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

(10) **DE 695 34 318 T2** 2006.04.20

(12) # Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 0 759 939 B1**
(21) Deutsches Aktenzeichen: **695 34 318.1**
(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US95/06008**
(96) Europäisches Aktenzeichen: **95 919 181.8**
(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 95/031479**
(86) PCT-Anmeldetag: **15.05.1995**
(87) Veröffentlichungstag der PCT-Anmeldung: **23.11.1995**
(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **05.03.1997**
(97) Veröffentlichungstag der Patenterteilung beim EPA: **20.07.2005**
(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **20.04.2006**

(51) Int Cl.[8]: ***C07K 14/555*** (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)
A61K 38/21 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)

(30) Unionspriorität:
246034 **18.05.1994** **US**

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

(73) Patentinhaber:
Nektar Therapeutics, San Carlos, Calif., US

(74) Vertreter:
LEINWEBER & ZIMMERMANN, 80331 München

(72) Erfinder:
PLATZ, Robert M., Half Moon Bay, US; KIMURA, Shigenobu, Ako-gun, JP; SATOH, Yu-ichiro, Sapporo 060, JP; FOSTER, Linda C., Sunnyvale, US

(54) Bezeichnung: **METHODEN UND ZUSAMMENSETZUNGEN FÜR DIE TROCKENPUDERARZNEI AUS INTERFERONEN**

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

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

1. Gebiet der Erfindung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft allgemein Verfahren und Zusammensetzungen für eine Trockenpulverformulierung von Cytokinen, insbesondere Interferonen. Insbesondere betrifft die vorliegende Erfindung das Sprühtrocknen von Interferonen (IFNs), um Trockenpulverformulierungen mit hoher Wirksamkeit herzustellen.

2. Beschreibung des Standes der Technik

[0002] Interferone sind Cytokine, die sich zur Behandlung einer Reihe von menschlichen Erkrankungen eignen, die von Krebs bis zur Immunsystemstärkung reichen. Interferone werden herkömmlicherweise als isotonische wässrige Lösungen zur parenteralen Verabreichung formuliert. In jüngster Zeit haben Mediziner nach alternativen Verabreichungswegen gesucht, die sich besser für eine Langzeitverwendung durch Patienten eignen. Insbesondere sind, wie in WO 91/16038 beschrieben, Aerosol-Interferonformulierungen zur pulmonalen Verabreichung hergestellt worden. Die Formulierung wird durch Verflüchtigung eines flüssigen Treibmittels dispergiert bzw. fein verteilt. Das Patent lehrt die Zugabe eines Tensids oder dergleichen, um die Dispergierbarkeit eines menschlichen Interferons ausgehend von einem Freonverteilungssystem zu verbessern.

[0003] Die Verfahren und Zusammensetzungen zur Herstellung von festen Polypeptidmikroteilchen als pharmazeutische Aerosol-Formulierungen sind in WO 91/16038 offenbart, worin IFN-β in Trockenpulverform hergestellt wurde, indem eine wässrige Lösung von IFN lyophilisiert und anschließend in einer Strahlmühle zerkleinert wurde. Die Reinigung von Proteinen mit einem Molekulargewicht über 12.000, einschließlich von menschlichem IFN, wird im US-Patent 4.503.035 offenbart. Pharmazeutische Zusammensetzungen von rekombinantem IFN-β mit niedrigem pH-Wert sind in der WO 89/05158 offenbart.

[0004] Da Interferone ziemlich teure Verbindungen darstellen, wird besonders bevorzugt, Formulierungen mit hoher Wirksamkeit und verbessertem Fließvermögen zur Verfügung zu haben, die mit hoher Effizienz in Trockenpulverinhalatoren eingesetzt werden können, um reproduzierbare Dosen zur pulmonalen Verabreichung bereitzustellen.

[0005] Ein Ziel der vorliegenden Erfindung ist die Bereitstellung einer interferonhältigen Zusammensetzung, die sich zur Langzeitverabreichung an Patienten eignet, die ihrer benötigen. Ein weiteres Ziel der vorliegenden Erfindung ist die Bereitstellung einer interferonhältigen Pulverzusammensetzung, die mittels Inhalation verabreicht wird, die frei von flüssigen Treibgasen, wie z.B. einem FREON, oder Kohlendioxid ist.

[0006] Ein weiteres Ziel vorliegender Erfindung ist die Bereitstellung einer pulverförmigen interferonhältigen Zusammensetzung, die mittels eines Verfahrens, das einen hohen Prozentsatz an Interferonaktivität beibehält, auf einfache Weise hergestellt werden kann.

[0007] Ein weiteres Ziel der vorliegenden Erfindung ist die Bereitstellung einer interferonhältigen Zusammensetzung, die über die Zeit hinweg einen hohen Grad an Stabilität des Interferons aufweist.

[0008] Andere Ziele können sich für Fachleuten durch Lektüre der nachstehenden Beschreibung und Ansprüche ergeben.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0009] Ein Aspekt der vorliegenden Erfindung umfasst eine Interferon-basierte Trockenpulverzusammensetzung zur pulmonalen Verabreichung, wobei die Zusammensetzung eine therapeutisch wirksame Menge von Interferon in Kombination mit einem pharmazeutisch annehmbaren Träger umfasst.

[0010] Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung umfasst eine Einheitsdosisform zur pulmonalen Verabreichung von Interferon, worin die Dosisform einen Einheitsdosisbehälter umfasst, der die Interferon-basierte Trockenpulverzusammensetzung der vorliegenden Erfindung enthält.

[0011] Die Erfindung offenbart auch die Verwendung der Interferon-basierten Trockenpulverzusammenset-

zung zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung eines Krankheitszustandes, der auf eine Behandlung mit Interferon anspricht, mittels Verabreichung an den pulmonalen Bereich der Lunge.

[0012] Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung umfasst ein Verfahren zur Aerosolisierung der Interferon-basierten Trockenpulverzusammensetzung, wobei das Verfahren Folgendes umfasst: Dispergieren einer Menge der Trockenpulverzusammensetzung in einem Gasstrom, um ein Aerosol zu bilden, und Einfangen des Aerosols in einer Kammer, die ein Mundstück zur darauf folgenden Inhalation des Aerosols durch einen Patienten aufweist.

[0013] Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung umfasst ein Verfahren zur Herstellung der Interferon-basierten Trockenpulverzusammensetzung, das das Sprühtrocknen einer wässrigen Lösung des Interferons und des Trägers umfasst, um ein inhalierbares Pulver bereitzustellen.

