



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 699 17 658 T2** 2005.06.09

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 115 380 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **699 17 658.1**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/GB99/03172**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **99 949 133.5**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 00/16745**

(86) PCT-Anmeldetag: **22.09.1999**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **30.03.2000**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **18.07.2001**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **26.05.2004**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **09.06.2005**

(51) Int Cl.⁷: **A61K 9/12**

A61K 9/14, A61K 31/7036, A61K 38/12

(30) Unionspriorität:
9820746 23.09.1998 GB

(73) Patentinhaber:
Pharmax Ltd., Bexley, Kent, GB

(74) Vertreter:
Hansmann & Vogeser, 81369 München

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

(72) Erfinder:
**FLYNN, Anthony, Richard, Wilmington, GB;
GOLDMAN, Harris, Martin, London N20 0HT, GB;
LOVELY, Richard, James, London SW5 9SG, GB**

(54) Bezeichnung: **MICRONISIERTE PHARMAZEUTISCHE ZUSAMMENSETZUNGEN**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Anmeldung betrifft Verbesserungen bei oder in Bezug auf pharmazeutische Zusammensetzungen umfassend micronisiertes Colistinnatriumsulfomethat.

HINTERGRUND UND STAND DER TECHNIK

[0002] Colistin ist ein antibakterielles, kationisches, cyclisches, zur Polymyxin-Gruppe gehörendes Polypeptid. Es wird als Sekundärmetabolit von *Bacillus polymyxa* var. *colistinus* gebildet. Die Behandlung der Colistin-Base mit Formaldehyd und Natriumbisulfid führt zur Herstellung des Colistinsulfomethat-Natriums. Dies ist in dem Japanischen Patent 4898/1957 beschrieben worden. Das Produkt ist ein kristallines Pulver, das in Wasser löslich ist.

[0003] Colistinsulfomethat-Natrium ist eine Kombination aus dem negativ geladenen, molekularen Ion Colistinsulfomethat mit einem positiven Natriumion. Es ist sorgfältig zu unterscheiden von Colistinsulfat. Beide sind in European Pharmacopoeia beschrieben.

[0004] Colistin ist von besonderem Nutzen bei der Behandlung von schweren, durch bakterielle Pathogene wie *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* und *Klebsiella* sp. verursachten Infektionen. Eine wichtige Eigenschaft von Colistin ist, dass gegenüber diesem Arzneimittel empfindliche bakterielle Pathogene nicht so leicht Resistenz erlangen. Colistin ist ein Arzneimittel, das in zahlreichen verschiedenen Zubereitungen hergestellt werden kann, z. B. topisch, zur Blasenspülung, oral wie in Tablettenform oder zur intravenösen oder intramuskulären Injektion.

[0005] Colistinsulfat kann aus Colistin hergestellt werden. Es wird häufig zur Behandlung von gram-negativen Infektionen des Körpers wie zum Beispiel Darminfektionen durch verschiedene Mikroorganismen verwendet, üblicherweise in Verbindung mit anderen Antibiotika zur Suppression der Darmflora. Wie oben angemerkt sollte Colistinsulfat von Colistinsulfomethat-Natrium unterschieden werden.

[0006] Colistinsulfomethat-Natrium kann auch hergestellt werden. Es liegt als weißes bis gelbliches hygroskopisches Pulver vor. Es wird in einer Teilchengröße von 100–200 µm mittleren Durchmessers kommerziell hergestellt. Das Pulver ist hochgradig wasserlöslich und wird als solches zur parenteralen Verabreichung verwendet. In Pulverform muss Colistinsulfomethat-Natrium in luftdichten Behältern, vorzugsweise lichtgeschützt gelagert werden. Colistinsulfomethat-Natrium wird bei der Behandlung von Patienten eingesetzt, die an Mukoviszidose leiden, einer genetischen Erkrankung, die viele Körpersysteme betrifft und sich in jungen Jahren entwickelt. Verschiedene Drüsen des Körpers funktionieren nicht richtig. Die Erkrankung ist gekennzeichnet durch eine Fehlfunktion der Drüsen in der Auskleidung der Bronchialäste. Anstatt einen normalen dünnflüssigen Schleim zu produzieren, produzieren die Bronchialdrüsen einen dickflüssigen, klebrigen Schleim, der in den Bronchien stockt. Mikroben können sich hier leicht vermehren und schwere Atemwegsinfekte verursachen, was letztendlich zum Atemstillstand führt. Es ist bekannt, dass Colistinsulfomethat-Natrium bei der Behandlung von durch diese Mikroben, z. B. *Pseudomonas aeruginosa*, verursachten Infektionen wirksam ist. Die übliche Verabreichungsform ist als Lösung zur Inhalation nach Vernebelung bzw. Zerstäubung. Die vernebelte Lösung wird hergestellt, indem man ein Gefäß nimmt, in dem sich eine bekannte Dosis Colistinsulfomethat-Natrium-Pulver befindet, Wasser in das Gefäß injiziert und dann die Lösung über einen Vernebler in die Lunge inhaliert. Colistinsulfomethat-Natrium wird in den Blutkreislauf schlecht aufgenommen. Dies ist bevorzugt, da die Bakterien so in dem die Lunge während der Erkrankung auskleidenden Schleim angegriffen werden können.

[0007] Obwohl die Jet-Vernebelungs-Therapie sich als erfolgreich erwiesen hat, hat die Vernebelungstechnik mehrere Nachteile. Die Jet-Vernebelung verwendet komprimierte Gase (üblicherweise Luft), um eine Arzneimittellösung in einem Spray umzuwandeln. Die komprimierte Luft strömt durch eine enge Lufttrichteröffnung und es wird ein negativer Druck erzeugt. Flüssigkeit wird durch einen Zuleitungsschlauch aus dem Flüssigkeitsreservoir herausgezogen, zu Tröpfchen zerstäubt und auf eine Geschwindigkeit beschleunigt, die für mehr als 99% der Tröpfchen-Masse ausreichend ist, um auf eine Trennplatte aufzutreffen oder auf den Vernebler, wo die Tröpfchen zusammenfließen und in das Flüssigkeitsreservoir zurücklaufen. Nur 1% der Aerosol-Masse verlässt den Vernebler direkt. Die ausströmende Luft wird mit Wasser gesättigt, das von der im Vernebler zurückgehaltenen Flüssigkeit stammt und dies hat bedeutende Folgen. Erstens wird der Vernebler abgekühlt und erreicht eine Gleichgewichtstemperatur von etwa 10°C unter Raumtemperatur, so dass der Patient einen relativ kalten Spray inhaliert. Zweitens bewirkt das Verdampfen des Wassers eine Konzentration der gelösten Feststoffe, die mit der Zeit zunimmt.

[0008] Es sind viele verschiedene Vernebler-Modelle erhältlich, die unterschiedliche Strömungsgeschwindigkeiten für das komprimierte Gas verwenden. Der jeweilige Ausstoß aus diesen Verneblern ist bei allen verschieden und demzufolge ist es für den Patienten schwierig sicherzustellen, dass eine konstante Dosis verabreicht wird. Die Vernebler selbst sind wegen des erforderlichen Kompressors sperrig. Obwohl sie als transportabel beschrieben werden, ist das Vernebler/Kompressor-System dies nicht wirklich. Die Patienten müssen, damit die Behandlung vollständig ist und um sicherzustellen, dass die korrekte Dosis verabreicht wird, während sie sich der Behandlung unterziehen für etwas 20 min mit dem Mundstück des Verneblers in Verbindung bleiben. Zum Betreiben des Verneblers wird auch ein Elektroanschluss benötigt.

[0009] Aus den obigen Ausführungen ist ersichtlich, dass obwohl Colistinsulfomethat-Natrium ein wertvolles Arzneimittel zur Behandlung von bei Mukoviszidose auftretenden und anderen bakteriellen Infektionen ist, es eine Anzahl von Nachteilen gibt, was bedeutet, dass es nicht weitgehend zur Behandlung, besonders bei Kleinkindern, akzeptiert wird. Es ist festgestellt worden, dass viele der Probleme aus dem oben beschriebenen bevorzugten Bereitstellungsverfahren, nämlich als vernebelte Flüssigkeit, entstehen.

[0010] WO 95/00128 (Astra) beschreibt die Zuführung von trockenen pulverförmigen Polypeptiden zu den Lungen. Eine Verstärkerverbindung wird verwendet, um die Absorption in den systemischen Kreislauf zu fördern. Im Gegensatz dazu wird Colistinsulfomethat-Natrium ausgesprochen lokal in den Lungen verwendet, eine Absorption in den Blutkreislauf ist kein Therapieziel.

[0011] US-A-5 767 068 (Pathogenesis) beschreibt die Trennung und Anwendung der Einzelkomponenten von Colistinsulfat. Colistinsulfat wird in Einzelkomponenten in Form der freien Base aufgetrennt. Derartige Komponenten sind von Ebverdam, Larsen und Lund (Journal of Chromatography, 228 (1981) 653–661) beschrieben worden.

[0012] Die WO-A-98/20836 ist als internationale Veröffentlichung zu erwähnen, die das Äquivalent zu US-A-5 767 068 ist.

[0013] Das J. of Clinical Pharmacology and the J. of New drugs, 1970 (10), 274–281, beschreibt Colistinmethat-Natrium-Aerosole zur Verwendung bei der Behandlung von gram-negativen Atemwegsinfektionen. Das Aerosol wird durch Auflösen des Colistinmethat-Natrium in sterilem Wasser hergestellt. Wenn es über einen geeigneten Vernebler verabreicht wird, besteht das Aerosol aus Teilchen mit einer Größe von 1–7 µm.

[0014] Archives of Diseases In Childhood, 68, 1993, 788–792, beschreibt die Behandlung von Mukoviszidose unter Verwendung von Aerosolen. Die Publikation bezieht sich auf die Zuführung von micronisiertem Gentamycin-Pulver unter Verwendung eines Inhalators mit der Bezeichnung Rotahalers®. Es zeigte sich, dass das Pulver Husten verursachte. Die Veröffentlichung kommt zu dem Schluss, dass die durch Vernebler bereitgestellte Aerosolform von Arzneimitteln zur Behandlung der Mukoviszidose geeigneter ist.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0015] Es ist nun entdeckt worden, dass micronisiertes Colistinsulfomethat-Natrium in Pulverform den Atemwegen eines Patienten unter Verwendung einer Pulverdosisinhalationsvorrichtung verabreicht werden kann. Das micronisierte Colistin kann allein oder mit einem Träger, wie Lactose verwendet werden.

[0016] Die Erfindung stellt micronisierte Teilchen des Colistinsulfomethat-Natrium gemäß Anspruch 1 bereit. Erfindungsgemäß wird zuerst die Verwendung von micronisiertem Colistinsulfomethat-Natrium in einem Verfahren zur Behandlung des menschlichen Körpers bereitgestellt, insbesondere zur Behandlung bakterieller Infektionen des pulmonaren Systems durch Pulverinhalation, am meisten bevorzugt zur Behandlung sekundärer Infektionen bei an Mukoviszidose leidenden Patienten.

[0017] Gemäß einer weiteren erfindungsgemäßen Ausführungsform wird eine micronisiertes Colistinsulfomethat-Natrium und einen pulverförmigen Träger enthaltende pharmazeutische Zusammensetzung in Pulverform in Abwesenheit freier Flüssigkeit bereitgestellt.

[0018] Gemäß noch einer weiteren erfindungsgemäßen Ausführungsform wird eine zur Verwendung mit einem trockenen Pulverinhalator geeignete Darreichungsform, umfassend micronisiertes Colistinsulfomethat-Natrium, ggf. zusammen mit einem pulverförmigen Träger, und einen Behälter bereitgestellt. Der Behälter ist vorzugsweise eine Kapsel.

[0019] Micronisiertes Colistinsulfomethat-Natrium kann als ein Pulver definiert werden, worin mindestens 90 Vol.-% des Pulvers Teilchen umfasst, die einen Durchmesser von weniger als 10 µm haben. Am meisten bevorzugt ist, dass mindestens 50% der Teilchen einen Durchmesser von weniger als 8 µm haben. Ganz besonders bevorzugt ist, dass mindestens 25% der Teilchen einen Durchmesser von weniger als 6 µm haben.

[0020] [Fig. 1](#) zeigt eine Teilchenanalyse von micronisiertem Colistinsulfomethat-Natrium.

[0021] Arzneimittel zur Verabreichung durch Inhalation sollten eine kontrollierte Teilchengröße haben, um ein maximales Eindringen in die Lunge zu erzielen, wobei eine geeignete Teilchengröße im Bereich von 0,01 bis 10, gewöhnlich 1 bis 8 µm liegt. Die Teilchengrößen können durch eine Anzahl von Verfahren gemessen werden, z. B. durch Laserdiffraktion oder mikroskopische Analyse.

[0022] Micronisiertes Colistinsulfomethat-Natrium kann durch Mahlen in einer Luftstrahl- oder Kugelmühle, durch Sprühtrocknen oder Ausfällen hergestellt werden. Das Colistinsulfomethat-Natrium kann in Verbindung mit einem Träger verabreicht werden. Der Träger kann irgendein gegenüber Colistinsulfomethat-Natrium chemisch inertes, nicht toxisches und zur Inhalation oder zur Verabreichung annehmbares Material sein. Beispiele für verwendbare Träger beinhalten anorganische Salze, z. B. Natriumchlorid oder Calciumcarbonat, organische Salze z. B. Natriumtartrat oder Calciumlactat, organische Verbindungen, z. B. Harnstoff, Monosaccharide, z. B. Lactose, Arabinose oder Dextrose, Disaccharide, z. B. Maltose oder Saccharose, Polysaccharide, z. B. Stärken oder Dextrane. Ein besonders bevorzugter Träger ist Lactose, z. B. kristalline Lactose.

[0023] Die vorliegende Erfindung stellt auch ein Verfahren zur Herstellung einer erfindungsgemäßen Verbindung bereit, das das Vermischen des micronisierten Colistinsulfomethat-Natrium und eines Trägers umfasst. Das Colistinsulfomethat-Natrium und der pulverförmige Träger können in einem dem Fachmann bekannten Trommel-, Band- oder Y-Trichter-Mixer gemischt werden.

[0024] Der pulverförmige Träger muss nicht dieselbe Beschaffenheit bezüglich der Teilchengrößen wie das Colistinsulfomethat-Natrium haben. Tatsächlich kann der Träger im allgemeinen zur Vereinfachung der Freisetzung aus der Inhalationsvorrichtung von höherer Teilchengröße sein als das Colistinsulfomethat-Natrium, ohne dabei in den feinen Atemwegsverästelungen der Lunge abgelagert zu werden. Der Einschluss eines pulverförmigen Trägers kann die Dosierung des Arzneimittels und des pulverförmigen Trägers in Kapseln erleichtern. Vorzugsweise haben mindestens 50 Vol.-%, insbesondere erwünscht mehr als 70 Vol.-%, eine wirksame Teilchengröße im Bereich von 30 bis 150, insbesondere von 30 bis 80 µm. Die Mischung des Arzneimittels und des pulverförmigen Trägers kann bis zu 75 Gew.-% des Trägers enthalten. Allgemein wird das Verhältnis von Colistinsulfomethat-Natrium, bezogen auf das Gewicht, im Bereich von 5 : 1 bis 1 : 2, vorzugsweise 4 : 1 bis 1 : 1 liegen.

[0025] Colistinsulfomethat-Natrium ist ein negativ geladenes molekulares Ion mit positiv geladenen Natrium-Gegenionen. [Fig. 2](#) zeigt die Struktur. Es gibt fünf Sulfomethat-Gruppen vorhanden ($\text{CH}_2\text{-OSO}_2^-$). Im Gegensatz dazu entsteht durch die Pathogenese eine in [Fig. 3](#) gezeigte neutrale Base. Die US-A-5 767 068 bezieht sich auf variable Gruppen R_1 und R_2 , wobei R_1 als 6-Methyloctanoyl oder 6-Methylheptanoyl und R_2 als sec-Butyl, Isobutyl oder Isopropyl bestimmt worden sind.

[0026] Überraschenderweise ist nun gefunden worden, dass das negativ geladene Colistinsulfomethat-Ion (vorzugsweise in Form seines Natrium-Ions) den Lungen zugeführt werden kann. Da eine Absorption in den Blutkreislauf nicht erwünscht ist, ist das negativ geladene Ion gegenüber der Colistin-Base bevorzugt.

[0027] Es wurde gefunden, dass Colistinsulfomethat-Natrium eine Mischung aus mindestens zehn Komponenten ist. Mit Mischungen antibakterieller Konservierungstoffe durchgeführte Tests zeigen, dass die in Colistinsulfomethat-Natrium gefundene Mischung von Verbindungen synergistische Aktivität gegen gram-negative mikrobielle Organismen zeigt.

[0028] Überraschenderweise wurde gefunden, dass die Wasserabsorption eines micronisierten Pulvers vergleichsweise niedrig ist, z. B. 5–7% Gew.-% unter normalen atmosphärischen Bedingungen. Es ist außerdem gefunden worden, dass das micronisierte Pulver nicht aneinander klebt. In Pulvern mit höheren Teilchengrößen können die Teilchen aufgrund statischer Kräfte aneinander kleben. Dieses Verkleben tritt bei Colistin und Colistinsulfat auf. Jedoch tritt dies bei dem erfindungsgemäßen Colistinsulfomethat-Natrium nicht auf. Dies ist ein weiterer überraschender Vorteil der vorliegenden Erfindung.

[0029] Zusätzlich zu dem micronisierten Colistinsulfomethat-Natrium und ggf. dem Träger kann die Zusammensetzung weitere Inhaltsstoffe enthalten wie zum Beispiel Farb- oder Geschmacksstoffe wie Saccharin, die in der Inhalationszusammensetzung vorliegen können. Antistatische Mittel können ebenfalls zugesetzt werden, wie z. B. in GB-A-2269992 (Rhône-Poulenc Rorer Ltd) beschrieben. Es ist bevorzugt, ein Minimum dieser weiteren Inhaltsstoffe zu verwenden.

[0030] Die Pulverformulierung kann weitere Arzneimittel-Inhaltsstoffe wie zum Beispiel Bronchodilatoren, z. B. Salbutamol enthalten. Solche weiteren pharmazeutischen Inhaltsstoffe haben eine zu der von Colistin ähnliche wirksame Teilchengröße. Das bronchodilatorische Arzneimittel wird in äußerst geringen Mengen (μg) zugeführt. Eine Kapsel kann zum Beispiel von 50 bis 150, z. B. 125, mg Colistinsulfomethat-Natrium, und von 1 bis 250, z. B. 200, μg Salbutamol enthalten.

[0031] Das micronisierte Pulver kann den Lungen durch eine spezielle Pulverinhalationsvorrichtung zugeführt werden. Insbesondere bevorzugt ist die Einbringung des pulverförmigen Arzneimittels in eine Hartkapsel oder eine Blisterpackung. Die Kapsel oder der Blister wird innerhalb der Inhalationsvorrichtung aufgerissen oder angestochen, wodurch das Pulver in den Stand versetzt wird, es durch das Mundstück des Inhalators zu inhalieren, wenn Luft angesaugt wird.

[0032] Deshalb wird auch als ein weiteres Merkmal der Erfindung eine Einheitsdosis umfassend eine Colistinsulfomethat-Natrium enthaltende Kapsel, vorzugsweise in der Form der erfindungsgemäßen Zusammensetzung, bereitgestellt. Die Kapsel kann aus Gelatine oder einem Plastikmaterial geformt sein.

[0033] Durch sorgfältige Kontrolle der Bedingungen, unter denen die Kapseln und Blister gefüllt werden, kann der endgültige Feuchtigkeitspegel im dem Produkt unter 15 Gew.-%, vorzugsweise unter 5 Gew.-% gehalten werden. Der Feuchtigkeitspegel liegt vorzugsweise unter 25% relativer Feuchte (RH), insbesondere bevorzugt unter 15% RH. Der niedrige Feuchtigkeitspegel ist wichtig für die Produktstabilität und ermöglicht es dem Produkt unter minimalen statischen Wirkungen abgefüllt zu werden. Auch der Ausstrom aus der Kapsel oder dem Blister ist verbessert.

[0034] Durch sorgfältige Auswahl der Kapsel- und Verpackungskomponenten kann die Stabilität und Dosierung kontrolliert werden. Der Pegel an Gleitmittel wird niedrig gehalten (vorzugsweise unter 0,2% Gew.-%). Kapseln zur oralen Anwendung enthalten üblicherweise 2 bis 3 Gew.-% Gleitmittel. Formgleitmittel könnte mit dem trockenen Pulver in Wechselwirkung treten. Die Unversehrtheit der Kapsel ist wichtig, und demgemäß ist ein abziehbarer Verschluss an der Blisterpackung gegenüber dem herkömmlichen Siegel zum Herausdrücken bevorzugt. Der Blister kann z. B. mit PVC (50 bis 70 μm dick) und PA (20 bis 30 μm dick) beschichtetes Aluminium (40 bis 50 μm dick) sein. Das abziehbare Siegel kann aus mit PE7 (20 bis 25 μm dick) beschichtetem Weichaluminium (18 bis 22 μm dick) gebildet werden.

[0035] Die Menge der in der Kapsel enthaltenen Zusammensetzung hängt natürlich von der gewünschten Dosierung ab. Jedoch enthält die Kapsel angemessenerweise zwischen 10 bis 200 mg, am meisten bevorzugt 30 bis 150 mg Colistinsulfomethat-Natrium. Das Colistinsulfomethat-Natrium kann mit oder ohne Träger zugeführt werden. Es ist klar, dass falls ein Träger verwendet wird, eine größere Menge des Gemisches aus Träger und Arzneimittel erforderlich ist. Es hat sich gezeigt, dass die Kapsel eine größere Dosis des Arzneimittels enthält, als den Lungen tatsächlich zugeführt wird. Die Dosierungen werden üblicherweise in „Einheiten“ ausgedrückt. 80 mg Colistinsulfomethat ist in etwa äquivalent 1 Million Einheiten Colistinsulfomethat. Eine Einheit Colistinsulfomethat ist in 0,00007874 mg der ersten Internationalen Referenzzubereitung (1966) von Colistinsulfomethat enthalten. Kinder mit Mukoviszidose können mit vernebeltem Colistinsulfomethat-Natrium zweimal täglich auf einer Ebene von 500000 Einheiten behandelt werden. Die einatembare Fraktion aus dem herkömmlichen Vernebler (CR 50 System 22) beträgt etwa 9 mg Colistinsulfomethat-Natrium einer 500000 Einheits-Dosis. Dies kann unter Verwendung eines Mehrstufen-Impingers (Gaswaschflasche) und durch Messung der auf den Stufen 3 und 4 gesammelten Mengen untersucht werden.

[0036] Eine bevorzugte Vorrichtung zur Zuführung der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzung ist der von PH & T stammende Turbospin[®]. Diese Vorrichtung verwendet eine Gelatine-Kapsel die mit einer einzelnen Metallnadel am Boden angestochen wird. Wenn der Patient durch das Mundstück inhaliert, wird Luft durch die tangential angeordneten Schlitze um die Kammer herum eingezogen. Dies versetzt die Kapsel in Drehbewegung und schleudert deren Inhalt in den Luftstrom. Ein Klappdeckel auf der Vorrichtung gestattet das Aufbewahren von bis zu drei Vorratskapseln. Eine weitere bevorzugte Ausführung zur Zuführung der pharmazeutischen Zusammensetzung ist der Aerohaler[®] von Boehringer Ingelheim. Die Vorrichtung verwendet Hartkapseln aus Gelatine, die auf der Kapselseite von zwei Metallnadeln angestochen werden. Wenn

der Patient durch das Mundstück einatmet, veranlasst die am Boden der Kammer eintretende Luft die Kapsel zur Drehbewegung und zum Ausschleudern ihres Inhalts in den Luftstrom. Die Einheit enthält sechs Kapseln in einem Karusselleinsatz. Wenn alle sechs Kapseln aufgebraucht sind, ist die Einheit gesperrt und muss neu beladen werden. Es können auch andere dem Fachmann bekannte Vorrichtungen zur Zuführung von Pulver aus Kapseln durch Inhalation verwendet werden.

[0037] Die Kapsel hält das Pulver trocken und somit in einer fließfähigen Form. Die Kapseln sollten vorzugsweise so gestaltet sein, dass sie ihren Inhalt vor Licht schützen, z. B. sollten sie lichtundurchlässig sein oder es können die Kapseln in lichtundurchlässigen Behältern verpackt und/oder gelagert werden, z. B. in gefärbten oder abgedeckten Behältern oder Metallfolie.

[0038] Die Erfindung wird weiterhin durch Bezugnahme auf die folgenden Beispiele beschrieben und durch die folgenden Figuren veranschaulicht.

[0039] [Fig. 1](#) zeigt die Teilchengrößenanalyse des micronisierten Colistinsulfomethat-Natriums.

[0040] [Fig. 2](#) zeigt die Struktur von Colistinsulfomethat mit den begleitenden Natrium-Ionen.

[0041] [Fig. 3](#) zeigt die neutralisierte Colistin-Base wie in US-A-5 767 068 beschrieben.

BEISPIELE

Beispiel 1

[0042] Micronisiertes Colistinsulfomethat-Natrium wurde durch Mahlen von pulverförmigem, von Dumex Pharmaceuticals bezogenen Colistinsulfomethat-Natrium mit einer durchschnittlichen Teilchengröße von etwa 100 µm in einer Luftstrahlmühle unter Verwendung einer Hosokawa Alpin-Mühle hergestellt. Eine Probe des micronisierten Colistinsulfomethat-Natrium wurde in Chloroform gelöst und die Teilchengröße mit einem Laserzähler analysiert. [Fig. 1](#) zeigt den Bereich der Teilchengrößen des micronisierten Colistin.

Beispiel 2

[0043] Pharmazeutische Gelatine-Kapseln (Standardgröße 2) wurden von Shionogi Qualicaps bezogen. Die Kapseln wurden unter Verwendung eines Standard-Dosiergerätes (Zanassi LZ64) unter kontrollierten Temperatur- und Feuchtigkeitsbedingungen gefüllt (17°C/10%–15% RH). Colistinsulfomethat-Natrium wurde entweder als reines micronisiertes Pulver oder zusammen mit einem Lactose-Träger (Lactosemonohydrat, Lactochem, pharmazeutischer Reinheitsgrad von Borculo Whey Products) in die Kapseln gefüllt. Die Füllungen sind in Tabelle 1 gezeigt.

TABELLE 1

Laufnummer	verwendete Mischung	Gesamtfüllgewicht
1	Colistin	125 mg
2	Colistin/Lactose (1:1)	165 mg
3	Colistin/Lactose (2:1)	140 mg
4	Colistin/Lactose (4:1)	130 mg
5	Colistin	125 mg

[0044] Colistinsulfomethat-Natrium fließt gut, wenn es alleine verwendet wird. Die Füllgewichte entsprechen dem Standard. Wird die Mischung von Colistin mit Lactose wie in Lauf 2 verwendet, fließt das gemischte Pulver hinreichend gut durch die Maschine, aber die Komponenten kleben an der Dosiereinrichtung. Das Ankleben ist in den Läufen 3 und 4 verringert. Durch Tests zeigte sich, dass die einatembaren Fraktionen im Bereich von 16 bis 20 mg liegen. Dies ist die auf den Stufen 3 und 4 bei dem Mehrstufen-Flüssig-Impinger gesammelte Menge an Colistinsulfomethat-Natrium und gleicht Teilchen mit einer Größe von weniger als etwa 3 bis 4 µm.

Beispiel 3

[0045] Die in den Läufen 1 bis 4 hergestellten Kapseln wurden während 9 Monaten unter verschiedenen Feuchtigkeitsbedingungen gelagert. Es gab keinen Abbau und keine Verklumpung des Colistinsulfomethat-Natrium. Es traten keine auffälligen Verklumpungen des Colistinsulfomethat-Natrium an den Kapselwänden auf.

Tests

[0046] Klinische Versuche wurden durchgeführt. In einem Versuch wurde die Absorption des pulverisierten Colistinsulfomethat-Natrium in den Atemwegen der Lungen gemessen (spezifische Atemwegsleitfähigkeit). Es zeigte sich, dass 80% der micronisiertes Colistinsulfomethat-Natrium als Trockenpulver inhalierenden Patienten in der Lage waren, 80 mg, d. h. 1 Mega-Einheit des Medikaments in Bewegung zu versetzen. Dies ist eine sehr hohe Aufnahme und mehr als von einem pulverförmigen Arzneimittel zu erwarten gewesen wäre. Das Pulver verursacht keine Irritationen und damit Verengungen der Lungen.

[0047] In einem zweiten Versuch wurde den Patienten als Vormedikation eine Dosis von 200 µm Salbutamol gegeben. Dieses schien die Atemwegsleitfähigkeit zu verbessern.

[0048] In einem alternativen Medikationsplan kann das Salbutamol derselben Kapsel beigemischt sein wie das Colistinsulfomethat-Natrium.

[0049] In einem weiteren Versuch wurde die spezifische Atemwegsleitfähigkeit als Ganzkörper-Plethysmographie für das herkömmliche vernebelte Colistinsulfomethat-Natrium und das trockene Pulver gemessen. Es ergaben sich keine auffälligen Unterschiede.

Patentansprüche

1. Micronisierte Teilchen von Colistinsulfomethat-Natrium in Abwesenheit freier Flüssigkeit, wobei mindestens 90 Vol.-% der micronisierten Teilchen einen Durchmesser von weniger als 10 µm aufweisen, zur Verwendung bei der Behandlung einer Lungeninfektion durch Pulverinhalation, worin das Colistinsulfomethat-Natrium nicht in Form von Komponenten getrennt ist und als Pulver vorliegt.

2. Micronisierte Teilchen von Colistinsulfomethat-Natrium nach Anspruch 1, worin das micronisierte Pulver mit einem Pulverträger gemischt ist.

3. Micronisierte Teilchen von Colistinsulfomethat-Natrium nach Anspruch 2, worin der Träger Lactose ist.

4. Zusammensetzung umfassend micronisierte Teilchen von Colistinsulfomethat-Natrium nach Anspruch 1 und einen pulverförmigen Träger in Abwesenheit freier Flüssigkeit.

5. Zusammensetzung nach Anspruch 4, worin der Träger Lactose ist.

6. Zusammensetzung nach Anspruch 4 oder Anspruch 5, worin das Verhältnis von Colistinsulfomethat-Natrium zum Träger, bezogen auf das Gewicht, 5 : 1 bis 1 : 2 ist.

7. Zusammensetzung nach Anspruch 4 oder Anspruch 5, worin das Verhältnis von Colistinsulfomethat-Natrium zum Träger, bezogen auf das Gewicht, 4 : 1 bis 1 : 1 ist.

8. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 4 bis 7, worin mindestens 50 Vol.-% der Trägerteilchen eine wirksame Teilchengröße im Bereich von 30 bis 150 µm aufweisen.

9. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 4 bis 8, worin mindestens 50 Vol.-% der micronisierten Colistinsulfomethat-Natrium-Teilchen einen Teilchendurchmesser von weniger als 8 µm aufweisen.

10. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 4 bis 9, worin mindestens 25 Vol.-% der micronisierten Colistinsulfomethat-Natrium-Teilchen einen Durchmesser von weniger als 6 µm aufweisen.

11. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 4 bis 10, worin die micronisierten Colistinsulfomethat-Natrium-Teilchen im gewünschten Teilchendurchmesserbereich mit Hilfe einer Luftstrahlmühle zubereitet

sind.

12. Verfahren zur Herstellung einer Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 4 bis 11, welches das Mischen von micronisiertem Colistinsulfomethat-Natrium und einem pulverförmigen Träger umfasst.

13. Pharmazeutische für die Verwendung mit einem Trockenpulverinhalator geeignete Dosisform umfassend micronisiertes Colistin nach Anspruch 1 oder eine Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 4 bis 11 und einen Behälter, wobei die Dosis einen Gehalt von weniger als 10 Gew.-% Hydratationswasser jedoch keine freie Flüssigkeit aufweist.

14. Pharmazeutische Dosisform nach Anspruch 13, worin der Behälter eine Hartkapsel aus Gelatine ist.

15. Eine micronisiertes Colistinsulfomethat nach Anspruch 1 enthaltende Kapsel.

16. Von 10 bis 200 μm micronisiertes Colistinsulfomethat-Natrium enthaltende Kapsel nach Anspruch 15.

17. Von 30 bis 150 μm micronisiertes Colistinsulfomethat-Natrium enthaltende Kapsel nach Anspruch 15.

18. Kapsel nach einem der Ansprüche 15 bis 17 umfassend einen Träger.

19. Kapsel nach Anspruch 18, worin der Träger Lactose ist.

20. Lichtundurchlässige Kapsel nach einem der Ansprüche 15 bis 19.

21. In einen lichtundurchlässigen Behälter verpackte Kapsel nach einem der Ansprüche 15 bis 19 oder Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 4 bis 11.

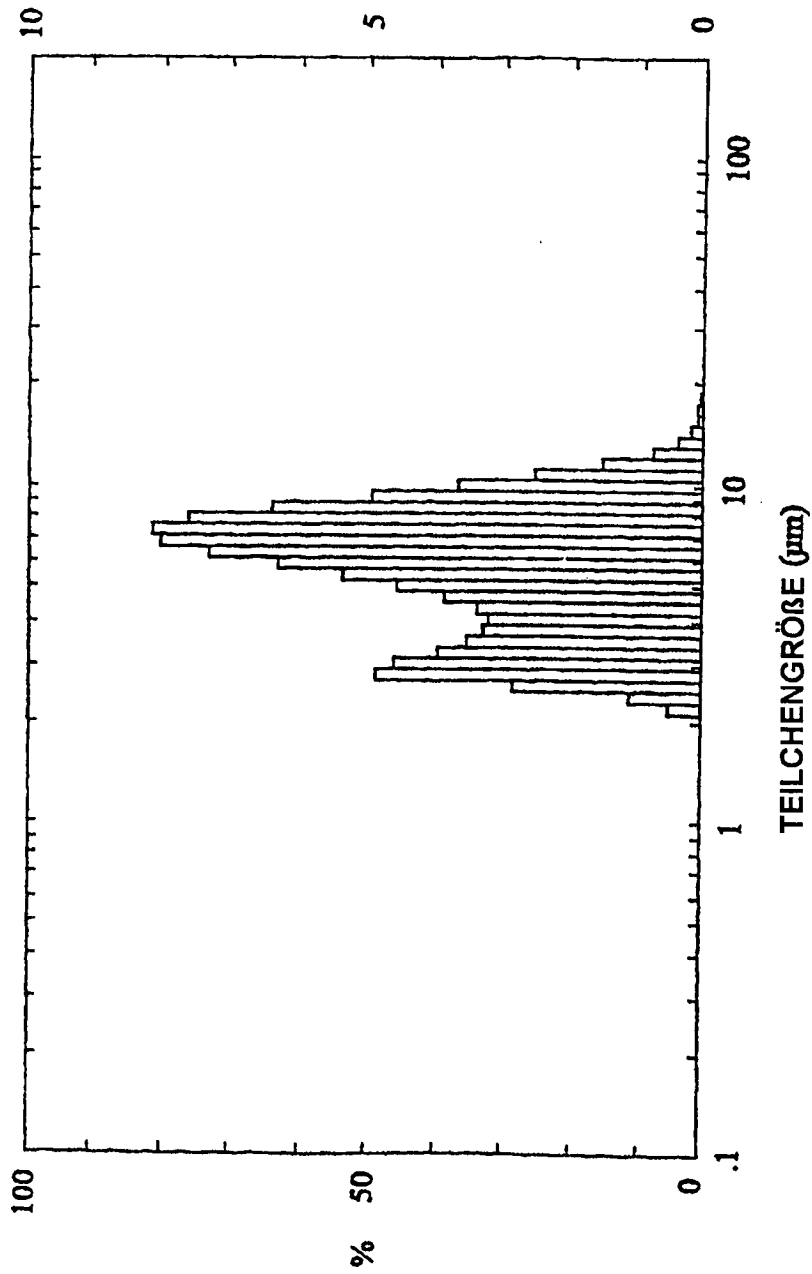
22. Eine micronisiertes Colistinsulfomethat-Natrium nach Anspruch 1 in einer Einheitsdosisform enthaltende Kapsel.

23. Kapsel nach einem der Ansprüche 15 bis 22, die zusätzlich ein micronisiertes bronchodilatorisches Medikament umfasst.

24. Kapsel nach Anspruch 23, worin das Medikament Salbutamol ist.

25. Kapsel nach Anspruch 23 oder Anspruch 24, die von 5 bis 150 μg Colistinsulfomethat-Natrium und 1 bis 250 μg bronchodilatorisches Medikament umfasst.

Es folgen 3 Blatt Zeichnungen



TEILCHENGRÖÖENVERTEILUNG DES MICRONISIERTEN COLISTINSULFOMETHAT-NATRIUMS

FIG. 1

