt. Die oberen und unteren Stufen der Zwillingsstufenwaschflasche wurden individuell gewaschen und zum Volumen (100 ml) aufgefüllt. Alle erhaltenen Proben wurden auf Salbutamolsulfat-Konzentration analysiert.

[0074] Die Abscheidung von Salbutamolsulfat aus jeder Formulierung wurde wenigstens 5-mal bestimmt, und eine Vielzahl von Parametern wurde eingesetzt, um die Abscheidungsprofile des Wirkstoffs zu charakterisieren. Die zurückgewonnene Dosis (RD) war die Summe aus dem Wirkstoff, der aus den Kapselhüllen, der Inhalatorvorrichtung, der oberen und der unteren Stufe der Zwillingswaschflasche rückgewonnen wurde, während die abgegebene Dosis (ED) die aus der Inhalatorvorrichtung abgegebene Dosis war. Die feine Teilchen-

dosis (FPD) war die Wirkstoffmenge, die aus der unteren Stufe zurückgewonnen wurde (Wirkstoffteilchen < 6,4 µm), und die feine Teilchenfraktion (FPF) wurde als Verhältnis von FPD zu RD berechnet. Der Wert % Rückgewinnung wurde als Verhältnis von RD zur theoretischen Dosis berechnet, und der Wert % Abgabe wurde als das Verhältnis von ED zu RD definiert.

[0075] Tabelle 8 zeigt die prozentualen Rückgewinnungen und den Variationskoeffizient (CV) des für beide Formulierungen erhaltenen Salbutamolsulfat-Gehalts. Es ist ersichtlich, daß beide Formulierungen eine Rückgewinnung von Salbutamolsulfat nahe an 100% mit einem CV von weniger als 2% zeigten. Dies legt nahe, daß der Gesamtprozeß von Vermischen, Probenentnahme und Analyse genau und reproduzierbar war, und ein gleichförmiges Vermischen wurde unter Verwendung des oben beschriebenen Mischverfahrens erreicht.

Tabelle 8: Rückgewinnung und Variationskoeffizient (CV) des Salbutamolsulfat-Gehalts, erhalten aus den Formulierungen, die Lactosekristalle und nadelförmige Lactosekristalle enthalten (n = 10)

	Lactosekristalle	Nadelförmige Lactosekristalle
% Rückgewinnung	98,20 ± 1,14	101,78 ± 1,95
% CV	1,16	1,92

[0076] Es wurde gezeigt, daß Pulverformulierungen, die Lactosekristalle und nadelförmige Lactose als Träger enthalten, Unterschiede in der Abscheidung von Salbutamolsulfat erzeugen (Tabellen 9 und 10). Die zurückgewonnenen Dosen (RD) von Salbutamolsulfat waren ähnlich für beide Formulierungen und entsprechen eine prozentualen Rückgewinnung von 93%. Es gab ebenfalls keinen deutlichen Unterschied in der abgegebenen Dosis des Wirkstoffs für die Formulierungen, die Lactosekristalle und nadelförmige Lactose enthalten.

[0077] Die Formulierung, die nadelförmige Lactose enthält, erzeugte einen Wert von FPD, FPF und eine Wirkstoff-Dispergierfähigkeit, die 4-mal höher als für die Formulierung waren, die Lactosekristalle enthielt (Tabellen 9 und 10). Die in den Abscheidungsprofilen dieser zwei Chargen von Lactose gefundenen Unterschiede sind wahrscheinlich auf die unterschiedlichen morphologischen Merkmale dieser Lactose zurückzuführen, wie Teilchengröße, Rundheit und Streckverhältnis (Tabelle 7). Nadelförmige Lactose zeigte einen kleineren Teilchen-"Durchmesser" und eine viel gestrecktere Form, die beide zu einer besseren Dispergierung des Wirkstoffs im Vergleich zu Lactosekristallen beigetragen haben können.

Tabelle 9: Zurückgewonnene Dosis (RD), abgegebene Dosis (ED) und feine Teilchendosis (FPD) von Salbutamolsulfat unter Verwendung von Lactosekristallen und nadelförmiger Lactose (Mittelwert ± Standardabweichung, n = 5)

Träger (63-90 µm)	RD	ED	FPD
Lactosekristalle	458,6 ± 15,3	366,2 ± 18,8	25,1 ± 5,9
Nadelförmige Lactose	455,8 ± 22,3	333,5 ± 18,7	100,1 ± 16,1

Tabelle 10: feine Teilchenfraktion, Dispergierfähigkeit, prozentuale Rückgewinnung und prozentuale Abgabe von Salbutamolsulfat unter Verwendung von Lactosekristallen und nadelförmigen Lactosekristallen (Mittelwert ± Standardabweichung, n = 5)

Träger (63-90 µm)	FPF	Dispergierfähigkeit	% Rückgewinnung	% Abgabe
Lactosekristalle	5,5 ± 1,3	6,9 ± 1,6	93,5 ± 3,1	79,9 ± 5,1
Nadelförmige Lactose	22,1 ± 4,3	29,9 ± 3,6	93 ± 4,6	73,3 ± 5,7

[0078] Das Einfügen von nadelförmiger Lactose erzeugte wenigstens das 4-fache der feinen Teilchenfraktion und Dosis von Salbutamolsulfat wie in der Formulierung, die Lactose kommerzieller Qualität enthielt. Daher hat die Verwendung von nadelförmiger Lactose ein riesiges Potential zur Verbesserung der Wirkstoffübertragung in die Lunge.

Beispiel 9 – Durch Umkristallisation unter Verwendung von Aceton hergestellte gestreckte Lactosekristalle

[0079] Lactosekristalle (30 g; Lactochem™; Borculo Whey Ltd., Chester, UK) wurden in destilliertem Wasser (300 ml) von 55°C aufgelöst. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Lactose-Lösung zu Aceton unter Rühren gemäß den folgenden Anteilen gegeben:

Aceton (ml)	Lactose-Lösung 10 % (G/V) ml
65	35
70	30
75	25
80	20
85	15
90	10
95	5

[0080] Eine unmittelbare Ausfällung wurde beobachtet, als die Konzentration von Aceton von 80 auf 95% zunahm, wohingegen die verbleibenden Lösungen, d. h. 75 bis 65% Aceton, anfänglich klar blieben. Die Bechergläser, die unterschiedliche Konzentrationen von Aceton/Lactose-Lösung enthielten, wurden dicht mit Parafilm verschlossen um sicherzustellen, daß keine Verdampfung von Aceton während des Lagerungszeitraums erfolgte, und wurden für 12 h ungerührt stehengelassen. Die resultierenden Kristalle wurden durch einen Glasfilter abfiltriert und in einem Ofen mit 55°C für ca. 8 h trocknen gelassen. Die so erhaltenen Kristalle wurden in ein versiegeltes Fläschchen überführt und in einen Exsikkator über Kieselgel gestellt, bis sie zur weiteren Untersuchung benötigt wurden.

[0081] Der mittlere Äquivalenzdurchmesser des Oberflächenvolumens, die Rundheit und das Streckverhältnis der Kristalle sind in Tabelle 11 dargestellt.

Tabelle 11: Mittlerer Äquivalenzdurchmesser des Oberflächenvolumens, Rundheit und Streckverhältnis für Lactosekristalle (LC) und umkristallisierte Lactosekristalle (RLC), gemessen durch eine Bildanalyse mit optischem Mikroskop (n = 400)

Träger (63-90 µm)	Durchmesser (µm)	Rundheit	Streckverhältnis
LC	106,12	1,44	1,69
RLC	64,77	2,16	2,78

[0082] Die kristalline Form der Lactose-Teilchen aus der Umkristallisation aus 80% Aceton wurde unter Verwendung der Differentialrasterkalorimetrie (DSC) als α-Lactose-Monohydrat festgestellt.

[0083] Salbutamolsulfat und Lactose wurden in einem Gewichtsverhältnis von 1 : 67,5 wie in Beispiel 8 beschrieben vermischt.

[0084] Die Abscheidung von Salbutamolsulfat aus jeder Mischung wurde wie in Beispiel 8 beschrieben bestimmt.

[0085] Tabelle 12 zeigt die prozentualen Rückgewinnungen und den Variationskoeffizienten (CV) des für beide Formulierungen erhaltenen Salbutamolsulfatgehalts. Es ist ersichtlich, daß die Rückgewinnung von Salbutamolsulfat ziemlich ähnlich für beide Formulierungen mit einem CV von weniger als 3% ist. Dies legt nahe, daß der Gesamtprozeß des Vermischens, der Probenentnahme und der Analyse genau und reproduzierbar war, und ein gleichförmiges Vermischen wurde unter Verwendung des oben beschriebenen Mischverfahrens erreicht.

Tabelle 12: % Rückgewinnung und Variationskoeffizient (CV) des Salbutamolsulfat-Gehalts, erhalten aus den Formulierungen, die Lactosekristalle und umkristallisierte Lactose enthalten, erhalten aus 80% Aceton: 20% Lactose-Lösung (n = 10)

	Lactosekristalle	Umkristallisierte Lactose
% Rückgewinnung	98,20 ± 1,14	95,01 ± 2,50
% CV	1,16	2,63

[0086] Es wurde gezeigt, daß Pulverformulierungen, die Lactosekristalle und umkristallisierte Lactose als Träger enthalten, Unterschiede in der Abscheidung von Salbutamolsulfat erzeugen (Tabellen 13 und 14). Die zurückgewonnen Dosen (RD) von Salbutamolsulfat waren ähnlich für beide Formulierungen, entsprechend einer prozentualen Rückgewinnung von 93,5% ± 3,1 und 99,4% ± 5,8 von Salbutamolsulfat unter Verwendung von Lactosekristallen bzw. umkristallisierter Lactose als Träger. Umkirstallisierte Lactose erzeugte eine höhere Dispergierfähigkeit und eine bessere Abgabe von Salbutamolsulfat aus der Inhalatorvorrichtung als Lactosekristalle (Tabelle 14). Dies legt nahe, daß umkristallisierte Lactose ein großes Potential zur Verbesserung der Dispergierung und Desaggregierung von Salbutamolsulfat hat.

[0087] Die Formulierung, die umkristallisierte Lactose enthält, erzeugte einen FPD-wert, FPF-Wert und eine Wirkstoffdispergierfähigkeit, die 4-mal höher als für die Formulierung waren, die Lactosekristalle enthält (Tabellen 13 und 14). Die in den Abscheidungsprofilen dieser zwei Chargen von Lactose gefundenen Unterschiede können wahrscheinlich den unterschiedlichen morphologischen Merkmalen dieser Lactose zugewiesen werden, wie Teilchengröße, Rundheit und Streckverhältnis (Tabelle 11). Nadelförmige Lactose zeigte einen kleineren Teilchen-"Durchmesser" und eine gestrecktere Form, die beide zu einer besseren Dispergierung des Wirkstoffs im Vergleich zu Lactosekristallen beigetragen haben können.

Tabelle 13: Zurückgewonnene Dosis (RD), abgegebene Dosis (ED) und feine Teilchendosis (FPD) von Salbutamolsulfat unter Verwendung von Lactosekristallen und umkristallisierter Lactose (80% Aceton: 20% Lactose-Lösung). (Mittelwert ± Standardabweichung, n = 5)

Lactose (63-90 µm)	RD	ED	FPD
Lactosekristalle	458,6 ± 15,3	366,2 ± 18,8	25,1 ± 5,9
RLC (80 % Aceton: 20 % Lactose-Lösung)	452,1 ± 26,3	416,9 ± 29,2	100,6 ± 10,8

Tabelle 14: Feine Teilchenfraktion, Dispergierfähigkeit, prozentuale Rückgewinnung und prozentuale Abgabe von Salbutamolsulfat unter Verwendung von Lactosekristallen und umkristallisierten Lactosekristallen (Mittelwert ± Standardabweichung, n = 5)

Lactose (63-90 µm)	FPF	Dispergierfähigkeit	% Rückgewinnung	% Abgabe
Lactosekristalle	5,5 ± 1,3	6,9 ± 1,6	93,5 ± 3,1	79,9 ± 5,1
RLC (80 % Aceton: 20 % Lactose-Lösung)	22,2 ± 1,2	24,1 ± 0,9	99,4 ± 5,7	92,2 ± 2,8

Patentansprüche

1. Pharmazeutische Zusammensetzung zur Verabreichung durch Inhalation, die einen Wirkstoff, der aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Salbutamol, Fluticasonpropionat, Beclomethasondipropionat, Formoterol, Budesonid, Ipratropium, Oxitropium oder einem physiologisch akzeptablen Salz oder Solvat davon besteht, und Lactosemonohydratkristalle mit einem Streckverhältnis im Bereich von 1,55 bis 2,20 umfasst.

2. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss Anspruch 1, worin die Lactosemonohydratkristalle ein

Streckverhältnis im Bereich von 1,60 bis 2,10 aufweisen.

3. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss Anspruch 1 oder 2, worin der Wirkstoff Salbutamolsulfat ist.

4. Inhalationsvorrichtung, die eine pharmazeutische Zusammensetzung gemäss einem der Ansprüche 1 bis 3 umfasst.

5. Inhalationsvorrichtung gemäss Anspruch 4, worin die Vorrichtung ein Mehrfachdosisbehältertyp ist.

Es folgen 3 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

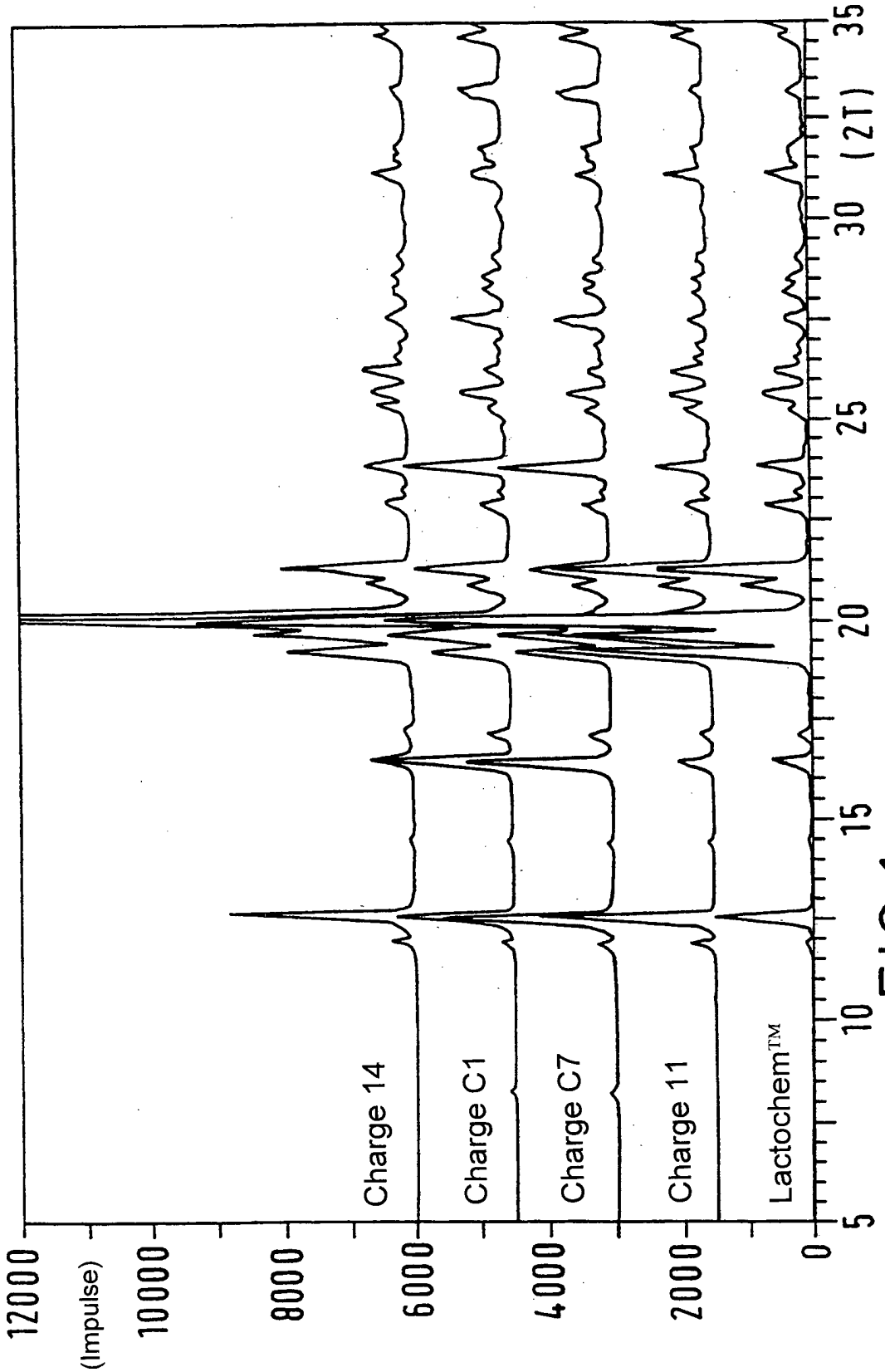


FIG. 1.

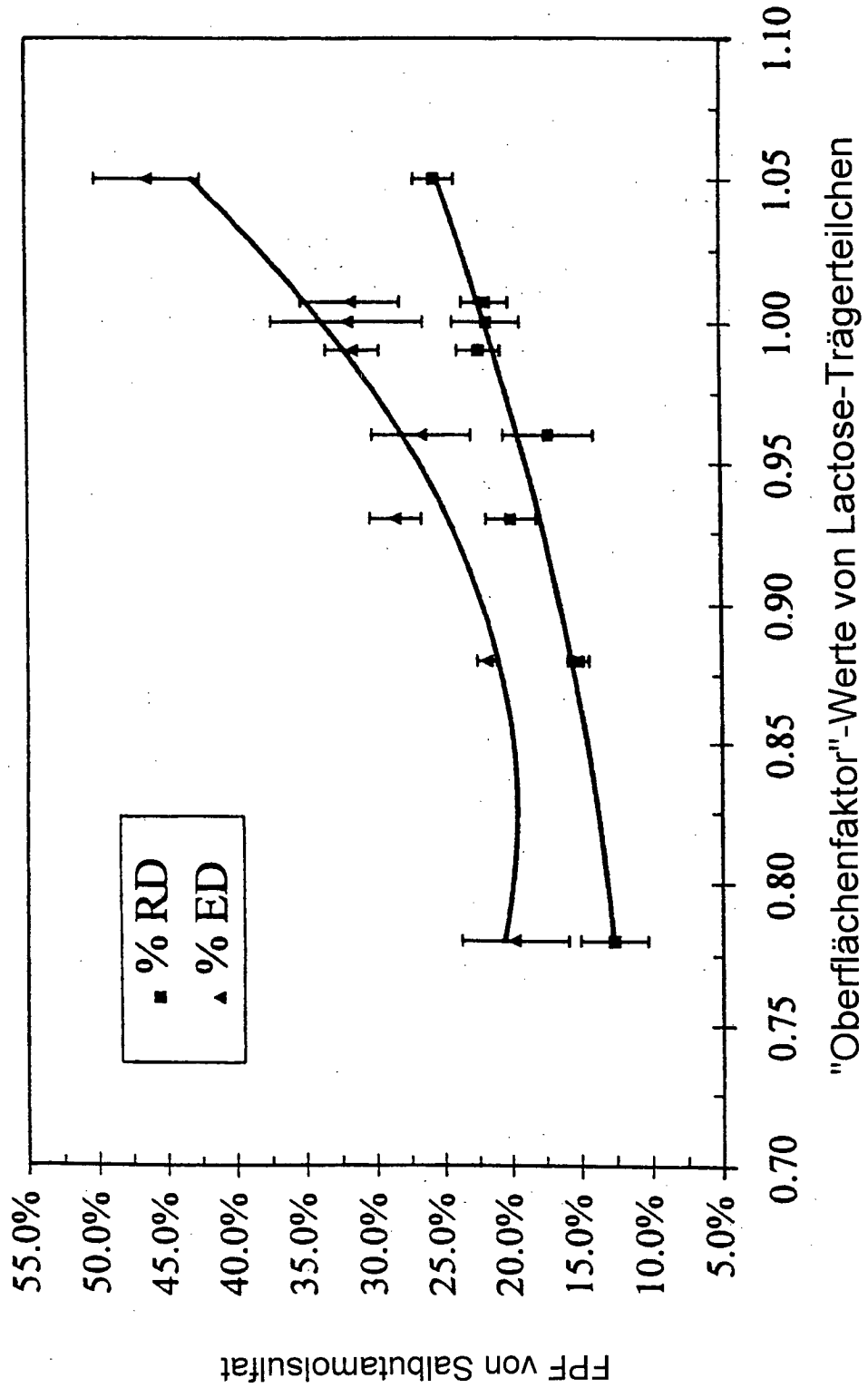


FIG. 2 Die Beziehung zwischen dem "Oberflächenfaktor" von Lactose-Teilchen und dem FPF-Wert von Salbutamolsulfat, aerosolisiert mit 60 l/min über einen Cyclohaler™ (Fehlerbalken zeigen die Standardabweichung an, n≥3).

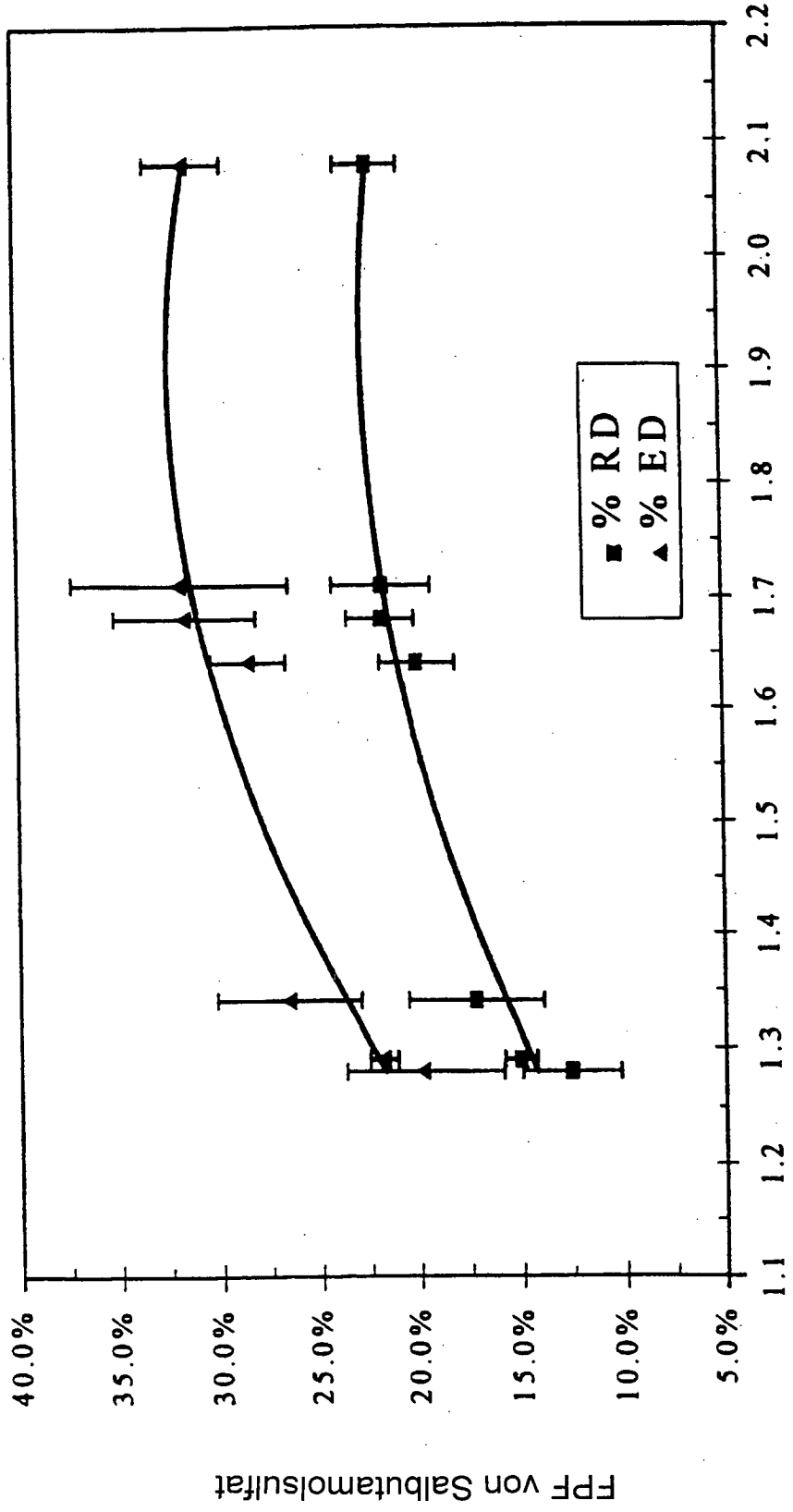


FIG. 3 Die Beziehung zwischen dem Streckverhältnis von Lactose-Teilchen und dem FPF-Wert von Salbutamolsulfat, aerosolisiert mit 60 l/min über einen Cyclohaler™ (Fehlerbalken zeigen die Standardabweichung an, n≥3).