BESCHREIBUNG SPEZIELLER AUSFÜHRUNGSFORMEN

[0014] Die vorliegende Erfindung basiert zumindest teilweise auf der hohen Wirksamkeit und dem verbessertem Fließvermögen von Interferon-basierten Trockenpulverzusammensetzungen, die durch Sprühtrocknen gemäß der vorliegenden Erfindung erhalten werden. Unter höherer Wirksamkeit wird verstanden, dass die resultierende Interferon-basierte Zusammensetzung einen höheren Prozentsatz an physiologisch aktivem Interferon aufweist als Zusammensetzungen, die mittels anderer Verfahren hergestellt werden. Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen sind leicht zu aerosolisieren und werden bei Verabreichung mittels eines Trockenpulverinhalators schnell über die Lungen eines Wirts absorbiert.

DEFINITIONEN

[0015] Bei der Auslegung der Ansprüche hinsichtlich der verschiedenen Aspekte der Erfindung sollten mehrere wichtige Definitionen beachtet werden.

[0016] Die Bezeichnung "Interferon" umfasst die Familie natürlich vorkommender oder rekombinant hergestellter kleiner Proteine und Glykoproteine (mitunter als Cytokine bezeichnet) mit einem Molekulargewicht von 15.000 bis 27.000 Dalton, die eine dem Interferon ähnliche Aktivität aufweisen. Im Allgemeinen wird eine solche Aktivität durch Binden an spezifische Membranrezeptoren auf einer Zelloberfläche ausgeübt. Nach ihrer Bindung initiieren die Interferone eine komplexe Reihe von intrazellulären Vorgängen, die bei den verschiedenen Interferonen unterschiedlich sein können. Interferone eignen sich zur Behandlung einer Reihe von menschlichen Leiden, die von Krebs bis Immunsystemunterdrückung reichen. Natürlich vorkommende Interferone werden von Zellen als Antwort auf Virusinfektionen und auf synthetische und biologische Induktoren produziert und sekretiert. Einige Interterone stellen modifizierte Versionen von natürlich vorkommendem Material dar und werden unter Verwendung von rekombinanter DNA-Technologie hergestellt. Interferon wird manchmal als "IFN" abgekürzt, was auch für diese Beschreibung gilt. Beispiele für Interferone umfassen beispielsweise rekombinantes IFN-α-2A (Roferon® A, Roche Laboratories), rekombinantes IFN-α-2B (Intron® A, Shering), aus menschlichen Leukozyten stammendes IFN-α-N3 (Alferon® N, Purdue Frederick), IFN-γ-1B (Actimmune®, Genentech), rekombinantes IFN-β (Betaseron®, Chiron, Berlex), natürlich vorkommendes IFN-β (Feron®, Toray, Japan) und dergleichen. Das am 5. März 1985 an Pestka und Rubinstein ausgegebene US-Patent 4.503.035 führt Beispiele für menschliche Leukozyten-IFNs an. Für die Zwecke der vorliegenden Erfindung wird IFN-β bevorzugt, insbesondere natürlich vorkommendes IFN-β.

[0017] Die Bezeichnung "Pulver" umfasst eine Zusammensetzung, die aus rieselfähigen, fein dispergierten festen Teilchen besteht, die auf einfache Weise in einem Inhalationsapparat dispergiert werden können und anschließend von einer Person so inhaliert werden können, dass die Teilchen die Lungen erreichen, um eine Penetration in die Alveolen zu ermöglichen. Das Pulver wird folglich als "inhalierbar" bezeichnet. Vorzugsweise weist die mittlere Teilchengröße einen unter etwa 10 Mikrometer (μm) liegenden Durchmesser mit einer relativ einheitlichen Verteilung ihrer Kugelform auf. Noch bevorzugter beträgt der Durchmesser weniger als etwa 7,5 μm und insbesondere weniger als etwa 5,0 μm. Üblicherweise liegt die Teilchengrößenverteilung bei Durchmessern zwischen 0,1 μm und 5 μm, insbesondere 2 μm bis 5 μm.

[0018] Unter der Bezeichnung "trocken" wird verstanden, dass die Zusammensetzung einen solchen Feuchtigkeitsgehalt aufweist, dass die Teilchen in einem Inhalationsapparat leicht zu dispergieren sind, um ein Aerosol zu bilden. Dieser Feuchtigkeitsgehalt liegt im Allgemeinen unter etwa 10 Gew.-% Wasser, üblicherweise unter etwa 5 Gew.-% und vorzugsweise unter etwa 3 Gew.-%.

[0019] Unter der Bezeichnung "therapeutisch wirksame Menge" wird jene in der Zusammensetzung vorliegende Menge verstanden, die erforderlich ist, um bei der zu behandelnden Person einen gewünschten Interferonspiegel bereitzustellen, damit die erwartete physiologische Antwort erzielt wird. Diese Menge wird für das jeweilige Interferon von Fall zu Fall bestimmt. Richtlinien dafür werden später angegeben.

[0020] Als "physiologisch wirksame Menge" wird jene Menge bezeichnet, die einer Person verabreicht wird, um die gewünschte lindernde oder heilende Wirkung zu erzielen. Diese Menge ist für das jeweilige Interferon und dessen letztliche Einheitsdosis spezifisch. Richtlinien dafür werden später angegeben.

[0021] Unter der Bezeichnung "pharmazeutisch annehmbarer" Träger wird verstanden, dass ein Träger in die Lungen ohne signifikante negative toxikologische Auswirkungen auf die Lungen aufgenommen werden kann.

ZUSAMMENSETZUNGEN DER ERFINDUNG

[0022] Ein Aspekt der vorliegenden Erfindung umfasst eine Interferon-basierte Trockenpulverzusammensetzung zur pulmonalen Verabreichung, wobei die Zusammensetzung eine therapeutisch wirksame Menge von Interferon in Kombination mit einem pharmazeutisch annehmbaren Träger umfasst.

[0023] Im Allgemeinen verfügen die Zusammensetzungen vorliegender Erfindung über eine höhere IFN-Potenz und eine bessere Dispergierbarkeit als andere auf dem Gebiet der Erfindung bekannte Interferonzusammensetzungen. In trockenem Zustand liegt das IFN in amorpher Form vor. Die zur Verwendung in der Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung geeigneten IFNs umfassen verschiedene Arten von IFN-α, IFN-β und IFN-γ, die unter der breiten Definition IFN zusammengefasst sind. Bevorzugt werden die IFN-α- und IFN-β-Arten, wobei IFN-β besonders bevorzugt wird. Die Zusammensetzung ist für natürlich vorkommendes IFN-β, das beispielsweise von Toray Industries, Inc. aus Japan erhältlich ist, besonders wertvoll.

[0024] Die therapeutisch wirksame Menge an IFN ändert sich in der Zusammensetzung je nach biologischer Aktivität des verwendeten IFN und der in einer Einheitsdosisform erforderlichen Menge. Da das IFN so hochaktiv ist, muss es in Einheitsform auf solche Weise hergestellt werden, dass eine einfache Handhabung durch die die Formulierung herstellende Person und den Konsumenten ermöglicht wird. Dies bedeutet im Allgemeinen, dass eine Einheitsdosis zwischen 0,5 mg und 15 mg des Gesamtmaterials in der Trockenpulverzusammensetzung, vorzugsweise zwischen 2 mg und 10 mg, beträgt. Im Allgemeinen variiert die IFN-Menge in der Zusammensetzung von 0,05 Gew.-% bis 5,0 Gew.-%. Insbesondere enthält die Zusammensetzung 0,2 bis 2,0 Gew.-% IFN.

[0025] Die Menge des pharmazeutisch annehmbaren Trägers ist jene Menge, die erforderlich ist, um die benötigten Stabilitäts-, Dispergierbarkeits-, Konsistenz- und Fülleigenschaften bereitzustellen, damit eine einheitliche pulmonale Verabreichung der Zusammensetzung an eine Person, die diese benötigt, gewährleistet wird. Die Menge beträgt je nach Aktivität des eingesetzten IFN 95 bis 99,95 Gew.-%. Vorzugsweise wird eine Menge von 98 bis 99,8 Gew.-% verwendet.

[0026] Der Träger kann ein oder eine Kombination zweier oder mehrerer pharmazeutischer Arzneimittelträger umfassen, ist jedoch im Wesentlichen frei von "Penetrationsverbesserern". "Penetrationsverbesserer" sind oberflächenaktive Verbindungen, die die Penetration eines Arzneimittels durch eine Schleimhautmembran oder -schicht beschleunigen und bei der Verwendung von intranasalen, intrarektalen und intravaginalen Medikamentenformulierungen vorgeschlagen werden. Als Beispiele für Penetrationsverbesserer dienen Gallensalze, wie z.B. Taurocholat, Glykocholat und Desoxycholat; Fusidate, wie z.B. Taurodehydrofusidat; und biovertrügliche Waschmittel, wie z.B. Tweens, Laureth-9 und dergleichen. Die Verwendung von Penetrationsverbesserern bei Formulierungen für die Lunge ist im Allgemeinen jedoch unerwünscht, da die Epithel-Blut-Schranke in der Lunge durch solche oberflächenaktive Verbindungen beeinträchtigt wird. Die erfindungsgemäßen Trockenpulverzusammensetzungen werden ohne den Einsatz von Penetrationsverbesserern leicht in den Lungen absorbiert.

[0027] Die Arten von pharmazeutischen Arzneimittelträgern, die sich als Träger gemäß vorliegender Erfindung eignen, umfassen Stabilisatoren, wie z.B. menschliches Serumalbumin (HSA), Füllstoffe, wie z.B. Kohlenhydrate, Aminosäuren und Polypeptide; pH-Regler oder Puffer; Salze wie etwa Natriumchlorid; und dergleichen. Diese Träger können in kristalliner oder amorpher Form vorliegen oder ein Gemisch aus beiden umfassen.

[0028] Es wurde herausgefunden, dass HSA als Träger besonders wertvoll ist, da es für ausgezeichnete Sta-

bilisierung des IFN in Lösung sorgt.

[0029] Füllstoffe, die besonders geeignet sind, umfassen verträgliche Kohlenhydrate, Polypeptide, Aminosäure oder Kombinationen davon. Geeignete Kohlenhydrate umfassen Monosaccharide, wie z.B. Galactose, D-Mannose, Sorbose und dergleichen; Disaccharide, wie z.B. Lactose, Trehalose und dergleichen; Cyclodextrine, wie z.B. 2-Hydroxypropyl-β-cyclodextrin; Polysaccharide, wie z.B. Raffinose, Maltodextrine, Dextrane und dergleichen; und Alditole, wie z.B. Mannit, Xylit und dergleichen. Eine bevorzugte Gruppe von Kohlenhydraten umfasst Lactose, Trehalose, Raffinose, Maltodextrine und Mannit. Als geeignetes Polypeptid dient Aspartam. Aminosäuren umfassen Alanin und Glycin, wobei Glycin bevorzugt wird.

[0030] Additive, die in vorliegender Erfindung weniger bedeutende Komponenten darstellen, können zur Konformationsstabilität während des Sprühtrocknens und zur Verbesserung der Dispergierbarkeit des Pulvers zugesetzt werden. Diese Additive umfassen hydrophobe Aminosäuren, wie z.B. Tryptophan, Tyrosin, Leucin, Phenylalanin und dergleichen.

[0031] Geeignete pH-Regler oder Puffer umfassen organische Salze, die aus organischen Säuren und Basen hergestellt wurden, wie z.B. Natriumcitrat, Natriumascorbat und dergleichen, wobei Natriumcitrat bevorzugt wird.

[0032] Im Folgenden werden die Einheitsdosisform sowie das Behandlungs- und Herstellungsverfahren der vorliegenden Erfindung beschrieben.

Einheitsdosisform

[0033] Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung ist die Einheitsdosisform zur pulmonalen Verabreichung von Interferon, wobei die Einheitsdosisform einen Einheitsdosisbehälter umfasst, der eine Interferon-basierte Trockenpulverzusammensetzung enthält, worin die Zusammensetzung eine therapeutisch wirksame Menge an Interferon in Kombination mit einem pharmazeutisch annehmbaren Träger umfasst.

[0034] In diesem Aspekt der vorliegenden Erfindung wird die erfindungsgemäße Zusammensetzung (wie zuvor dargelegt) in einen geeigneten Einheitsdosisbehälter in einer Menge platziert, die ausreicht, um eine Person für eine Einheitsdosisbehandlung mit IFN zu versorgen. Der Einheitsdosisbehälter ist einer, der in eine geeignete Inhalationsvorrichtung passt, um die Aerosolisierung der Interferon-basierten Trockenpulverzusammensetzung durch Dispersion in einem Gasstrom zu ermöglichen, damit ein Aerosol gebildet wird und anschließend das so hergestellte Aerosol in einer Kammer eingefangen wird, die ein Mundstück zur darauf folgenden Inhalation des Aerosols durch einen behandlungsbedürftigen Patienten aufweist. Ein solcher Einheitsdosisbehälter inkludiert beliebige auf dem Gebiet der Erfindung bekannte Behälter, welche die Zusammensetzung einschließen, wie z.B. Gelatine- oder Kunststoffkapseln mit einem abnehmbaren Teil, der einen in den Behälter gerichteten Gasstrom (z.B. Luft) ermöglicht, um die Trockenpulverzusammensetzung zu dispergieren. Beispiele für solche Behälter sind in den US-Patenten Nr. 4.227.522, erteilt am 14. Oktober 1980, Nr. 4.192.309, erteilt am 11. März 1980, und Nr. 4.105.027, erteilt am 8. August 1978, angeführt. Geeignete Behälter umfassen auch jene, die zusammen mit dem Ventolin Rotohaler, einem Marken-Pulverinhalator von Glaxo oder dem Marken-Pulverinhalator Spinhaler von Fison verwendet werden. Ein weiterer geeigneter Einheitsdosisbehälter, der eine ausgezeichnete Feuchtigkeitsschranke bereitstellt, wird aus einem Aluminiumfolien-Kunststoff-Laminat gebildet. Das IFN-β-Pulver nach Gewicht oder Volumen bemessen in eine Vertiefung einer formbaren Folie gefüllt und mit einem Deckfolien-Kunststofflaminat hermetisch versiegelt. Ein solcher Behälter zur Verwendung mit einer Pulverinhalationsvorrichtung ist im US-Patent 4.778.054 beschrieben und wird mit dem Diskhaler® von Glaxo verwendet (US-Patente Nr. 4.627.432, 4.811.731 und 5.035.237).

Verfahren zur Behandlung eines Krankheitszustandes

[0035] Die Erfindung offenbart auch die Verwendung einer Interferon-basierten Trockenpulverzusammensetzung zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung eines Krankheitszustandes, der auf eine Behandlung mit Interferon anspricht, mittels pulmonaler Verabreichung.

[0036] Leiden, die mittels der Zusammensetzung vorliegender Erfindung behandelt werden können, umfassen jene Leiden, die allgemein auf eine Behandlung mit IFN ansprechen. Beispielsweise wird α-Interferon bei der Behandlung von Hepatitis B und C, Haarzellenleukämie, chronischer Non-A-, Non-B/C-Hepatitis und Kaposisarkom eingesetzt; und γ-Interferon wird zur Behandlung von chronischer granulomatöser Erkrankung eingesetzt.

[0037] Die zur Behandlung eines bestimmten Leidens oder eines Krankheitszustandes erforderliche physiologisch wirksame Menge hängt vom jeweiligen Patienten, den Bedingungen, der Behandlungsdauer, der Regelmäßigkeit der Behandlung, dem IFN-Typ und anderen Faktoren ab, die von Fachleuten auf dem Gebiet der Medizin bestimmt werden können. Die Dosierung kann in einem Bereich von 25×10^6 IU bis 50×10^6 IU pro Person pro Tag liegen, je nach Diagnose des verschreibenden Arztes. Eine Induktionsdosierung von rekombinantem α-Interferon (Roferon® A, Roche Laboratories) zur Behandlung von Haarzellenleukämie kann beispielsweise 3×10^6 IU täglich über einen Zeitraum von 16 bis 24 Wochen betragen, mit einer Erhaltungsdosis von 3×10^6 IU 3 Mal pro Woche. Andere Dosierungen können anhand von klinischen Versuchen und gemäß Physician's Desk Reference® (1994), wie beigelegt, bestimmt werden.

[0038] Gegenwärtig wird angenommen, dass eine wirksame Absorption von Trockenpulverinterferon durch einen Wirt gemäß der vorliegenden Erfindung auf eine schnelle Auflösung in der ultradünnen (< 0,1 fm) flüssigen Schicht der Lungenalveolenauskleidung zurückzuführen ist. Die erfindungsgemäßen Teilchen weisen folglich eine mittlere Größe auf, die 10- bis 50-mal größer als die Lungenflüssigkeitsschicht ist, wodurch nicht erwartet wird, dass die Teilchen für eine lokale oder systemische Lungenbehandlung gelöst und das Interferon systematisch auf rasche Weise absorbiert werden. Ein Verständnis des genauen Mechanismus ist jedoch für die hierin beschriebene praktische Umsetzung der vorliegenden Erfindung nicht erforderlich.

[0039] Die erfindungsgemäßen aerosolisierten Interferon-basierten Trockenpulver eignen sich insbesondere als Ersatz für eine parenterale Verabreichung. Somit erweisen sich die Verfahren und Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung als besonders wichtig für Vorschriften chronischer Behandlungen, bei denen Patienten Selbstmedikation betreiben. Patienten können eine gewünschte Dosierung erzielen, indem sie eine gerade beschriebene geeignete Menge Interferon inhalieren. Die Effizienz einer systemischen Interferonverabreichung mittels des eben beschriebenen Verfahrens liegt üblicherweise in einem Bereich von 15 bis 50%, wobei individuelle Dosierungen (auf Basis pro Inhalation) während einer einzelnen Inhalationsverabreichung üblicherweise in einem Bereich von 3 Millionen IU bis 50 Millionen IU liegen. Folglich kann die gewünschte Dosierung von Patienten durch 1 bis 5 Atemzüge erzielt werden.

Verfahren zur Aerosolisierung des Pulvers

[0040] Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung umfasst ein Verfahren zur Aerosolisierung der Interferon-basierten Trockenpulverzusammensetzung, das eine therapeutisch wirksame Menge eines Interferons in Kombination mit einem pharmazeutisch annehmbaren Träger enthält, wobei das Verfahren Folgendes umfasst: Dispergieren einer Menge der Trockenpulverzusammensetzung in einem Gasstrom, um ein Aerosol zu bilden, und Einfangen des Aerosols in einer Kammer, die ein Mundstück zur darauf folgenden Inhalation des Aerosols durch einen Patienten aufweist.

[0041] Eine weitere detaillierte Beschreibung dieses Verfahrens findet sich in den anhängigen US-Patentanmeldungen mit den Seriennummern 07/910.048 und 08/207.472.

Herstellung der Zusammensetzungen

[0042] Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung umfasst ein Verfahren zur Herstellung einer erfindungsgemäßen Trockenpulver-Interferonzusammensetzung, welches das Sprühtrocknen eines wässrigen Gemischs des Interferons und eines pharmazeutisch annehmbaren Trägers mit einem Interferon-stabilisierenden pH umfasst, und zwar unter solchen Bedingungen, dass eine inhalierbare Trockenpulverzusammensetzung bereitgestellt wird.

[0043] Das Sprühtrocknen ist ein Verfahren, worin ein homogenes wässriges Gemisch aus IFN und dem Träger mittels einer Düse (z.B. eine Zweiflüssigkeitsdüse), einer Drehscheibe oder einer ähnlichen Vorrichtung in einen heißen Gasstrom eingeführt werden, um die Lösung zur Bildung von kleinen Tropfen zu atomisieren. Das wässrige Gemisch kann eine Lösung, eine Suspension, eine Aufschlämmung oder dergleichen umfassen, wobei diese homogen sein müssen, um eine einheitliche Verteilung der Komponenten im Gemisch und letztlich eine pulverförmige Zusammensetzung sicherzustellen. Vorzugsweise ist das wässrige Gemisch eine Lösung. Das Lösungsmittel, üblicherweise Wasser, verflüchtigt sich rasch aus den Tropfen, wodurch ein feines Trockenpulver aus Teilchen gebildet wird, die einen Durchmesser von 1 bis 5 µm aufweisen. Überraschenderweise kommt es zu keiner Verschlechterung des Proteins, wenn dieses dem heißen Trockengas ausgesetzt wird, und es können Interferonpulver hergestellt werden, die ausreichende Reinheit zur pharmazeutischen Verwendung aufweisen. Annehmbare Reinheit ist als weniger als 5%, vorzugsweise weniger als 3%, insbesondere weniger als 1%, an Abbauprodukten und Verunreinigungen definiert.

[0044] Das Sprühtrocknen findet unter Bedingungen statt, die zum Erhalt eines im Wesentlichen amorphen Pulvers mit homogener Beschaffenheit führen, das eine inhalierbare Teilchengröße, einen geringen Feuchtigkeitsgehalt und ein Fließvermögen aufweist, die einfache Aerosolisierung ermöglichen. Vorzugsweise weist das resultierende Pulver eine solche Teilchengröße auf, dass mehr als etwa 98% der Masse in Form von Teilchen vorliegt, die einen Durchmesser von etwa 10 μm oder weniger aufweisen, wobei etwa 90% der Masse in Teilchen mit einem Durchmesser von weniger als 5 μm vorliegt. Alternativ dazu weisen etwa 95% (vorzugsweise mehr als 95%) der Masse Teilchen mit einem Durchmesser von weniger als 10 μm auf, wobei etwa 80% (vorzugsweise mehr als 80%) der Masse der Teilchen einen Durchmesser von weniger als 5 μm aufweisen.

[0045] Gemäß den Verfahren der vorliegenden Erfindung werden Interferontrockenpulver mit höherer Wirksamkeit und verbessertem Fließvermögen mittels Sprühtrocknen hergestellt, worin die Hauptmenge an Interferon – vorzugsweise IFN-β, jedoch auch andere Formen von Interferon – in Lösung hergestellt wird, um eine Konzentration von 0,0005 Gew.-% bis 0,02 Gew.-%, üblicherweise von 0,001 bis 0,005%, zu ergeben. Die Lösungen können einen Stabilisator enthalten, um die chemische Stabilität des IFN-β in Lösung aufrechtzuerhalten, wie z.B. HSA in einer Konzentration von 0,01 bis 1,0 Gew.-%, vorzugsweise von 0,05 bis 0,25 Gew.-%, und zudem ein anderes Material, wie etwa ein Salz oder einen Konservierungsstoff, enthalten, das als Ergebnis der Herstellung der Hauptmenge an Interferon vorliegt. Die Lösungen können sodann in herkömmlichen Sprühtrocknungsgeräten von gewerblichen Lieferanten, wie z.B. Buchi, Niro, Yamato Chemical Co., Okawara Kakoki Co. und dergleichen, sprühgetrocknet werden, was ein im Wesentlichen amorphes Teilchenprodukt ergibt.

[0046] Zum Sprühtrocknen können Sprühverfahren, wie z.B. Rotationszerstäubung, Druckzerstäubung und Zweiflüssigkeitszerstäubung, verwendet werden. Beispiele für die in diesen Verfahren verwendeten Geräte umfassen "Pulvis Mini-Spray G32" und "Pulvis Spray Drier DL-41", hergestellt von Yamato Chemical Co., oder "Spray Drier CL-8", "Spray Drier L-8", "Spray Drier FL-12", "Spray Drier FL-16" oder "Spray Drier FI-20", hergestellt von Okawara Kakoki Co., können als Sprühverfahren unter Verwendung eines Drehscheibenzerstäubers verwendet werden.

[0047] Obwohl die Düse des im Sprühverfahren verwendeten Zerstäubers keinen besonderen Einschränkungen unterliegt, wird die Verwendung einer Düse empfohlen, die eine sprühgetrocknete Zusammensetzung mit einem Korndurchmesser erzeugen kann, der sich zur nasalen, pharyngealen oder pulmonalen Verabreichung eignet. Für die oben erwähnten Sprühtrockner, die von Yamato Chemical Co. hergestellt werden, können beispielsweise die Düsentypen "1A", "1", "2A", "2", "3" und dergleichen vom gleichen Hersteller verwendet werden. Zudem können die Scheibentypen "MC-50", "MC-65" oder "MC-85", hergestellt von Okawara Kakoki Co., als Drehscheiben für die Sprühtrocknungszerstäuber desselben Herstellers verwendet werden.

[0048] Obwohl das zum Trocknen des Sprühmaterial verwendete Gas keinen besonderen Einschränkungen unterliegt, wird die Verwendung von Luft, Stickstoffgas oder eines Inertgases empfohlen. Die Eintrittstemperatur des zum Trocknen der Sprühmaterialien verwendeten Gases ist eine solche, dass es zu keiner Hitzedeaktivierung des Sprühmaterials kommt. Der Temperaturbereich kann zwischen 50 bis 200°C, vorzugsweise zwischen 50 bis 100°C, liegen. Die Austrittstemperatur des zum Trocknen des Sprühmaterials verwendeten Gases kann zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise zwischen 0 und 90°C, insbesondere zwischen 0 und 60°C, liegen. Die Tatsache, dass Eintritts- und Austrittstemperaturen über etwa 55°C verwendet werden können, überrascht angesichts dessen, dass IFN bei dieser Temperatur beginnt, deaktiviert zu werden, wobei bei etwa 70°C fast vollständige Deaktivierung erfolgt.

[0049] Durch Minimierung der Menge an Stabilisatoren in der Lösung kann ein IFN-Pulver mit hoher Wirksamkeit erhalten werden, sodass die Anzahl der zur Verabreichung von sogar hohen Dosierungen von IFN erforderlichen Inhalationen wesentlich verringert werden kann, häufig auf eine einzige Inhalation.

[0050] Zur Verwendung in der vorliegenden Erfindung geeignete Interferontrockenpulver sind im Wesentlichen amorph; diesen fehlt im Wesentlichen jegliche Kristallstruktur. Trockenpulverinterferone werden unter solchen Bedingungen durch Sprühtrocknen hergestellt, die dazu führen, dass ein im Wesentlichen amorphes Pulver mit einer Teilchengröße erhalten wird, die innerhalb des oben angegebenen Bereichs liegt. Gemäß dem Verfahren der vorliegenden Erfindung wird die Hauptmenge Interferon, vorzugsweise IFN-β, jedoch auch andere geeignete Interferonformen, zuerst in einer physiologisch annehmbaren wässrigen Lösung gelöst, die üblicherweise Natriumchlorid, optional zusammen mit einem Puffer, enthält, wobei der pH in einem Bereich von 2 bis 9 liegt. Das Interferon wird bei einer Konzentration von 0,01 bis 1 Gew.-%, üblicherweise von 0,1 bis 0,2 Gew.-%, gelöst. Die Lösungen können dann in herkömmlichen Sprühtrocknungsgeräten von gewerblichen Lieferanten, wie z.B. Buchi, Niro, Yamato Chemical Co., Okawara Kakoki Co. und dergleichen, sprühgetrocknet

werden, was ein im Wesentlichen amorphes Teilchenprodukt ergibt.

[0051] Die erfindungsgemäßen Interferontrockenpulver können optional mit pharmazeutischen Trägern oder Arzneimittelträgern kombiniert werden, die sich zur respiratorischen oder pulmonalen Verabreichung eignen. Solche Träger können einfach als Füllstoffe dienen, wenn die Interferonkonzentration im Pulver, das einem Patienten verabreicht wird, reduziert werden soll, wobei diese auch zur Erhöhung der Stabilität der Interteronzusammensetzungen dienen und die Dispergierbarkeit des Pulvers innerhalb eines Pulverdispergierungsgeräts verbessern können, um eine effizientere und reproduzierbarere Interferonverabreichung bereitzustellen und die Gebrauchseigenschaften des Interferons, wie z.B. Fließvermögen und Beständigkeit, zu verbessern, damit die Herstellung und das Einfüllen des Pulvers erleichtert wird.

[0052] Solche Trägermaterialien können mit dem Interferon vor dem Sprühtrocknen kombiniert werden, indem das Trägermaterial zur gereinigten Hauptmengenlösung zugesetzt wird. Auf diese Weise bilden sich Trägerteilchen gleichzeitig mit den IFN-Teilchen, um ein homogenes Pulver zu ergeben. Alternativ dazu können die Träger separat in Trockenpulverform hergestellt und mit dem Trockenpulverinterferon durch Einmischen kombiniert werden. Die Pulverträger sind üblicherweise kristallin (um eine Wasserabsorption zu verhindern), wobei sie jedoch in manchen Fällen amorphe oder Gemische aus kristallinen und amorphen Formen umfassen. Die Größe der Trägerteilchen kann so gewählt werden, dass das Fließvermögen des IFN-Pulvers, das üblicherweise in einem Bereich von 25 μm bis 100 μm liegt, verbessert wird. Kristalline Lactose mit einer Größe, die in oben beschriebenem Bereich liegt, stellt ein bevorzugtes Trägermaterial dar.

EXPERIMENTELLER TEIL

Beispiel I

[0053] Dieses Beispiel legt ein Verfahren zur Herstellung einer erfindungsgemäßen Zusammensetzung dar.

[0054] Es wurden etwa 50 ml einer 10-mM-Natriumchlorid-Lösung von natürlichem menschlichem β-IFN, die ungefähr 2 mg/ml HSA enthielt, hergestellt.

[0055] Das resultierende Gemisch wird einem Laborsprühtrockner der Firma Buchi unter den nachstehenden Bedingungen zugeführt, um eine erfindungsgemäße Zusammensetzung zu erhalten:

Temperatur des wässrigen Gemischs	4°C bis 10°C
Eintrittstemperatur	115°C bis 125°C
Zufuhrgeschwindigkeit	6 ml/min
Austrittstemperatur	60°C bis 70°C

[0056] Nachdem das wässrige Gemisch aufgebraucht ist, wird die Austrittstemperatur etwa 15 Minuten lang bei etwa 70°C gehalten, indem die Einlasstemperatur langsam verringert wird. Dies führt zu einer Sekundärtrocknung, um eine Interferon-basierte Trockenpulverzusammensetzung zu erhalten, die, gemessen nach dem coulometrischen Karl-Fischer-Verfahren, einen Wassergehalt von weniger als 3% aufweist. In diesem Fall setzt sich die Zusammensetzung (Gew.-% bezogen auf die Gesamtmenge der Feststoffe) folgendermaßen zusammen:

1,9 Gew.-%	IFN-β
98,1 Gew.-%	Träger (75% HSA, 22,3 NaCl)

Beispiel II

[0057] Die Herangehensweise war gleich wie in Beispiel I, mit der Ausnahme, dass die Austrittstemperatur während des Sekundärtrocknungsschritts auf 75 bis 80°C erhöht wurde, um eine erfindungsgemäße Zusammensetzung zu erhalten, die weniger als 1 Gew.-% Wasser aufwies.

Beispiel III

[0058] Dieses Beispiel legt ein Verfahren zur Herstellung einer erfindungsgemäßen Zusammensetzung dar, worin der Träger einen Füllstoff, in diesem Fall Mannit, enthält.

[0059] Das Mannit wurde in natürlichem menschlichem IFN-β aus Beispiel I gelöst, wobei die Konzentration von Mannit 5,75 mg/ml betrug.

[0060] Das resultierende Gemisch wird einem Laborsprühtrockner der Firma Buchi unter den nachstehenden Bedingungen zugeführt:

Temperatur des wässrigen Gemischs	4°C bis 10°C
Eintrittstemperatur	115°C bis 125°C
Zufuhrgeschwindigkeit	5 ml/min
Austrittstemperatur	60°C bis 70°C
Sekundärtrocknung: 15 Minuten bei	70°C

Beispiel IV

[0061] Dieses Beispiel legt ein Verfahren zur Herstellung einer erfindungsgemäßen Zusammensetzung dar, worin kein Füllstoff in der Zusammensetzung vorliegt.

[0062] Es wurden etwa 100 ml einer 10-mM-Natriumchlorid-Lösung von natürlichem menschlichem IFN (erhalten durch Kultivieren von menschlichen normalen diploiden Fibroblasten) (ungefähr 7×10^4 IU/ml), die etwa 2 mg/ml menschliches Serumalbumin (HSA) enthielt, hergestellt und unter Verwendung des handelsüblichen Sprühtrockners "Pulvis Mini-Spray GA-32", hergestellt von Yamato Chemical Co., sprühgetrocknet. Die verwendete Sprühdüse war eine 1A-Düse (∅ 0,4 mm), und die Eintritts- und Austrittstemperatur des Trocknungsgases betrugen 100°C bzw. 60°C. Zudem betrug der Sprühdruck 1 kg/cm^2, die Durchflussmenge der Heißluft 0,40 bis 0,42 m^3/min und der Lösungsdurchsatz 4,3 ml/min. Nach etwa 20-minütigem Sprühtrocknen wurde das Trockenpulver, das in einer Kammer unter Verwendung eines Zyklons aufgefangen wurde, gewonnen und die Interferonaktivität gemessen. Die Interferonaktivität wurde unter Verwendung eines Enzymimmuntests (EIA) gemessen, der einen Anti-Human-β-Interferon-Antikörper (S. Yamazaki et al., Immunoassay 10, 57 (1989)) umfasste. Die Aktivität des Trockenpulvers wurde gemessen, indem das Trockenpulver unter Verwendung von destilliertem Wasser gelöst und seine der Lichtabsorption bei 280 nm entsprechende Interferonaktivität mit der Interferonaktivität vor dem Sprühtrocknen verglichen wurde. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 angeführt. Die Messungen wurden 3 Mal wiederholt, und die Mittelwerte wurden für Vergleichszwecke verwendet. Die Abweichung der relativen Aktivität in der Tabelle stellt eine Standardabweichung dar (± SE).

Tabelle 1

Aktivität von natürlichem menschlichem Interferon-β vor und nach Sprühtrocknung

	relative Aktivität (IU/A 280 Einheit)	Restaktivität (%)
vor dem Sprühtrocknen	4,11 ± 0,11	100
nach dem Sprühtrocknen	3,14 ± 0,04	74,8

[0063] Nach dem Sprühtrocknen wies das natürliche menschliche β-Interferon eine Interferonaktivität auf, die 74,8% ihrer Aktivität vor dem Sprühtrocknen betrug, was darauf hinweist, dass dieses unter Beibehaltung seiner Aktivität sprühgetrocknet werden kann. Diese Ergebnisse sind überraschend, da eine ähnliche Lösung von natürlichem menschlichem Interferon-β, die eine ähnliche Menge an HSA enthält, bei etwa 55°C beginnt, deaktiviert zu werden, wobei es bei 70°C zu einer vollständigen Deaktivierung kommt.

[0064] Das anhand des erfindungsgemäßen Verfahrens erhaltene Trockenpulver wurde einer Platinbeschichtung unterzogen, und die Form der Körner wurde unter Verwendung eines Feldemissionsrasterelektronenmikroskops (Modell S-8000, hergestellt von Hitachi Co.) untersucht. Etwa 90% der untersuchten Körner waren Körner mit relativ glatten und großen Einkerbungen und Rauhigkeitsspitzen auf der Kornoberfläche und wiesen einen Korndurchmesser von etwa 10 µm auf. Zudem wies das resultierende Pulver unter Verwendung des Karl-Fischer-Verfahrens (coulometrischer Titrationsfeuchtigkeitsmesser CA-06, hergestellt von Mitsubishi Kasei Co.) einen Feuchtigkeitsgehalt von 5,6 Gew.-% auf.

Beispiel V

[0065] Dieses Beispiel legt ein Verfahren zur Herstellung einer IFN/HSA/Mannit-Zusammensetzung dar.

[0066] Es wurden etwa 100 ml einer 10-mM-Natriumchlorid-Lösung von natürlichem menschlichem Interfe-

ron, die 150 mg/ml Mannit und ungefähr 2 mg/ml menschliches Serumalbumin (HSA) enthielt, hergestellt. Der Anteil des Mannits an der Gesamtmenge der gelösten Stoffe in dieser Lösungszusammensetzung betrug etwa 90 Gew.-%.

[0067] Die obige Lösung wurde unter Anwendung desselben Verfahrens und derselben Bedingungen wie in Beispiel IV sprühgetrocknet, und die Interferonaktivität des erhaltenen Trockenpulvers wurde unter Anwendung derselben Verfahren wie in Beispiel IV gemessen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 angeführt:

Tabelle 2

Aktivität von natürlichem menschlichem Interferon-β vor und nach Sprühtrocknung

	relative Aktivität (IU/A 280 Einheit)	Restaktivität (%)
vor dem Sprühtrocknen	5,59 ± 0,51	100
nach dem Sprühtrocknen	4,53 ± 0,13	81,0

[0068] Nach dem Sprühtrocknen hatte das natürliche menschliche Interferon-β 81,0% seiner Aktivität vor dem Sprühtrocknen beibehalten. Wie bereits in Beispiel IV sind diese Ergebnisse überraschend, da eine ähnliche wässrige Lösung derselben Menge an natürlichem menschlichem Interferon-β, von HSA und Mannit bei etwa 55°C begann, deaktiviert zu werden, wobei es bei 70°C zu einer vollständigen Deaktivierung kam.

[0069] Obwohl die IFN-basierten Pulver aus Beispiel IV und V dispergierbar sind, ließ sich das aus Beispiel V erhaltene Pulver leichter dispergieren als das aus Beispiel IV erhaltene Pulver. Eine Untersuchung der Korngröße mittels Platinbeschichtung des Pulvers unter Verwendung eines Feldemissionsrasterelektronenmikroskops (Modell S-8000, hergestellt von Hitachi Co.) ergab, dass die Körner eine ähnliche Größe wie jene aus Beispiel IV aufwiesen, diese jedoch im Vergleich zu den in Beispiel IV erhaltenen Pulverteilchen über eine abgerundetere Form verfügten. Zudem wurde bei der Messung der Verteilung des Pulverkorndurchmessers durch Dispergieren in wasserfreiem Ethanol unter Verwendung eines Granulationsanalysegerätes (Microtrac FRAU, hergestellt von Nikkiso Co.) herausgefunden, dass etwa 90% der Körner innerhalb eines Bereichs von 1,6 bis 9,3 µm verteilt waren. Der Feuchtigkeitsgehalt betrug, mittels Karl-Fischer-Verfahren aus Beispiel IV ermittelt, 0,74 Gew.-%.

Patentansprüche

1. Interferon-basierte Trockenpulverzusammensetzung zur pulmonalen Verabreichung, wobei die Zusammensetzung durch Sprühtrocknen einer wässrigen Lösung des Interferons erhältlich ist und eine therapeutisch wirksame Menge von Interferon in Kombination mit einem pharmazeutisch annehmbaren Träger umfasst, worin die Zusammensetzung wasserlöslich ist.

2. Zusammensetzung nach Anspruch 1, worin die Zusammensetzung im Wesentlichen frei von Penetrationsverbesserern ist.

3. Zusammensetzung nach Anspruch 1 oder Anspruch 2, worin der Träger menschliches Serumalbumin umfasst.

4. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, worin der Träger eines oder mehrere von Kohlenhydraten, Aminosäuren, Polypeptiden, Puffern und Salzen umfasst.

5. Zusammensetzung nach Anspruch 4, worin der Träger ein Kohlenhydrat umfasst, das ein Monosaccharid, Disaccharid, Polysaccharid oder Alditol ist.

6. Zusammensetzung nach Anspruch 4, worin der Träger ein Kohlenhydrat umfasst, das Raffinose, Mannit, Trehalose oder Lactose ist.

7. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, die ein Additiv umfasst, das eine hydrophobe Aminosäure ist.

8. Zusammensetzung nach Anspruch 7, worin die Aminosäure Tryptophan, Tyrosin, Leucin oder Phenylalanin ist.

9. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, worin die Pulverzusammensetzung im Wesentlichen amorph ist.

10. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, worin etwa 95% der Masse der Trockenpulverzusammensetzung eine Teilchengröße von weniger als 10 μm aufweist.

11. Zusammensetzung nach Anspruch 10, worin etwa 80% der Masse der Trockenpulverzusammensetzung eine Teilchengröße von weniger als 5 μm aufweist.

12. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 11, worin das Interferon natürlich vorkommt.

13. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 12, worin das Interferon Interferon β ist.

14. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 13, worin die sprühgetrockneten Pulverteilchen mit dem Interferon und Träger in den Teilchen eine homogene Zusammensetzung darstellen.

15. Einheitsdosisform zur pulmonalen Verabreichung von Interferon, worin die Dosisform einen Einheitsdosisbehälter umfasst, der eine sprühgetrocknete, auf Interferon basierende Trockenpulverzusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 14 enthält.

16. Verwendung einer Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 14 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Hepatitis B oder C, Haarzellenleukämie, chronischer Non-A-, Non-B/C-Hepatitis, Kaposisarkom, multipler Sklerose, Gehirntumor, Hautkrebs oder chronischer granulomatöser Erkrankung mittels pulmonalen Verabreichung.

17. Verfahren zur Aerosolisierung einer Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 14, wobei das Verfahren Folgendes umfasst:
Dispergieren einer Menge der Zusammensetzung in einem Gasstrom, um ein Aerosol zu bilden, und
Einfangen des Aerosols in einer Kammer, die zur darauf folgenden Inhalation des Aerosols durch einen Patienten geeignet ist.

18. Verfahren zur Herstellung einer Trockenpulver-Interferonzusammensetzung, die eine therapeutisch wirksame Menge an Interferon in Kombination mit einem pharmazeutisch annehmbaren Träger umfasst, worin das Verfahren das Sprühtrocknen eines wässrigen Gemisches, das ein Interferon und einen pharmazeutisch annehmbaren Träger umfasst, unter solchen Bedingungen umfasst, dass ein Trockenpulver bereitgestellt wird, das zur pulmonalen Verabreichung geeignet ist, worin die Zusammensetzung wasserlöslich ist.

19. Verfahren nach Anspruch 18, worin das wässrige Gemisch 0,0005 Gew.-% bis 1 Gew.-% Interferon umfasst.

20. Verfahren nach Anspruch 18, worin das wässrige Gemisch 0,01 Gew.-% bis 1 Gew.-% Interferon umfasst.

21. Verfahren nach einem der Ansprüche 18 bis 20, worin der pH dieses wässrigen Gemisches im Bereich von 2 bis 9 liegt.

22. Verfahren nach einem der Ansprüche 18 bis 21, worin das wässrige Gemisch, das ein Interferon und einen pharmazeutisch annehmbaren Träger umfasst, eine wässrige Lösung dieser Bestandteile ist.

23. Verfahren nach einem der Ansprüche 18 bis 22, worin das Sprühtrocknen bei einer Temperatur im Bereich von 50 bis 200°C durchgeführt wird.

24. Verfahren nach einem der Ansprüche 18 bis 22, worin das Sprühtrocknen bei einer Temperatur im Bereich von 50 bis 100°C durchgeführt wird.

25. Verfahren nach einem der Ansprüche 18 bis 24, worin der Träger eines oder mehrere von Kohlenhydraten, Aminosäuren, Polypeptiden, Puffern und Salzen umfasst.

26. Verfahren nach Anspruch 25, worin der Träger ein Kohlenhydrat umfasst, das ein Monosaccharid, Disaccharid, Polysaccharid oder Alditol ist.

27. Verfahren nach Anspruch 25, worin der Träger ein Kohlenhydrat umfasst, das Raffinose, Mannit, Trehalose oder Lactose ist.

28. Verfahren nach einem der Ansprüche 18 bis 27, worin das wässrige Gemisch und das getrocknete Pulver ein Additiv enthalten, das eine hydrophobe Aminosäure ist.

29. Verfahren nach Anspruch 28, worin die Aminosäure Tryptophan, Tyrosin, Leucin oder Phenylalanin ist.

30. Verfahren nach einem der Ansprüche 18 bis 29, worin das getrocknete Pulver im Wesentlichen amorph ist.

31. Verfahren nach einem der Ansprüche 18 bis 30, worin etwa 95% der Masse des getrockneten Pulvers eine Teilchengröße von weniger als 10 μm aufweist.

32. Verfahren nach Anspruch 31, worin etwa 80% der Masse des getrockneten Pulvers eine Teilchengröße von weniger als 5 μm aufweist.

33. Verfahren nach einem der Ansprüche 18 bis 32, worin das Interferon natürlich vorkommt.

34. Verfahren nach einem der Ansprüche 18 bis 32, worin das Interferon Interferon β ist.

35. Verfahren nach einem der Ansprüche 18 bis 34, worin die sprühgetrockneten Pulverteilchen wasserlöslich sind und mit dem Interferon und Träger in den Teilchen eine homogene Zusammensetzung darstellen.

36. Verfahren nach einem der Ansprüche 18 bis 35, gefolgt von Aerosolisierung einer Menge der Zusammensetzung.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen