



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 600 26 544 T2 2007.01.11

(12)

## Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 210 068 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 600 26 544.7

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/US00/23149

(96) Europäisches Aktenzeichen: 00 957 716.4

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 2001/013893

(86) PCT-Anmeldetag: 23.08.2000

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: 01.03.2001

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 05.06.2002

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: 08.03.2006

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 11.01.2007

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: A61K 9/16 (2006.01)

A61K 47/18 (2006.01)

A61K 9/72 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

382959 25.08.1999 US

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(73) Patentinhaber:

Advanced Inhalation Research, Inc., Cambridge,  
Mass., US

(72) Erfinder:

BATYCKY, P., Richard, Newton, MA 02460, US;  
LIPP, M., Michael, Quincy, MA 02169, US; NIVEN,  
W., Ralph, Waltham, MA02451, US

(74) Vertreter:

Luderschmidt, Schüler & Partner, 65189  
Wiesbaden

(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON EINFACHEN AMINOSÄUREN ZUR HERSTELLUNG VON PORÖSEN PARTIKELN

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 eingelebt, 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**

**[0001]** Aerosole für die Zufuhr von therapeutischen Mitteln in den Atemtrakt wurden zum Beispiel beschrieben von Adjei, A. und Garren, J. Pharm. Res., 7: 565–569 (1990) und Zanen, P. und Lamm, J.-W., J. Int. J. Pharm., 114: 111–115 (1995). Der Atemtrakt umfasst die oberen Atemwege einschließlich dem Mund-Rachen-Raum und dem Kehlkopf, gefolgt von den unteren Atemwegen, welche die Luftröhre einschließen, gefolgt von den Gabelungen in die Bronchien und die Bronchiole. Die oberen und unteren Atemwege werden die leitenden Atemwege genannt. Die terminalen Bronchiole verteilen sich dann in die respiratorischen Bronchiole, welche dann zu den letztendlichen Atembereichen, den Alveolen oder der tiefen Lunge führen. Gonda, I. „Aerosols for delivery of therapeutic and diagnostic agents to the respiratory tract“ in: Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 6: 273–313 (1990). Die tiefe Lunge oder Alveolen sind das erste Ziele für inhalierte therapeutische Aerosole zur systemischen Arzneizufuhr.

**[0002]** Inhalierte Aerosole wurden für die Behandlung von lokalen Lungenerkrankungen verwendet, einschließlich Asthma und zystischer Fibrose (Anderson, Am. Rev. Respir. Dis., 140: 1317–1324 (1989)) und haben das Potential für die systemische Zufuhr sowohl von Peptiden als auch von Proteinen (Patton und Platz, Advanced Drug Delivery Reviews, 8: 179–196 (1992)). Jedoch stellen Zufuhrstrategien für Lungenarzneimittel viele Schwierigkeiten für die Zufuhr von Makromolekülen dar. Dies schließt Proteindenaturierung während der Aerosolisierung, übermäßigen Verlust von inhalierter Arznei in der Mund-Rachenraum-Höhle (oftmals 80% überschreitend), schlechte Kontrolle über die Stelle der Ablagerung, Mangel an Reproduzierbarkeit von therapeutischen Ergebnissen aufgrund von Variationen in den Atemmustern, die häufig zu schnelle Absorption von Arzneien, was möglicherweise in lokalen toxischen Effekten resultiert, und Phagozytose durch Lungenmakrophagen ein.

**[0003]** Erhebliche Beachtung wurde auf das Design von therapeutischen Aerosolinhalatoren verwendet, um die Wirksamkeit von Inhalationstherapien zu verbessern. Timsina et al., Int. J. Pharm., 101: 1–13 (1995) und Tansey, I. P., Spray Technol. Market, 4: 26–29 (1994). Ebenfalls Beachtung wurde dem Design von trockener Pulveraerosol-Oberflächentextur gegeben, was insbesondere die Notwendigkeit zur Vermeidung von Teilchenaggregation betrifft, einem Phänomen, das beträchtlich die Wirksamkeit von Inhalationstherapien abschwächt. French, D. L., Edwards, D. A. und Niven, R. W., J. Aerosol Sci., 27: 769–783 (1996). Trockene Pulverformulierungen ("DPFs") mit großer Teilchengröße haben die Fließfähigkeitscharakteristika sowie verringerte Aggregation (Visser, J., Powder Technology 58: 1–10 (1989)), einfache Aerosolisierung, sowie möglicherweise geringere Phagozytose, verbessert. Rudt, S. und R. H. Muller, J. Controlled Release, 22: 263–272 (1992), Tabata, Y. und Y. Ikada, J. Biomed. Mater. Res., 22: 837–858 (1988). Trockene Pulveraerosole für die Inhalationstherapie werden allgemein hergestellt mit mittleren geometrischen Durchmessern, vorzugsweise im Bereich von weniger als 5 µm. Ganderton, D., J. Biopharmaceutical Sciences, 3: 101–105 (1992) und Gonda, I. „Physico-Chemical Principles in Aerosol Delivery“ in Topics in Pharmaceutical Sciences 1991, Crommelin, D. J. und K. K. Midha, Hrsg., Medpharm Scientific Publishers, Stuttgart, Seiten 95–115, 1992. Große „Träger“-Teilchen (enthaltend keine Arzneimittel) wurden mit therapeutischen Aerosolen zusammen verabreicht, um beim Erreichen von wirksamer Aerosolisierung unter anderen Vorteilen zu helfen. French, D. L., Edwards, D. A. und Niven, R. W., J. Aerosol Sci., 27: 769–783 (1996).

**[0004]** Die menschliche Lunge kann hydrolytisch spaltbare, abgelagerte Aerosole entfernen oder schnell abbauen über Zeiträume im Bereich von Minuten bis zu Stunden. In den oberen Atemwegen trägt das Flimmerepithel zu der „mukozilliären Rolltreppe“ bei, durch welche Teilchen aus den Atemwegen in Richtung Mund gefegt werden. Pavia, D. „Lung Mucociliary Clearance“ in Aerosols and the Lung: Clinical and Experimental Aspects, Clarke S. W. und Pavia, D., Hrsg., Butterworths, London, 1984. Anderson, Am. Rev. Respir. Dis., 140: 1317–1324 (1989). In der tiefen Lunge sind alveolare Makrophagen in der Lage, Teilchen kurz nach ihrer Ablagerung zu phagozytieren. Warheit, M. B. und Hartsky, M. A., Microscopy Res. Tech., 26: 412–422 (1993), Brain, J. D., „Physiology and Pathophysiology of Pulmonary Macrophages“ in The Reticuloendothelial System, S. M. Reichard und J. Filkins, Hrsg., Plenum, New York, Seiten 315–327, 1985, Dorries, A. M. und Valberg, P. A., Am. Rev. Resp. Disease 146: 831–837 (1991) und Gehr, P., Microscopy Res. and Tech., 26: 423–436 (1993). Wenn der Durchmesser der Teilchen 3 µm überschreitet, gibt das eine zunehmend geringere Phagozytose durch Macrophagen. Kawaguchi, H., Biomaterials 7: 61–66 (1986), Krenis, L. J. und Strauss, B., Proc. Soc. Exp. Med., 107: 748–750 (1961) und Rudt, S. und Muller, R. H., J. Contr. Rel., 22: 263–272 (1992). Es wurde jedoch gefunden, dass die Vergrößerung der Teilchengröße die Wahrscheinlichkeit für Teilchen minimiert (welche eine Standardmassendichte besitzen), in die Atemwege und Azini aufgrund von übermäßiger Ablagerung im Mund-Rachen-Raum oder nasalen Bereichen einzudringen. Heyder, J., J. Aerosol Sci., 17:

811–825 (1986).

**[0005]** Lokale systemische Inhalationstherapien können oftmals von einer relativ langsamen kontrollierten Freisetzung des therapeutischen Mittels profitieren. Gonda, I., „Physico-chemical principles in aerosol delivery“ in: Topics in Pharmaceutical Sciences 1991, D. J. A. Crommelin und K. K. Midha, Hrsg., Stuttgart: Medpharm Scientific Publishers, Seiten 95–177 (1992). Langsame Freisetzung aus einem therapeutischen Aerosol kann die Verweilzeit einer verabreichten Arznei in den Luftwegen oder Azini verlängern und die Geschwindigkeit des Auftauchens der Arznei im Blutstrom verringern. Auch wird die Patientenverträglichkeit durch Reduktion der Häufigkeit der Dosierung erhöht. Langer, R., Science, 249: 1527–1533 (1990) und Gonda, I., „Aerosols for delivery of therapeutic and diagnostic agents to the respiratory tract“ in Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems 6: 273–313 (1990).

**[0006]** Kontrolliert verzögerte Arzneimittelfreisetzung in der Lunge kann die Art vereinfachen, in der viele Arzneien aufgenommen werden. Gonda, I., Adv. Drug Del. Rev., 5: 1–9 (1990) und Zeng, X., et al., Int. J. Pharm., 124: 149–164 (1995). Lungenarzneiverabreichung ist eine attraktive Alternative zu oraler, transdermaler und parenteraler Verabreichung, da die Selbstverabreichung einfach ist, die Lungen eine große Schleimhautoberfläche für die Arzneiaufnahme zur Verfügung stellen, es keinen First-pass-Lebereffekt der absorbierten Arznei gibt und eine reduzierte enzymatische Aktivität und pH-gesteuerter Arzneiabbau im Vergleich zur oralen Route vorliegt. Relativ hohe Bioverfügbarkeit von vielen Molekülen, einschließlich Makromolekülen, kann über Inhalation erreicht werden. Wall, D. A., Drug Delivery, 2: 1–20 (1995), Patton, J. und Platz, R., Adv. Drug Del. Rev., 8: 179–196 (1992) und Byron, P., Adv. Drug Del. Rev., 5: 107–132 (1990). Als ein Ergebnis sind verschiedene Aerosolformulierungen von therapeutischen Arzneien in der Verwendung oder werden zur Verabreichung in die Lunge untersucht. Patton, J. S. et al., J. Controlled Release, 28: 79–85 (1994), Damms, B. und Bains, W., Nature Biotechnology (1996), Niven, R. W. et al., Pharm. Res., 12 (9): 1343–1349 (1995) und Kobayashi, S. et al., Pharm. Res., 13 (1): 80–83 (1996).

**[0007]** Derzeit durch Inhalation verabreichte Arzneien sind primär flüssige Aerosolformulierungen. Jedoch sind viele Arzneien und Hilfsstoffe, insbesondere Proteine, Peptide (Liu, R. et al., Biotechnol. Bioeng., 37: 177–184 (1991)) sowie bioabbaubare Träger wie zum Beispiel Polylactidcoglycolide (PLGA) in wässriger Umgebung über ausgedehnte Zeiträume instabil. Dies kann die Lagerung von flüssigen Formulierungen problematisch machen. Zusätzlich kann Proteindenaturierung während der Aerosolisierung bei flüssigen Formulierungen auftreten. Mumenthaler, M. et al., Pharm. Res., 11: 12–20 (1994). Bedenkt man diese und andere Einschränkungen, gewinnen Pulverformulierungen (DPFs) zunehmendes Interesse als Aerosolformulierungen für die Zufuhr in die Lunge. Damms, B. und W. Bains, Nature Biotechnology (1996), Kobayashi, S., et al., Pharm. Res. 13 (1): 80–83 (1996) und Timsina, M. et al., Int. J. Pharm., 101: 1–13 (1994). Unter den Nachteilen von DPFs ist jedoch, dass Pulver aus ultrafeinen Teilchen üblicherweise schlechte Fließfähigkeit und Aerosolisierungseigenschaften haben, was zu relativ niedrigen einatembaren Anteilen von Aerosol führt, welche die Anteile an inhaliertem Aerosol sind, die der Ablagerung im Mund und im Hals entkommen. Gonda, I., in Topics in Pharmaceutical Sciences 1991, D. Crommelin und K. Midha, Herausgeber, Stuttgart: Medpharm Scientific Publishers, 95–117 (1992). Ein erstes Anliegen bei vielen Aerosolen ist feinteilige Aggregation, verursacht durch Teilchen-Teilchen-Wechselwirkungen, wie zum Beispiel hydrophobe, elektrostatische und Kapillarwechselwirkungen.

**[0008]** WO-99 16419-A und WO-98 31346-A offenbaren Teilchen für die Inhalation mit niedriger Schütteldichte.

**[0009]** Eine wirksame Trockenpulverinhalationstherapie, sowohl für kurz als auch lang andauernde Freisetzung von Therapeutika, sowohl für lokale als auch systemische Verabreichung, erfordert ein Pulver, das minimale Aggregation zeigt, sowie Vorrichtungen zur Vermeidung als auch außer Kraft setzen des natürlichen Lungenreinigungsmechanismuses, bis die Arzneien wirksam verabreicht wurden.

**[0010]** Eine Formulierung für Trockenpulverlungenzufuhr beinhaltet die Abtrennung von aktiven Teilchen von einem Träger bei der Betätigung des Inhalators. Aufgrund von Blenderfordernissen ist die Herstellung dieser Pulver verbunden mit einer erhöhten Anzahl von Schritten. Weiterhin ist das Verfahren zur Verabreichung dieser Pulver mit verschiedenen Nachteilen verknüpft. Zum Beispiel gibt es Ineffizienzen bei der Freisetzung von aktiven Teilchen aus dem Träger. Darüber hinaus nimmt der Träger ein signifikant größeres Volumen ein als die aktiven Teilchen, daher sind hohe Arzneimitteldosen schwierig zu erreichen. Zusätzlich können die großen Lactoseteilchen hinten im Hals aufschlagen, was Husten verursacht.

**[0011]** Es besteht daher eine Notwendigkeit für Trockenpulver, die für die Inhalation geeignet sind, welche die oben genannten Probleme minimieren oder eliminieren.

## ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

**[0012]** Die Erfindung betrifft Teilchen mit einer Schüttdichte von weniger als 0,4 g/cm<sup>3</sup>. Die Teilchen beinhalten eine Aminosäure, die zumindest so hydrophob ist wie Glycin oder ein Salz davon, ein therapeutisches, prophylaktisches oder diagnostisches Mittel oder irgendeine Kombination davon und wahlweise ein Phospholipid. Die Teilchen haben einen mittleren geometrischen Durchmesser von zwischen 5 Mikrometern und 30 Mikrometern. In einer weiteren Ausführungsform haben die Teilchen einen aerodynamischen Durchmesser von zwischen etwa 1 und etwa 5 Mikron.

**[0013]** Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Teilchen mit einer Schüttdichte von weniger als etwa 0,4 g/cm<sup>3</sup>. Das Verfahren schließt das Bilden einer Mischung ein, welche ein therapeutisches, prophylaktisches oder diagnostisches Mittel oder irgendeine Kombination daraus enthält und eine Aminosäure, die zumindest so hydrophob ist wie Glycin, oder ein Salz davon, und Sprührocknen der Mischung, um Teilchen zu bilden, die eine Schüttdichte von weniger als 0,4 g/cm<sup>3</sup> haben, sowie einen mittleren geometrischen Durchmesser von zwischen 5 µm und 30 µm. In einer erfindungsgemäßen Ausführungsform enthält die Mischung ein Phospholipid. In anderen Ausführungsformen enthält die Mischung ein organisches Lösungsmittel oder ein organisch-wässriges Co-Lösungsmittel.

**[0014]** Die Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren für die Arzneimittelzufuhr in das Lungensystem. Das Verfahren beinhaltet die Verabreichung in den Atemtrakt eines Patienten, der der Behandlung, Prophylaxe oder Diagnose bedarf, in einer wirksamen Menge von Teilchen mit einer Schüttdichte von weniger als 0,4 g/cm<sup>3</sup>. Die Teilchen beinhalten ein therapeutisches, prophylaktisches oder diagnostisches Mittel oder jede Kombination daraus, sowie eine Aminosäure oder ein Salz davon. In einer Ausführungsform beinhalten die Teilchen ein Phospholipid. In einer anderen Ausführungsform beinhaltet die Zufuhr in das respiratorische System die Zufuhr in die tiefe Lunge. In noch einer weiteren erfindungsgemäßen Ausführungsform beinhaltet die Zufuhr in das respiratorische System die Zufuhr in die zentralen Luftwege. In einer weiteren erfindungsgemäßen Ausführungsform beinhaltet die Zufuhr in das respiratorische System die Zufuhr in die oberen Atemwege.

**[0015]** Die Erfindung betrifft auch eine Zusammensetzung für die Arzneizufuhr in das Lungensystem. Die Zusammensetzung beinhaltet die erfindungsgemäßen Teilchen.

**[0016]** Bevorzugte Aminosäuren beinhalten hydrophobe Aminosäuren. Beispiele beinhalten, sind aber nicht eingeschränkt auf, Leucin, Isoleucin, Alanin, Valin und Phenylalanin.

**[0017]** Bevorzugte Phospholipide beinhalten, sind aber nicht eingeschränkt auf, Phosphatidsäure, Phosphatidylcholine, Phosphatidylethanolamine, Phosphatidylglycerine, Phosphatidylserine, Phosphatidylinosite, sowie Kombinationen daraus.

**[0018]** Die Erfindung hat verschiedene Vorteile. Zum Beispiel beinhalten die erfindungsgemäßen Teilchen Aminosäuren, von welchen erwartet wird, dass sie in den Mengen, in denen sie in das Atemsystem eines Patienten verabreicht werden, nicht toxisch sind. Weiterhin sind Aminosäuren relativ preiswert, wodurch die Gesamtteilchenherstellungskosten verringert werden. Weiterhin ist die Erfindung ebenfalls dazu fähig, erweiterte Freisetzungseigenschaften sowie verbesserte Formulierbarkeit zu verleihen. Im Gegensatz zu Verfahren, in welchen aktive Teilchen aus einem Träger bei Betätigung des Inhalators freigesetzt werden, gehen die vollständigen erfindungsgemäßen Teilchen an die gewünschte Stelle im Lungensystem. Die Arzneien können in höheren Dosierungen mit höherer Wirksamkeit zugeführt werden. Unterbringung von Teilchenmaterial im Hintergrund des Rachens wird vermieden. Das Verfahren zur Bildung der Teilchen kann ausgeführt werden unter Verwendung von einfachen, preiswerten Lösungsmitteln, die nicht die Emission und die Bedenken zur Lösungsmittelwiedergewinnung erhöhen. Das Verfahren erlaubt die Verwendung von Klasse 3 oder besseren Lösungsmitteln. Weiterhin erfordert das Verfahren weniger Schritte als Verfahren, die für die Bildung von Pulvern eingesetzt werden, welche aktive Teilchen aus dem Träger bei Betätigung des Inhalators freisetzen.

## EINGEHENDE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

**[0019]** Die Merkmale und anderen Details der Erfindung, entweder als erfindungsgemäße Schritte oder als Kombination von erfindungsgemäßen Teilen werden nun besonders beschrieben und in den Ansprüchen ausgeführt. Es soll verstanden werden, dass die besonderen Ausführungsformen der Erfindung im Sinne der Veranschaulichung und nicht als Einschränkungen der Erfindung gezeigt werden. Das prinzipielle Merkmal der Erfindung kann in verschiedenen Ausführungsformen eingesetzt werden, ohne vom Umfang zu Erfindung abzuweichen.

**[0020]** Die Erfindung ist gerichtet auf Teilchen mit einer Schüttdichte von weniger als etwa 0,4 g/cm<sup>3</sup>, welche eine Aminosäure oder ein Salz davon enthalten, sowie Verfahren zur Herstellung solcher Teilchen. Die Erfindung ist ebenfalls gerichtet auf Verfahren zur Zufuhr von Teilchen in das Lungenystem eines Patienten.

**[0021]** Die Aminosäure ist zumindest so hydrophob wie Glycin. Geeignete hydrophobe Aminosäuren beinhaltet natürlich auftretende und nicht natürlich auftretende hydrophobe Aminosäuren. Nicht natürlich auftretende Aminosäuren beinhalten zum Beispiel beta-Aminosäuren, sowohl D-, L-Konfigurationen als auch racemische Mischungen von hydrophoben Aminosäuren können eingesetzt werden. Geeignete hydrophobe Aminosäuren können auch Aminosäurederivate oder Analoge beinhalten. So wie hier verwendet beinhaltet ein Aminosäureanaloges die D- oder L-Konfiguration einer Aminosäure mit der folgenden Formel: -NH-CHR-CO-, wobei R eine aliphatische Gruppe, eine substituierte aliphatische Gruppe, eine Benzylgruppe, eine substituierte Benzylgruppe, eine aromatische Gruppe oder eine substituierte aromatische Gruppe ist und wobei R nicht zu der Seitenkette einer natürlich auftretenden Aminosäure korrespondiert. So wie hier verwendet beinhalten aliphatische Gruppen geradkettige, verzweigte oder cyclische C1-C8-Kohlenwasserstoffe, die vollständig gesättigt sind, welche ein oder zwei Heteroatome wie zum Beispiel Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel und/oder die eine oder mehr ungesättigte Einheiten tragen. Aromatische Gruppen beinhalten carbocyclische aromatische Gruppen, wie zum Beispiel Phenyl und Naphthyl, sowie heterocyclische aromatische Gruppen, wie zum Beispiel Imidazolyl, Indolyl, Thienyl, Furanyl, Pyridyl, Pyranyl, Oxazolyl, Benzothienyl, Benzofuranyl, Chinoliny, Isochinoliny und Acridintyl.

**[0022]** Geeignete Substituenten auf einer aliphatischen, aromatischen oder Benzylgruppe beinhalten -OH, Halogen (-Br, -Cl, -J und -F), -O (aliphatische, substituierte aliphatische, Benzyl-, substituierte Benzyl-, Aryl- oder substituierte Arylgruppe), -CN, -NO<sub>2</sub>, -COOH, -NH<sub>2</sub>, -NH (aliphatische Gruppe, substituierte aliphatische, Benzyl-, substituierte Benzyl-, Aryl- oder substituierte Arylgruppe), -N (aliphatische Gruppe, substituierte aliphatische, Benzyl-, substituierte Benzyl-, Aryl- oder substituierte Arylgruppe), -COO (aliphatische Gruppe, substituierte aliphatische, Benzyl-, substituierte Benzyl-, Aryl- oder substituierte Arylgruppe), -CONH<sub>2</sub>, -CONH (aliphatische, substituierte aliphatische Gruppe, Benzyl-, substituierte Benzyl-, Aryl- oder substituierte Arylgruppe), -SH, -S (aliphatische, substituierte aliphatische, Benzyl-, substituierte Benzyl-, aromatische oder substituierte aromatische Gruppe) und -NH-C(=NH)-NH<sub>2</sub>. Eine substituierte benzylische oder aromatische Gruppe kann auch eine aliphatische oder substituierte aliphatische Gruppe als Substituenten haben. Eine substituierte aliphatische Gruppe kann auch eine Benzyl-, substituierte Benzyl-, Aryl- oder substituierte Arylgruppe als Substituenten haben. Eine substituierte aliphatische, substituierte aromatische oder substituierte Benzylgruppe kann einen oder mehrere Substituenten haben. Modifizierung eines Aminosäuresubstituenten kann zum Beispiel die Lyophilie oder Hydrophobie von natürlichen Aminosäuren, die hydrophil sind, erhöhen.

**[0023]** Eine Anzahl von geeigneten Aminosäuren, Aminosäureanalogen und Salzen davon können kommerziell erhalten werden. Andere können durch im Stand der Technik bekannte Verfahren synthetisiert werden. Synthesetechniken sind zum Beispiel in Green and Wuts, „Protecting Groups in Organic Synthesis“, John Wiley and Sons, Kapitel 5 und 7, 1991, beschrieben.

**[0024]** Hydrophobie ist allgemein definiert in Bezug auf die Auf trennung einer Aminosäure zwischen einem nicht polaren Lösungsmittel und Wasser. Hydrophobe Aminosäuren sind solche Säuren, die eine Bevorzugung für ein nicht polares Lösungsmittel zeigen. Relative Hydrophobie von Aminosäuren kann ausgedrückt werden auf einer Hydrophobieskala, in der Glycin den Wert 0,5 hat. Auf einer solchen Skala haben Aminosäuren, die eine Präferenz für Wasser haben, Werte unterhalb von 0,5 und solche, die eine Präferenz für nicht polare Lösungsmittel haben, einen Wert oberhalb von 0,5. So wie hier verwendet, bezieht sich die Bezeichnung hydrophobe Aminosäure auf eine Aminosäure, die auf der Hydrophobieskala einen Wert von mehr als oder gleich 0,5 hat, mit anderen Worten, die Tendenz hat, sich wie die nicht polare Säure aufzutrennen, welche zumindest gleich der von Glycin ist.

**[0025]** Beispiele für Aminosäuren, die eingesetzt werden können, beinhalten, sind aber nicht eingeschränkt auf: Glycin, Prolin, Alanin, Cystein, Methionin, Valin, Leucin, Tyrosin, Isoleucin, Phenylalanin, Tryptophan. Bevorzugte hydrophobe Aminosäuren beinhalten Leucin, Isoleucin, Alanin, Valin, Phenylalanin und Glycin. Kombinationen aus hydrophoben Aminosäuren können ebenfalls eingesetzt werden. Weiterhin können auch Kombinationen aus hydrophoben und hydrophilien (vorzugsweise in Wasser auftrennend) Aminosäuren verwendet werden, wenn die Gesamtkombination hydrophob ist.

**[0026]** In einer erfindungsgemäß bevorzugten Ausführungsform ist die Aminosäure unlöslich in dem eingesetzten Lösungssystem, wie zum Beispiel in einem 70:30 (Volumen/Volumen) Ethanol:Wasser Co-Lösungsmittel.

**[0027]** Die Aminosäure kann in den erfindungsgemäßen Teilchen in einer Menge von zumindest 10 Gew.-% vorhanden sein. Vorzugsweise kann die Aminosäure in den Teilchen in einer Menge im Bereich von etwa 20 bis etwa 80 Gew.-% vorhanden sein. Das Salz der hydrophoben Aminosäure kann in den erfindungsgemäßen Teilchen in einer Menge von zumindest 10 Gew.-% vorhanden sein. Vorzugsweise ist das Aminosäuresalz in den Teilchen in einer Menge im Bereich von etwa 20 bis etwa 80 Gew.-% vorhanden.

**[0028]** Beispiele für therapeutische, prophylaktische oder diagnostische Mittel beinhalten synthetische anorganische und organische Verbindungen, Proteine, Peptide, Polypeptide, Polysaccharide und andere Zucker, Lipide und DNA- und RNA-Nukleinsäuresequenzen mit therapeutischen, prophylaktischen oder diagnostischen Aktivitäten. Nukleinsäuresequenzen beinhalten Gene, Antisense-Moleküle, die an komplementäre DNA oder RNA binden und Transkription inhibieren, sowie Ribozyme. Die Mittel, die eingebracht werden sollen, können eine Vielzahl von biologischen Aktivitäten haben, wie zum Beispiel vasoaktive Mittel, neuroaktive Mittel, Hormone, Antikoagulazien, immunmodulierende Mittel, zytotoxische Mittel, prophylaktische Mittel, Antibiotika, antivirale Mittel, Antisensemittel, Antigene und Antikörper. In einigen Fällen können die Proteine Antikörper oder Antigene sein, die andernfalls durch Injektion verabreicht werden müssen, um eine geeignete Antwort auszulösen. Verbindungen mit einem breiten Molekulargewichtsbereich können verkapselt werden, zum Beispiel zwischen 100 und 500.000 Gramm oder mehr je Mol.

**[0029]** Die Teilchen können ein therapeutisches Mittel für die lokale Zufuhr in die Lunge enthalten, wie zum Beispiel Mittel für die Behandlung von Asthma, chronischer Bronchitis (COPD), Emphysem oder zystischer Fibrose, oder zur systemischen Behandlung. Zum Beispiel können Gene für die Behandlung von Erkrankungen wie zystischer Fibrose verabreicht werden, ebenso wie betaagonistische Steroide, Anticholinergika und Leukotrienmodifikatoren für Asthma. Andere spezifische therapeutische Mittel beinhalten, sind aber nicht eingeschränkt auf, menschliches Wachstumshormon, Insulin, Calcitonin, Gonadotropin freisetzendes Hormon („LHRH“), Granulozytenkoloniestimulierender Faktor („G-CSF“), parathyroides Hormon bezogenes Peptid, Somatostatin, Testosteron, Progesteron, Östradiol, Nikotin, Fentanyl, Norethisteron, Clonidin, Scopolamin, Salicylat, Cromolynnatrium, Salmeterol, Formeterol, Albuterol und Valium.

**[0030]** Jedes einer Vielzahl von diagnostischen Mitteln kann in die Teilchen eingebracht werden, welche lokal oder systemisch die eingebrachten Mittel nachfolgend auf die Verabreichung an einen Patienten liefern können. Biokompatible und pharmakologisch akzeptable Gase können in die Teilchen eingebracht werden oder in den Poren der Teilchen gefangen werden unter Verwendung von Technologien, die dem Fachmann bekannt sind. Die Bezeichnung Gas betrifft jede Verbindung, die ein Gas ist oder dazu fähig ist, ein Gas zu bilden bei einer Temperatur, bei welcher die Bildaufnahme ausgeführt wird. In einer Ausführungsform wird das Zurückhalten von Gas in den Teilchen verbessert durch Bilden einer gasundurchlässigen Barriere um die Teilchen herum. Solche Barrieren sind dem Fachmann wohl bekannt.

**[0031]** Diagnostische Mittel beinhalten auch, sind aber nicht eingeschränkt auf, bildgebende Mittel, welche kommerziell erhältliche Mittel einschließen, die bei der Positron-Emissions-Tomografie (PET), Computer-unterstützten Tomografie (CAT), Einphotonenemissions-Computertomografie, Röntgenbestrahlung, Fluoroskopie und magnetischen Resonanz-Bilderzeugung (MRI) verwendet werden.

**[0032]** Beispiele für geeignete Materialien für die Verwendung als Kontrastmittel in MRI beinhalten, sind aber nicht eingeschränkt auf, die Gadoliniumchelate, die derzeit erhältlich sind, wie zum Beispiel Diethylentriaminopentaessigsäure (DTPA) und Gadopentotatdimeglumin, sowie Eisen, Magnesium, Mangan, Kupfer und Chrom.

**[0033]** Beispiele für Materialien, die für CAT und Röntgenstrahlung geeignet sind, beinhalten auf Jod basierende Materialien für die intravenöse Verabreichung, wie zum Beispiel ionische Monomere, verkörpert durch Diatrizoat und Iothalamat, nicht ionische Monomere, wie zum Beispiel Iopamidol, Isohexol und Ioversol, nicht ionische Dimere, wie zum Beispiel Iotrol und Iodixanol, sowie ionische Dimere, zum Beispiel Ioxagalt.

**[0034]** Die erfindungsgemäßen Teilchen können auch Precursor für Tablettenformulierungen sein.

**[0035]** Vorzugsweise kann ein therapeutisches, prophylaktisches, diagnostisches Mittel oder eine Kombination daraus in den sprühgetrockneten Teilchen in einer Menge im Bereich von weniger als etwa 1 Gew.-% bis etwa 90 Gew.-% vorhanden sein.

**[0036]** In einer anderen Ausführungsform der Erfindung beinhalten die Teilchen ein Phospholipid, hier auch als Phosphoglycerid bezeichnet. In einer bevorzugten Ausführungsform ist das Phospholipid in der Lunge en-

dogen. In einer anderen bevorzugten Ausführungsform beinhaltet das Phospholipid unter anderem Phosphatidsäure, Phosphatidylcholine, Phosphatidylethanalamine, Phosphatidylglyzerine, Phosphatidylserine, Phosphatidylinositole und Kombinationen daraus. Spezielle Beispiele für Phospholipide beinhalten, sind aber nicht eingeschränkt auf, Phosphatidylcholine, Dipalmitolphosphatidylcholin (DPPC), Dipalmitolphosphatidylethanolamin (DPPE), Distearoylphosphatidylcholin (DSPC), Dipalmitolphosphatidylglyzerin (DPPG) oder jede Kombination daraus.

**[0037]** Die Phospholipide können in den Teilchen in einer Menge im Bereich von etwa 0 bis etwa 90 Gew.-% vorhanden sein. Vorzugsweise können sie in den Teilchen in einer Menge im Bereich von etwa 10 bis etwa 60 Gew.-% vorhanden sein.

**[0038]** Geeignete Verfahren zur Herstellung und Verabreichung von Teilchen, die Phospholipide enthalten, sind in US-Patent Nr. 5,855,913, erteilt am 05. Januar 1999 an Hanes et al., und in US-Patent Nr. 5,985,309, erteilt am 16. November 1999 an Edwards et al., beschrieben.

**[0039]** In noch einer anderen erfindungsgemäßen Ausführungsform beinhalten die Teilchen ein Tensid, wie zum Beispiel, aber nicht eingeschränkt auf, die oben beschriebenen Phospholipide. Andere Tenside, so wie zum Beispiel Hexadecanol, Fettalkohole, wie zum Beispiel Polyethylenglykol (PEG), Polyoxyethylen-9-lauryl-ether, eine oberflächenaktive Fettsäure, wie zum Beispiel Palmitinsäure oder Oleinsäure, Glycocholat, Surfactin, ein Poloxomer, ein Sorbitolftetsäureester, wie zum Beispiel Sorbitoltrioleat (Span 85), Tyloxapol, können ebenfalls eingesetzt werden.

**[0040]** So wie hier verwendet betrifft die Bezeichnung „Tensid“ jedes Mittel, welches vorzugsweise an einer Grenzfläche zwischen zwei unmischbaren Phasen absorbiert, wie zum Beispiel der Grenzfläche zwischen Wasser und einer organischen Polymerlösung, einer Wasser/Luft-Grenzfläche oder organisches Lösungsmittel/Luft-Grenzfläche. Tenside besitzen allgemein eine hydrophile Einheit und eine lipophile Einheit derart, dass sie bei Absorption an Mikropartikel dazu tendieren, Einheiten in die äußere Umgebung zu präsentieren, die ähnlich beschichtete Teilchen nicht anzieht, wodurch Teilchenagglomeration reduziert wird. Tenside können auch Absorption eines therapeutischen oder diagnostischen Mittels vorantreiben und die Bioverfügbarkeit des Mittels erhöhen.

**[0041]** Das Tensid kann in den Teilchen in einer Menge im Bereich von etwa 0 bis etwa 90 Gew.-% vorliegen. Vorzugsweise kann es in den Teilchen in einer Menge im Bereich von etwa 10 bis etwa 60 Gew.-% vorliegen.

**[0042]** In einer bevorzugten erfindungsgemäßen Ausführungsform beinhalten die Teilchen ein therapeutisches, prophylaktisches oder diagnostisches Mittel oder eine Kombination daraus, eine hydrophobe Aminosäure oder ein Salz davon und ein Phospholipid.

**[0043]** In einer erfindungsgemäßen Ausführungsform können das Phospholipid oder eine Kombination oder in den Teilchen vorliegende Phospholipide eine therapeutische, prophylaktische oder diagnostische Rolle haben. Zum Beispiel können die erfindungsgemäßen Partikel verwendet werden, um Tenside in die Lunge eines Patienten zu bringen. Dies ist besonders geeignet bei medizinischen Indikationen, welche die Ergänzung oder das Ersetzen von endogenen Lungentensiden, zum Beispiel im Fall von kindlichem Atemwegserkrankungs-syndrom, erfordert.

**[0044]** Die erfindungsgemäßen Teilchen können erwünschte Arzneimittelfreisetzungseigenschaften haben. In einer Ausführungsform beinhalten die Teilchen ein oder mehrere Phospholipide, ausgewählt gemäß ihren Übergangstemperaturen. Zum Beispiel kann durch Verabreichung von Teilchen, welche ein Phospholipid oder eine Kombination von Phospholipiden enthalten, die eine Phasenübergangstemperatur haben, die höher ist als die Körpertemperatur des Patienten, die Freisetzung des therapeutischen, prophylaktischen oder diagnostischen Mittels herabgesetzt werden. Auf der anderen Seite kann schnelle Freisetzung erreicht werden durch Einbringen von Phospholipiden mit niedrigen Übergangstemperaturen in die Teilchen. Teilchen mit kontrollierten Freisetzungseigenschaften und Verfahren zur modulierten Freisetzung eines biologisch aktiven Mittels sind in der vorläufigen US-Anmeldung 60/150,742, angemeldet am 25. August 1999 und US-Patentanmeldung, angemeldet gleichzeitig mit dieser unter der Anwalts-Docket-Nr. 2685.1012-001, mit dem Titel Modulation of Release From Dry Powder Formulations, beschrieben.

**[0045]** Teilchen, insbesondere Teilchen mit kontrollierten oder verzögerten Freisetzungseigenschaften, können auch andere Materialien beinhalten. Zum Beispiel können Teilchen ein biokompatibles und vorzugsweise bioabbaubares Polymer, Copolymer oder Blend enthalten. Solche Polymere werden zum Beispiel in US-Patent

Nr. 5,874,064, erteilt am 23. Februar 1999 an Edwards et al., beschrieben. Bevorzugte Polymere sind solche, die dazu fähig sind, aerodynamisch leichte Teilchen zu bilden mit einer Schüttdichte von weniger als etwa 0,4 g/cm<sup>3</sup>, einem mittleren Durchmesser zwischen etwa 5 µm und etwa 30 µm und einem aerodynamischen Durchmesser zwischen etwa 1 und 5 Mikron, vorzugsweise zwischen etwa 1 und etwa 3 Mikron. Die Polymere können maßgeschneidert werden, um verschiedene Charakteristika des Teilchens zu optimieren, einschließlich: i) Wechselwirkung zwischen den zuzuführenden Mitteln und dem Polymer, um Stabilisierung des Mittels und Aufrechterhaltung der Aktivität bei Zufuhr zur Verfügung zu stellen, ii) Geschwindigkeit des Polymerabbaus und dadurch Geschwindigkeit des Arzneimittelfreisetzungspfils, iii) Oberflächencharakteristika und zielgerichtete Fähigkeiten durch chemische Modifikation, sowie iv) Teilchenporosität.

**[0046]** Oberflächenerodierende Polymere wie zum Beispiel Polyanhydride können verwendet werden, um die Teilchen zu bilden. Zum Beispiel können Polyanhydride wie zum Beispiel Poly-p-carboxyphenoxy-hexananhidrid (PCPH) verwendet werden. Geeignete bioabbaubare Polyanhydride sind in US-Patent Nr. 4,857,311 beschrieben.

**[0047]** In einer anderen Ausführungsform können solche masseerodierten Polymere wie solche, die auf Polyester basieren, einschließlich Polyhydroxysäuren, verwendet werden. Zum Beispiel kann Polyglykolsäure (PGA), Polymilchsäure (PLA) oder Copolymeren daraus verwendet werden, um die Teilchen zu bilden. Der Polyester kann auch eine geladene oder funktionalisierte Gruppe, wie zum Beispiel eine Aminosäure, haben. In einer bevorzugten Ausführungsform können Teilchen mit kontrollierten Freisetzungseigenschaften aus Poly-D,L-Milchsäure und/oder Poly-D,L-Milchcoglykolsäure („PLGA“) gebildet werden, welche ein Phospholipid, wie zum Beispiel DPPC, beinhalten.

**[0048]** Noch andere Polymere schließen ein, sind aber nicht eingeschränkt auf, Polyamide, Polycarbonate, Polyalkylene, wie zum Beispiel Polyethylen, Polypropylen, Polyethylenglykol, Polyethylenoxid, Polyethylenterephthalat, Polyvinylverbindungen, wie zum Beispiel Polyvinylalkohole, Polyvinylether und Polyvinylester, Polymere von Acryl- und Methacrylsäuren, Cellulosen und andere Polysaccharide, sowie Peptide und Proteine oder Copolymeren oder Blends davon. Polymere können ausgewählt werden mit oder ohne Modifikation, um die geeignete Stabilität und Abbaugeschwindigkeit in vivo für die unterschiedlichen kontrollierten Anwendungen zur Arzneimittelzufuhr zu haben.

**[0049]** In einer Ausführungsform beinhalten die Teilchen funktionalisierte Polyesterpropfcopolymere, wie von Hrkach et al., Macromolecules, 28: 4736–4739 (1995) und Hrkach et al., „Poly(L-Lactic acid co-amino acid) Graft Copolymers: A Class of Functional Biodegradable Biomaterials“ in Hydrogels and Biodegradable Polymers for Bioapplications, ACS Symposium Series No. 627, Raphael M. Ottenbrite et al., Hrsg., American Chemical Society, Kapitel 8, Seiten 93–101, 1996, beschrieben.

**[0050]** Materialien, die keine bioabbaubare Polymere sind, können in den sprühgetrockneten erfindungsgemäßen Teilchen enthalten sein. Geeignete Materialien beinhalten verschiedene, nicht bioabbaubare Polymere und verschiedene Hilfsstoffe. Beispiele für Hilfsstoffe beinhalten, sind aber nicht eingeschränkt auf, einen Zucker, wie zum Beispiel Lactose, Polysaccharide, Polydextrose und/oder ein Tensid.

**[0051]** In noch einer anderen erfindungsgemäßen Ausführungsform können die Teilchen auch eine Carboxylateinheit und ein mehrwertiges Metallsalz enthalten. Solche Zusammensetzungen sind in der vorläufigen US-Anmeldung 60/150,662, angemeldet am 25. August 1999 und US-Patentanmeldung mit dem Titel Formulation for Spray-Drying Large Porous Particles, gleichzeitig hiermit angemeldet unter der Anwalts-Docket-Nr. 2685.2010-001, beschrieben. In einer bevorzugten Ausführungsform beinhalten die Teilchen Natriumcitrat und Calciumchlorid.

**[0052]** Die erfindungsgemäßen Teilchen können in Zusammensetzungen eingesetzt werden, die geeignet sind für die Zufuhr von Arzneimitteln in das Lungensystem. Zum Beispiel können solche Zusammensetzungen die Teilchen und einen pharmazeutisch akzeptablen Träger zur Verabreichung an einen Patienten beinhalten, vorzugsweise zur Verabreichung via Inhalation. Die Teilchen können zum Beispiel mit größeren Trägerteilchen zusammen zugeführt werden, welche kein therapeutisches Mittel tragen und zum Beispiel einen mittleren Durchmesser im Bereich von etwa 50 µm und etwa 100 µm haben.

**[0053]** Die erfindungsgemäßen Teilchen haben eine Schüttdichte von weniger als 4 g/cm<sup>3</sup>. So wie hier verwendet betrifft die Bezeichnung „aerodynamisch leichte Teilchen“ Teilchen mit einer Schüttdichte von weniger als etwa 0,4 g/cm<sup>3</sup>. Teilchen mit einer Schüttdichte von weniger als etwa 0,1 g/cm<sup>3</sup> sind bevorzugt. Die Schüttdichte von Teilchen aus einem trockenen Pulver kann erhalten werden unter Verwendung eines GeoPyc™-In-

strument (Micrometrics Instrument Corp., Norcross, GA 30093). Ein Doppelplattform-Mikroprozessor kontrollierter Schüttdichtetester (Vankel, NC) kann ebenfalls verwendet werden. Die Schüttdichte ist eine Standardmessung für die Hüllmassendichte. Die Hüllmassendichte eines isotropen Teilchens ist definiert als die Masse des Teilchens geteilt durch das minimale kugelförmig umhüllte Volumen, innerhalb welchem es eingeschlossen sein kann. Die Schüttdichte kann bestimmt werden unter Verwendung des Verfahrens gemäß USP Bulk Density and Tapped Density, United States Pharmacopie convention, Rockville, MD, 10. Ergänzung, 4950–4951, 1999. Merkmale, welche zur niedrigen Schüttdichte beitragen können, schließen unregelmäßige Oberflächen- textur und poröse Struktur ein.

**[0054]** Aerodynamisch leichte Teilchen haben eine bevorzugte Größe, d.h. einen mittleren geometrischen Volumendurchmesser (VMGD) von zumindest etwa 5 Mikron ( $\mu\text{m}$ ). In einer Ausführungsform liegt der VMGD von etwa 5  $\mu\text{m}$  bis etwa 30  $\mu\text{m}$ . In einer anderen erfindungsgemäßen Ausführungsform haben die Teilchen einen VMGD im Bereich von etwa 10  $\mu\text{m}$  bis etwa 30  $\mu\text{m}$ . In anderen Ausführungsformen haben die Teilchen einen mittleren Durchmesser, mittleren Massendurchmesser (MMD), einen mittleren Massenhülldurchmesser (MMED) oder einen mittleren geometrischen Massendurchmesser (MMGD) von zumindest 5  $\mu\text{m}$ , zum Beispiel von etwa 5  $\mu\text{m}$  und etwa 30  $\mu\text{m}$ .

**[0055]** Der Durchmesser der Teilchen, zum Beispiel ihr MMGD oder ihr VMGD, kann gemessen werden unter Verwendung eines elektrischen bereichsempfindlichen Instruments, wie zum Beispiel einem Multisizer II (Coulter Electronic, Luton, Beds, England) oder einem Laserbeugungsinstrument (zum Beispiel Helos, hergestellt von Sympatec, Princeton, NJ). Andere Instrumente für die Messung von Teilchendurchmessern sind im Stand der Technik bekannt. Die Durchmesser von Teilchen in einer Probe rangieren in Abhängigkeit von Faktoren wie der Teilchenzusammensetzung und den Herstellungsverfahren. Die Verteilung der Teilchengröße in einer Probe kann gewählt werden, um optimale Ablagerung in den Zielstellen innerhalb des respiratorischen Traktes zu erlauben.

**[0056]** Aerodynamisch leichte Teilchen haben vorzugsweise „massenmittleren aerodynamischen Durchmesser“ (MMAD), hier auch bezeichnet als „aerodynamischen Durchmesser“, zwischen etwa 1  $\mu\text{m}$  und etwa 5  $\mu\text{m}$ . In einer erfindungsgemäßen Ausführungsform ist der MMAD zwischen etwa 1  $\mu\text{m}$  und etwa 3  $\mu\text{m}$ . In einer anderen Ausführungsform ist der MMAD zwischen etwa 3  $\mu\text{m}$  und etwa 5  $\mu\text{m}$ .

**[0057]** Experimentell kann der aerodynamische Durchmesser bestimmt werden durch Einsatz eines Gravitationsabsetzverfahrens, wobei die Zeit für ein Ensemble von Teilchen, um eine gewisse Distanz zurückzulegen, dazu verwendet wird, daraus direkt auf den aerodynamischen Durchmesser der Teilchen zu schließen. Ein indirektes Verfahren für die Messung des massenmittleren aerodynamischen Durchmessers (MMAD) ist die Mehrstufenwaschflasche (MSLI).

**[0058]** Verfahrensbedingungen, wie auch die Wirksamkeit des Inhalators, insbesondere bezüglich der Dispergierbarkeit, können zur Größe der Teilchen beitragen, welche in das Lungensystem zugeführt werden können.

**[0059]** Aerodynamisch leichte Teilchen können hergestellt oder abgetrennt werden durch zum Beispiel Filtration oder Zentrifugation, um eine Teilchenprobe mit einer vorausgewählten Größenverteilung zur Verfügung zu stellen. Zum Beispiel können mehr als etwa 30%, 50%, 70% oder 80% der Teilchen in einer Probe einen Durchmesser innerhalb eines ausgewählten Bereiches von zumindest etwa 5  $\mu\text{m}$  haben. Der ausgewählte Bereich, innerhalb welchen ein gewisser Prozentanteil der Teilchen fallen muss, kann zum Beispiel zwischen etwa 5 und etwa 30  $\mu\text{m}$  oder optimalerweise zwischen etwa 5 und etwa 15  $\mu\text{m}$  liegen. In einer bevorzugten Ausführungsform hat zumindest ein Teil der Teilchen einen Durchmesser zwischen etwa 9 und etwa 11  $\mu\text{m}$ . Wahlweise können die Teilchenproben auch so hergestellt werden, dass zumindest etwa 90%, oder wahlweise etwa 95% oder etwa 99% einen Durchmesser innerhalb des ausgewählten Bereiches haben. Die Anwesenheit des höheren Anteils von aerodynamisch leichten Teilchen mit großem Durchmesser in der Teilchenprobe verbessert die Zufuhr von darin enthaltenen therapeutischen oder diagnostischen Mitteln in die tiefe Lunge. Teilchen mit großem Durchmesser bedeuten allgemein Teilchen mit einem mittleren geometrischen Durchmesser von zumindest etwa 5  $\mu\text{m}$ .

**[0060]** Aerodynamisch leichte Teilchen mit einer Schüttdichte von weniger als etwa 0,4 g/cm<sup>3</sup>, mittleren Durchmessern von zumindest etwa 5  $\mu\text{m}$  und einem aerodynamischen Durchmesser von zwischen etwa 1 und etwa 5  $\mu\text{m}$ , vorzugsweise zwischen etwa 1 und etwa 3  $\mu\text{m}$ , sind besser dazu fähig, Trägheits- und gravitometrischer Ablagerung im Mund-Rachenraum-Bereich zu entkommen und werden in die Luftwege oder die tiefe Lunge gezielt. Die Verwendung von größeren, mehr porösen Partikeln ist vorteilhaft, da sie dazu fähig sind, effizienter als kleinere, dichtere Aerosolteilchen, wie zum Beispiel solche, die derzeit für Inhalationstherapien

verwendet werden, zu aerosolisieren.

**[0061]** Im Vergleich zu kleineren, relativ dichteren Teilchen können die größeren aerodynamisch leichten Teilchen, vorzugsweise mit einem mittleren Durchmesser von zumindest etwa 5 µm, möglicherweise auch erfolgreicher phagozytische Verschlingung durch alveolare Makrophagen und Beseitigung aus den Lungen aufgrund des Größenausschlusses der Teilchen vom zytosolischen Raum der Phagozyten verhindern. Phagozytose von Teilchen durch alveolare Makrophagen verringert sich steil, wenn der Teilchendurchmesser über etwa 3 µm hinaus geht. Kawaguchi, H. et al., Biomaterials 7: 61–66 (1986), Krenis, L. J. und Strauss, B., Proc. Soc. Exp. Med., 107: 748–750 (1961) und Rudt, S. und Muller, R. H., J. Contr. Rel., 22: 263–272 (1992). Für Teilchen mit statistisch isotroper Form, wie zum Beispiel Kugeln mit rauen Oberflächen, ist das Teilchenumfassungsvolumen etwa äquivalent zu dem Volumen des zytosolischen Raums, der erforderlich ist innerhalb eines Makrophagen für vollständige Teilchenphagozytose.

**[0062]** Aerodynamisch leichte Teilchen sind daher zu einer lang andauernden Freisetzung eines eingekapselten Mittels in den Lungen fähig. Nachfolgend auf die Inhalation können aerodynamisch leichte, bioabbaubare Teilchen in den Lungen abgelagert werden und darauf folgend langsamem Abbau und Wirkstofffreisetzung unterliegen, ohne dass die Mehrzahl der Teilchen durch alveolare Makrophagen phagozytiert wird. Der Wirkstoff kann relativ langsam in die alveolare Flüssigkeit gebracht werden und mit einer kontrollierten Geschwindigkeit in den Blutstrom, was mögliche toxische Reaktionen gegenüber einer ungebührlich hohen Konzentration an Wirkstoff auf ausgesetzte Zellen minimiert. Die aerodynamisch leichten Teilchen sind daher stark geeignet für Inhalationstherapien, insbesondere in kontrollierten Freisetzungsanwendungen.

**[0063]** Die Teilchen können mit geeignetem Material, Oberflächenrauheit, Durchmesser und Schüttdichte hergestellt werden für die lokalisierte Zufuhr in ausgewählte Bereiche des Atemtraktes, wie zum Beispiel die tiefe Lunge oder der oberen oder unteren Atemwegen. Zum Beispiel können dichtere oder größere Teilchen für die Zufuhr in den oberen Atemweg verwendet werden oder eine Mischung aus unterschiedlich großen Teilchen in einer Probe kann verabreicht werden, ausgerüstet mit dem gleichen oder unterschiedlichen therapeutischen Mitteln, um auf verschiedene Bereich der Lunge in einer Verabreichung zu zielen. Teilchen mit einem aerodynamischen Durchmesser im Bereich von etwa 3 bis etwa 5 µm sind für die Zufuhr zu den zentralen oder oberen Atemwegen bevorzugt. Teilchen mit einem aerodynamischen Durchmesser im Bereich von etwa 1 bis etwa 3 µm sind für die Zufuhr in die tiefe Lunge bevorzugt.

**[0064]** Träger Einschlag und Gravitationsablagerung von Aerosolen sind vorherrschende Ablagerungsmechanismen in den Atemwegen und Acini der Lungen während normaler Atmungsbedingungen. Edwards D. A., J. Aerosol Sci., 26: 293–317 (1995). Die Wichtigkeit von beiden Ablagerungsmechanismen steigt proportional zur Masse der Aerosole und nicht zum Teilchen- (oder Umhüllungs-) Volumen an. Da die Stelle der Aerosolablagerung in den Lungen durch die Masse des Aerosols bestimmt ist (zumindest für Teilchen mit mittlerem aerodynamischem Durchmesser von mehr als etwa 1 µm), erlaubt die Verringerung der Schüttdichte durch Erhöhung der Teilchenoberflächenunregelmäßigkeiten und Teilchenporosität die Zufuhr von größeren umhüllten Teilchenvolumina in die Lungen, während alle anderen physikalischen Parameter gleich bleiben.

**[0065]** Die Teilchen mit niedriger Schüttdichte haben kleine aerodynamische Durchmesser im Vergleich zu den tatsächlich umhüllten Kugeldurchmessern. Der aerodynamische Durchmesser,  $d_{aer}$ , steht in Relation zu dem Umhüllungskugeldurchmesser  $d$  (Gonda, I., „Physico-chemical principles in aerosol delivery“, in Topics in Pharmaceutical Sciences 1991 (Hrsg. D. J. A. Crommelin und K. K. Midha), Seiten 95–117, Stuttgart, Medpharm Scientific Publishers, 1992) über die Formel:

$$d_{aer} = d\sqrt{\rho}$$

wobei die Umhüllungsmasse  $\rho$  in Einheiten von g/cm<sup>3</sup> ist. Maximale Ablagerung von monodispersen Aerosolteilchen in dem alveolaren Bereich der menschlichen Lunge (~60%) tritt für einen aerodynamischen Durchmesser von etwa  $d_{aer} = 3$  µm auf. Heyder, J. et al., J. Aerosol Sci., 17: 811–825 (1986). Aufgrund ihrer kleinen Umhüllungsmassendichte ist der tatsächliche Durchmesser  $d$  der aerodynamisch leichten Teilchen aus einem monodispersen inhalierten Pulver, der eine maximale Tieflagenablagerung zeigt:

$$d = 3/\sqrt{\rho} \text{ µm (wobei } \rho < 1 \text{ g/cm}^3 \text{ ist)}$$

wobei  $d$  immer größer ist als 3 µm. Zum Beispiel zeigen aerodynamisch leichte Teilchen, die eine Umhüllungsmassendichte von  $\rho = 0,1$  g/cm<sup>3</sup> zeigen, eine maximale Ablagerung für Teilchen mit Umhüllungsdurchmessern in der Größe von 9,5 µm. Die erhöhte Teilchengröße verringert Zwischenpartikel-Haftkräfte. Visser, J., Powder

Technology, 58: 1–10. Daher erhöht eine große Teilchengröße die Wirksamkeit der Aerosolisierung in die tiefe Lunge für Teilchen von niedrigen Umhüllungsmassendichten, zusätzlich zum Beitrag von geringeren Phagozytoseverlusten.

**[0066]** In einer erfindungsgemäßen Ausführungsform haben die sprühgetrockneten Teilchen eine Schüttdichte von weniger als etwa 0,4 g/cm<sup>3</sup> und einen mittleren Durchmesser zwischen etwa 5 µm und etwa 30 µm, was in Kombination einen aerodynamischen Durchmesser von zwischen etwa 1 und etwa 5 µm und für die Zufuhr in die tiefe Lunge vorzugsweise zwischen etwa 1 und etwa 3 µm ergibt.

**[0067]** Der aerodynamische Durchmesser wird berechnet, um maximale Ablagerung in den Lungen zur Verfügung zu stellen, bisher erhalten durch die Verwendung von sehr kleinen Teilchen von weniger als etwa 5 Mikron im Durchmesser, vorzugsweise zwischen etwa 1 und etwa 3 Mikron, welche dann Phagozytose unterliegen. Auswahl von Teilchen mit einem größeren Durchmesser, die aber ausreichend leicht sind (daher die Charakterisierung „aerodynamisch leicht“) resultiert in äquivalenter Zufuhr in die Lungen, aber die größeren Teilchen werden nicht phagozytiert. Verbesserte Zufuhr kann erhalten werden durch Verwendung von Teilchen mit einer rauen oder unebenen Oberfläche im Vergleich zu solchen mit einer glatten Oberfläche.

**[0068]** In einer anderen erfindungsgemäßen Ausführungsform haben die Teilchen eine Massendichte von weniger als etwa 0,4 g/cm<sup>3</sup> und einen mittleren Durchmesser von zwischen etwa 5 µm und etwa 30 µm. Massendichte und Verhältnis zwischen Massendichte, mittlerem Durchmesser und aerodynamischem Durchmesser sind in US-Anmeldung Nr. 08/655,570, angemeldet am 24. Mai 1996, diskutiert. In einer bevorzugten Ausführungsform liegt der aerodynamische Durchmesser von Teilchen mit einer Massendichte von weniger als etwa 0,4 g/cm<sup>3</sup> und einem mittleren Durchmesser von zwischen etwa 5 µm und etwa 30 µm zwischen etwa 1 µm und etwa 5 µm.

**[0069]** Die Erfindung betrifft auch Verfahren zur Herstellung von Teilchen mit einer Schüttdichte von weniger als etwa 0,4 g/cm<sup>3</sup>. In einer Ausführungsform beinhaltet das Verfahren das Bilden einer Mischung einschließlich eines therapeutischen, prophylaktischen oder diagnostischen Mittels oder einer Kombination daraus und einer Aminosäure oder einem Salz davon. Die therapeutischen, prophylaktischen oder diagnostischen Mittel, die eingesetzt werden können, sind nicht auf die oben beschriebenen beschränkt. Die Aminosäuren oder Salze davon sind jene, die zuvor beschrieben wurden.

**[0070]** In einer bevorzugten Ausführungsform beinhaltet die Mischung ein Tensid, wie zum Beispiel die oben beschriebenen Tenside. In einer anderen bevorzugten Ausführungsformen beinhaltet die Mischung ein Phospholipid, so wie zum Beispiel die oben beschriebenen Phospholipide. Ein organisches Lösungsmittel oder ein wässrig-organisches Lösungsmittel kann eingesetzt werden, um die Mischung zu bilden.

**[0071]** Geeignete organische Lösungsmittel können eingesetzt werden, einschließlich, aber nicht eingeschränkt auf, Alkohole, so wie zum Beispiel Ethanol, Methanol, Propanol, Isopropanol, Butanole und andere. Andere organische Lösungsmittel beinhalten, sind aber nicht eingeschränkt auf, Perfluorkohlenwasserstoffe, Dichlormethan, Chloroform, Ether, Ethylacetat, Methyl-tert-butylether und andere.

**[0072]** Co-Lösungsmittel, welche eingesetzt werden können, beinhalten ein wässriges Lösungsmittel und ein organisches Lösungsmittel, so wie zum Beispiel, aber nicht eingeschränkt auf, die oben beschriebenen organischen Lösungsmittel. Wässrige Lösungsmittel beinhalten Wasser und gepufferte Lösungen. In einer Ausführungsform ist ein Ethanol-Wasser-Lösungsmittel mit einem Ethanol Wasser-Verhältnis im Bereich von etwa 50:50 bis etwa 90:10 Ethanol:Wasser bevorzugt.

**[0073]** Die Mischung kann einen neutralen, sauren oder alkalischen pH haben. Wahlweise kann ein pH-Puffer zu der Lösung oder dem Co-Lösungsmittel oder der gebildeten Mischung zugegeben werden. Vorzugsweise kann der pH in einem Bereich von etwa 3 bis etwa 10 liegen.

**[0074]** Die Mischung wird sprühgetrocknet. Geeignete Sprühgetrocknungstechniken werden zum Beispiel beschrieben von K. Masters in „Spray Drying Handbook“, John Wiley & Sons, New York, 1984. Allgemein wird während des Sprühgetrocknens Wärme von einem heißen Gas, wie zum Beispiel erwärmer Luft oder Stickstoff, verwendet, um das Lösungsmittel aus Tropfen zu verdampfen, die durch Atomisierung einer kontinuierlichen flüssigen Zufuhr gebildet werden.

**[0075]** In einer bevorzugten Ausführungsform wird ein Rotationsatomisator verwendet. Ein Beispiel für geeignete Sprühgetrockner unter Verwendung von Rotationsatomisierung beinhaltet den Mobile Minor Sprühgetrockner,

hergestellt von Niro, Dänemark. Die heißen Gase können zum Beispiel Luft, Stickstoff oder Argon sein.

**[0076]** Vorzugsweise werden die erfindungsgemäßen Teilchen durch Sprühtrocknung unter Verwendung einer Einlasstemperatur zwischen etwa 100°C und etwa 400°C und einer Auslasstemperatur zwischen etwa 50°C und etwa 130°C erhalten.

**[0077]** Ohne an irgendeine bestimmte Theorie gebunden zu sein wird angenommen, dass aufgrund ihrer Hydrophobizität und geringen Wasserlöslichkeit hydrophobe Aminosäuren die Bildung einer Schale während des Trocknungsprozesses vereinfachen, wenn ein Ethanol:Wasser-Co-Lösungsmittel eingesetzt wird. Es wird ebenfalls angenommen, dass die Aminosäuren das Phasenverhalten der Phospholipide derart verändern, dass die Bildung einer Schale während des Trocknungsprozesses vereinfacht wird.

**[0078]** Die erfindungsgemäßen Teilchen können für die Zufuhr in das Atmungssystem verwendet werden. Sie können dazu verwendet werden, kontrollierte systemische oder lokale Zufuhr von therapeutischen oder diagnostischen Mitteln in den Atemtrakt durch Aerosolisierung zur Verfügung zu stellen. Verabreichung der Teilchen in die Lunge durch Aerosolisierung erlaubt Zufuhr von therapeutischen Aerosolen mit relativ großem Durchmesser, zum Beispiel mehr als etwa 5 µm mittlerem Durchmesser, in die tiefen Lunge. Die Teilchen können mit einer rauen Oberflächentextur hergestellt werden, um die Teilchenagglomeration zu reduzieren und die Fließfähigkeit des Pulvers zu verbessern. Die sprühgetrockneten Teilchen haben verbesserte Aerosolisierungseigenschaften. Das sprühgetrocknete Teilchen kann mit Merkmalen hergestellt werden, welche die Aerosolisierung durch Trockenpulverinhalationsvorrichtungen verbessern und zu verringrigerter Ablagerung in Mund, Hals und Inhalationsvorrichtung führen.

**[0079]** Die Teilchen können allein oder in jedem geeigneten pharmazeutisch akzeptablen Träger, wie zum Beispiel einer Flüssigkeit, zum Beispiel Salzlösung, oder einem Pulver zur Verabreichung in das Atmungssystem verabreicht werden. Sie können zusammen mit größeren Trägerteilchen verabreicht werden, die kein therapeutisches Mittel enthalten, wobei die Letzteren einen massenmittleren Durchmesser zum Beispiel im Bereich zwischen etwa 50 µm und etwa 100 µm haben.

**[0080]** Aerosoldosierung, Formulierungen und Verabreichungssysteme können ausgewählt werden für eine bestimmte therapeutische Anwendung, so wie zum Beispiel in Gonda, I., „Aerosols for delivery of therapeutic and diagnostic agents to the respiratory tract“ in Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 6: 273–313, 1990 und in Moren, „Aerosol dosage forms and formulations“ in Aerosols in Medicine. Principles, Diagnosis and Therapy, Moren, et al., Hrsg, Elsevier, Amsterdam, 1985, beschrieben.

**[0081]** Die Verwendung von bioabbaubaren Polymeren erlaubt die kontrollierte Freisetzung in den Lungen und lokale Langzeitwirkung oder systemische Bioverfügbarkeit. Denaturierung von makromolekularen Wirkstoffen kann während der Aerosolisierung minimiert werden, da Makromoleküle innerhalb einer polymeren Schale enthalten sein und geschützt werden können. Coumhüllung von Peptiden mit Peptidaseinhibitoren können enzymatischen Peptidabbau minimieren. Atmungszufuhr kann vorteilhafterweise die Notwendigkeit für eine Injektion reduzieren oder eliminieren. Zum Beispiel kann die Notwendigkeit für tägliche Insulininjektionen vermieden werden.

**[0082]** Die Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Wirkstoffzufuhr in das Atmungssystem. Das Verfahren beinhaltet die Verabreichung einer wirksamen Menge von Teilchen aus einem therapeutischen, prophylaktischen oder diagnostischen Mittel und einer hydrophoben Aminosäure in den Atemtrakt eines Patienten, der die Behandlung, Prophylaxe oder Diagnose benötigt. In einer bevorzugten Ausführungsform beinhalten die Teilchen ein Phospholipid. So wie hier verwendet, bedeutet die Bezeichnung „wirksame Menge“ die Menge, die notwendig ist, um den gewünschten Effekt oder die Wirksamkeit zu erreichen.

**[0083]** Von porösen oder aerodynamisch leichten Teilchen mit einer geometrischen Form (oder mittlerem Durchmesser) in dem Bereich von etwa 5 bis etwa 30 µm und einer Schüttichte von weniger als etwa 0,4 g/cm<sup>3</sup>, so dass sie einen aerodynamischen Durchmesser von etwa 1 bis etwa 3 µm besitzen, wurde gezeigt, dass sie ideale Eigenschaften für die Zufuhr in die tiefen Lunge zeigen. Größere aerodynamische Durchmesser im Bereich von zum Beispiel etwa 3 bis etwa 5 µm jedoch sind für die Zufuhr in die zentralen und oberen Atemwege bevorzugt. Gemäß einer erfindungsgemäßen Ausführungsform haben die Teilchen eine Schüttichte von weniger als etwa 0,4 g/cm<sup>3</sup> und einen mittleren Durchmesser von zwischen etwa 5 µm und etwa 30 µm. Gemäß einer anderen erfindungsgemäßen Ausführungsform haben die Teilchen eine Massendichte von weniger als etwa 0,4 g/cm<sup>3</sup> und einen mittleren Durchmesser von zwischen etwa 5 µm und etwa 30 µm. In einer erfindungsgemäßen Ausführungsform haben die Teilchen einen aerodynamischen Durchmesser zwischen etwa 1 µm

und etwa 5 µm. In einer anderen erfindungsgemäßen Ausführungsform haben die Teilchen einen aerodynamischen Durchmesser zwischen etwa 1 µm und etwa 3 µm Mikron. In noch einer anderen erfindungsgemäßen Ausführungsform haben die Teilchen einen aerodynamischen Durchmesser zwischen etwa 3 µm und etwa 5 µm.

**[0084]** Teilchen, die ein Medikament enthalten, zum Beispiel einen oder mehrere der oben angegebenen Wirkstoffe, werden in den Atmungstrakt eines Patienten, der eine Behandlung, Prophylaxe oder Diagnose benötigt, verabreicht. Die Verabreichung von Teilchen in das Atmungssystem kann durch Mittel wie im Stand der Technik bekannt erfolgen. Zum Beispiel werden Teilchen aus einer Inhalationsvorrichtung zugeführt. In einer bevorzugten Ausführungsform werden Teilchen über einen Trockenpulverinhalator (DPI) verabreicht. Inhalatoren mit abgemessener Dosierung (MDI), Vernebler oder Einträufelungstechniken können ebenfalls eingesetzt werden.

**[0085]** Solche Vorrichtungen sind im Stand der Technik bekannt. Zum Beispiel ist ein DPI in US-Patent Nr. 4,069,819, erteilt am 05. August 1976 und in US-Patent Nr. 4,995,385, erteilt am 26. Februar 1991, beide an Valentini, et al., beschrieben. Beispiele für andere geeignete Inhalatoren sind in US-Patent Nr. 5,997,848, erteilt am 07. Dezember 1999 an Patton, et al., beschrieben. Verschiedene andere geeignete Vorrichtungen und Verfahren zur Inhalation, die verwendet werden, um Teilchen in einen Respirationstrakt eines Patienten zu verabreichen, sind im Stand der Technik bekannt. Beispiele beinhalten, sind aber nicht eingeschränkt auf, den Spinhaler® (Fisons, Loughborough, U. K), Rotahaler® (Glaxo-Wellcome, Research Triangle Technology Park, North Carolina), FlowCaps® (Hovione, Loures, Portugal), Inhalator® (Boehringer Ingelheim, Deutschland) und der Aerolizer® (Novartis, Schweiz), der Diskhaler (Glaxo-Wellcome, RTP, NC) und andere, so wie sie dem Fachmann bekannt sind. Vorzugsweise werden die Teilchen als trockenes Pulver über einen Trockenpulverinhalator verabreicht.

**[0086]** In einer erfindungsgemäßen Ausführungsform erfolgt die Zufuhr von Teilchen in das Lungensystem in einem einzelnen, durch Atmung ausgelösten Schritt, so wie in US-Patentanmeldung, High Efficient Delivery of a Large Therapeutic Mass Aerosol, Anmeldungsnummer 09/591,307, angemeldet am 09. Juni 2000, Anwalts-Docket-No. 2685.2001-000, beschrieben. In einer anderen erfindungsgemäßen Ausführungsform werden zumindest 50% der Masse der in dem Inhalatoriauffangteil gelagerten Teilchen in das Atmungssystem von Jemandem in einem einzigen, atmungsaktivierten Schritt zugeführt. In einer weiteren Ausführungsform werden zumindest 5 Milligramm und vorzugsweise zumindest 10 Milligramm eines Medikaments zugeführt, indem in einem einzelnen Atemzug Teilchen, die in dem Auffanggefäß eingeschlossen sind, in den Atmungstrakt von Jemandem verabreicht werden. Mengen in der Höhe von 15, 20, 25, 30, 35, 40 und 50 Milligramm können zugeführt werden.

**[0087]** Die vorliegende Erfindung soll unter Bezugnahme auf die folgenden Beispiele weiter verstanden werden.

#### VERANSCHAULICHUNGEN

**[0088]** Einige der Verfahren und Materialien, die in den folgenden Beispielen eingesetzt werden, sind in US-Anmeldung Nr. 09/211,940, angemeldet am 15. Dezember 1998, in US-Anmeldung Nr. 08/739,308, angemeldet am 29. Oktober 1996, nun US-Patent Nr. 5,874,064, in US-Anmeldung Nr. 08/655,570, angemeldet am 24. Mai 1996, in US-Anmeldung Nr. 09/194,068, angemeldet am 23. Mai 1997, in PCT/US97/08895, Anmeldung angemeldet am 23. Mai 1997, in US-Anmeldung 08/971,791, angemeldet am 17. November 1997, in US-Anmeldung Nr. 08/784,421, angemeldet am 16. Januar 1997, nun US-Patent Nr. 5,855,913 und in US-Anmeldung Nr. 09/337,245, angemeldet am 22. Juni 1999, beschrieben.

#### Materialien

**[0089]** Leucin wird erhalten von Spectrum Chemical Company. DPPC wird erhalten von Avanti Polar Lipids (Alabaster, AL).

#### Sprühtrocknung

**[0090]** Ein Mobile Minor Sprühtrockner von Niro wird verwendet. Das eingesetzte Gas ist entfeuchtete Luft. Die Gastemperatur rangiert von etwa 80 bis etwa 150°C. Die Atomisiergeschwindigkeit rangiert von etwa 15.000 bis etwa 50.000 UPM. Die Gasgeschwindigkeit ist 70 bis 92 kg/Stunde, und die Flüssigkeitszufuhrgeschwindigkeit rangiert von etwa 50 bis etwa 100 ml/Minute.

## Geometrische Größenverteilungsanalyse

**[0091]** Größenverteilungen werden bestimmt unter Verwendung eines Coulter Multisizer II. Ungefähr 5 bis 10 mg Pulver werden zu 50 ml Isoton-II-Lösung zugegeben, bis die Coinzidenz der Teilchen zwischen 5 und 8% liegt. Mehr als 500.000 Teilchen werden für jede Charge von Kugeln gezählt.

## Aerodynamische Größenverteilungsanalyse

**[0092]** Aerodynamische Größenverteilung wird bestimmt unter Verwendung eines Aerosizer/Aerodispenser (Amherst Process Instruments, Amherst, Massachusetts). Etwa 2 mg Pulver werden in den Aerodisperser eingebracht, und die aerodynamische Größe wird durch Flugzeitmessungen bestimmt.

## Beispiel 1

**[0093]** Eine Mischung aus 40 Gew.-% einer Aminosäure und 60 Gew.-% DPPC wird gebildet in einem 70/30 Vol/Vol Ethanol-Wasser-Co-Lösungsmittel und sprühgetrocknet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 gezeigt.

**[0094]** Tabelle 1 zeigt mittlere geometrische aerodynamische Durchmesser für Teilchen einschließlich verschiedener Aminosäuren, ihrer Hydrophobie und erwarteten Schüttdichte. Die Schüttdichte wird bewertet unter Verwendung der oben diskutierten Gleichung.

Tabelle 1

Aminosäure	Hydrophobie	MMGD	MMAD	Erwartete Schüttdichte
Leucin	0,943	7,9	3,0	0,11
Isoleucin	0,943	8,1	2,7	0,14
Phenylalanin	0,501	7,9	3,8	0,23
Glutamin*	0,251	6,5	4,4	0,45
Glutamat*	0,043	5,1	4,1	0,64

\* nicht gemäß Erfindung

## Beispiel 2

**[0095]** Mischungen mit 60 Gew.-% DPPC mit variierenden Verhältnissen von Leucin und Lactose werden gebildet in einem 70/30 Vol/Vol Ethanol-Wasser-Co-Lösungsmittel und sprühgetrocknet. Die Mischungen enthalten: (A) 60:40 DPPC:Leucin, (B) 60:20:20 DPPC:Leucin:Lactose und (C) 60:40 DPPC:Lactose. Die Sprühgetrocknungsbetriebsbedingungen werden für jeden Durchgang konstant gehalten (dies beinhaltet eine Einlasstemperatur von 100°C, eine Atomisatordrehgeschwindigkeit von 20.000 UPM, eine Flüssigkeitszufuhrgeschwindigkeit von 65 ml/min und einen Taupunkt im Bereich von -15 bis -20°C). Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 gezeigt. In der Summe führt das Ersetzen von Leucin mit ansteigenden Mengen von Lactose zu einer Reduktion in Ausbeute und geometrischer Teilchengröße und einer Erhöhung von Teilchen-MMAD und -Dichte. Vergrößerung der Mengen an Lactose führt scheinbar auch zu einer Erhöhung der Tendenz, dass die Teilchen agglomerieren.

Tabelle 2

Formulierungen	Ausbeute (%)	MMGD ( $\mu\text{m}$ )	MMAD ( $\mu\text{m}$ )	Erwartete Schüttdichte $\text{g}/\text{cm}^3$
A	27	8,04	2,97	0,14
B	26	6,54	3,67	0,31
C	1	4,70	3,85	0,67

Beispiel 3

**[0096]** Teilchen enthaltend Albuterolsulfat werden hergestellt in der folgenden Art und Weise. Eine Mischung aus 76% DSPC, 20% Leucin und 4% Albuterolsulfat wird in einem 70/30 (v/v) Ethanol/Wasser-Co-Lösungsmittel gebildet und sprühgetrocknet. Der massenmittlere geometrische Durchmesser der erhaltenen Teilchen ist 8,2  $\mu\text{m}$ , und der massenmittlere aerodynamische Durchmesser ist 2,8  $\mu\text{m}$ .

Beispiel 4

**[0097]** Teilchen, welche 4% Albuterolsulfat, 60% DPPC und 36% Leucin, Alanin oder Glycin enthalten, werden wie oben beschrieben gebildet. Ein Vergleich der Charakteristika von jedem Satz von Teilchen ist in Tabelle 3 gezeigt. Für jede Formulierung zeigt die Tabelle die eingesetzte Aminosäure, den massenmittleren aerodynamischen Durchmesser (MMAD), den volumetrischen mittleren geometrischen Durchmesser (VMGD) und die Dichte, berechnet unter Verwendung der Gleichung  $d_{\text{aer}} = d_g \cdot \sqrt{\rho}$ . Die Daten zeigen, dass alle drei Aminosäuren für die Bildung von Teilchen verwendbar sind, die für Zufuhr in die Lungen geeignet sind. Leucin- und Alaninformulierungen scheinen am besten geeignet zu sein für die Zufuhr, die in die tiefe Lunge bevorzugt ist, während Glycinformulierungen anscheinend besser geeignet sind für eine Zufuhr, die vorzugsweise in die zentralen oder oberen Atemwege erfolgt.

Tabelle 3

Formulierungen	Aminosäure (36% w/w)	MMAD ( $\mu\text{m}$ )	VMGD ( $\mu\text{m}$ )	berechnete Dichte $\text{g}/\text{cm}^3$
A	Leucin	2,38	10,28	0,054
B	Alanin	3,17	11,48	0,076
C	Glycin	5,35	13,09	0,167

### Patentansprüche

1. Partikel, aufweisend ein therapeutisches, prophylaktisches oder diagnostisches Agens oder eine Kombination davon und eine Aminosäure, die mindestens so hydrophob ist wie Glycin, oder ein Salz davon, wobei die Partikel eine Schüttdichte von weniger als 0,4  $\text{g}/\text{cm}^3$  und einen mittleren geometrischen Durchmesser zwischen 5 und 30  $\mu\text{m}$  aufweisen.

2. Partikel nach Anspruch 1, wobei

- (a) die Partikel einen aerodynamischen Durchmesser zwischen 1 und 5  $\mu\text{m}$  oder
- (b) die Partikel einen aerodynamischen Durchmesser zwischen 1 und 3  $\mu\text{m}$  oder
- (c) die Partikel einen aerodynamischen Durchmesser zwischen 3 und 5  $\mu\text{m}$  aufweisen.

3. Partikel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Aminosäure aus Leucin, Isoleucin, Alanin, Valin, Phenylalanin und Kombinationen hiervon ausgewählt ist.

4. Partikel nach Anspruch 1, worin die Aminosäure in den Partikeln in einer Menge von mindestens 10 Gew.-% vorliegt.

5. Partikel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das therapeutische, prophylaktische oder diagnostische Agens in den Partikeln in einer Menge vorliegt, die von 1 bis 90 Gew.-% reicht.

6. Partikel nach Anspruch 1, worin

- (a) die Partikel weiterhin ein oberflächenaktives Mittel oder
- (b) die Partikel weiterhin ein Phospholipid aufweisen, und beispielsweise
  - (i) das Phospholipid gegenüber der Lunge endogen ist oder
  - (ii) das Phospholipid aus Phosphatidylcholinen, Phosphatidylethanolaminen, Phosphatidylglycerolen, Phosphatidylserinen, Phosphatidylinositolen und Kombinationen hiervon ausgewählt ist.

7. Verfahren zur Herstellung von Partikeln nach jedem vorgehenden Anspruch, bei dem man

- (a) ein Gemisch einschließlich eines therapeutischen, prophylaktischen oder diagnostischen Agens oder jeder Kombination davon und eine Aminosäure, die mindestens so hydrophob ist wie Glycin, oder eines Salzes davon bildet und
- (b) dieses Gemisch sprühtrocknet, um Partikel mit einer Schüttdichte von weniger als 0,4 g/cm<sup>3</sup> und von einem mittleren geometrischen Durchmesser zwischen 5 und 30 µm herzustellen.

8. Verfahren nach Anspruch 7, bei dem

- (a) das Gemisch ein organisches Lösungsmittel aufweist oder
- (b) das Gemisch ein Co-Lösungsmittel einschließlich eines organischen Lösungsmittels und eines wässrigen Lösungsmittels aufweist.

9. Verwendung der Partikel nach jedem der vorhergehenden Ansprüche 1 bis 6 oder der Partikel, die nach Anspruch 7 oder 8 hergestellt worden sind, zur Herstellung eines Medikaments zur Bereitstellung eines Arzneistoffs für das Lungensystem durch Verabreichung an dem Atemweg eines Patienten, der eine Behandlung, Prophylaxe oder Diagnose benötigt.

10. Verwendung nach Anspruch 9, bei dem die Bereitstellung an das Beatmungssystem

- (a) die Bereitstellung an die tiefe Lunge oder
- (b) die Bereitstellung an die zentralen Luftwege oder
- (c) die Bereitstellung an die oberen Luftwege umfasst.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen