



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 699 29 959 T2** 2006.11.02

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 067 914 B1**

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

(21) Deutsches Aktenzeichen: **699 29 959.4**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US99/06746**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **99 912 926.5**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 1999/049846**

(86) PCT-Anmeldetag: **29.03.1999**

(87) Veröffentlichungstag  
der PCT-Anmeldung: **07.10.1999**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **17.01.2001**

(97) Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung beim EPA: **22.02.2006**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **02.11.2006**

(30) Unionspriorität:  
**79809 P**      **30.03.1998**      **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:  
**Jagotec AG, Muttenz, CH**

(72) Erfinder:  
**KHAN, Sheema, Napean, Ontario K2B 6M8, CA;  
PACE, W., Gary, Durham, NC 27713-2280, US**

(74) Vertreter:  
**Zenz, Helber, Hosbach & Partner GbR, 45128  
Essen**

(54) Bezeichnung: **ZUBEREITUNGEN ENTHALTEND MIKROPARTIKEL VON WASSERUNLÖSLICHEN SUBSTANZEN, SOWIE VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG**

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]** Diese Erfindung betrifft Zusammensetzungen und Verfahren, welche submikrometer- und mikrometergroße stabile Partikel aus wasserunlöslichen oder schlecht löslichen Arzneistoffen ergeben. Zu den Zusammensetzungen dieser Erfindung zählen Kombinationen aus natürlichen oder synthetischen Phospholipiden, einem Modifikationsmittel für geladene Oberflächen, wie hochreines geladenes Phospholipid, und einem Block-Copolymer beschichtet auf die oder angehaftet auf den Oberflächen der wasserunlöslichen Verbindungspartikel. Die Kombination aus Modifikationsmittel für geladene Oberflächen und Block-Copolymer ermöglicht die Bildung und Stabilisierung der submikrometer- und mikrometergroßen Verbindungspartikel – stabilisiert durch die Oberflächenmodifikationsmittel aus geladenem Phospholipid zur Bereitstellung elektrostatischer Stabilisierung und das Block-Copolymer zur Bereitstellung sterischer Stabilisierung – und verhindert so bei diesen Partikeln Partikelwachstum, Aggregation oder Ausflockung.

#### ALLGEMEINER STAND DER TECHNIK

**[0002]** Es besteht ein dringender Bedarf in den Pharmazie- und anderen Biologie-basierten Industriezweige wasserunlösliche oder schlecht lösliche Substanzen in Formulierungen zur oralen Verabreichung, Injektion, Inhalation oder für ophthalmische Verabreichungswege zu formulieren. Wasserunlösliche Verbindungen sind diejenigen, welche eine schlechte Löslichkeit in Wasser aufweisen, d.h. <5 mg/ml bei einem physiologischen pH-Wert (6,5–7,4). Vorzugsweise liegt ihre Wasserlöslichkeit <1 mg/ml, bevorzugter <0,1 mg/ml. Es ist wünschenswert, dass der Arzneistoff als eine Dispersion stabil in Wasser ist; ansonsten kann eine lyophilisierte oder sprühgetrocknete feste Form wünschenswert sein.

**[0003]** Wie hierin verwendet, betrifft „Mikro“ ein Partikel mit einem Durchmesser von Nanometern bis Mikrometern. Mikropartikel beziehen sich, wie hierin verwendet, auf feste Partikel mit unregelmäßigen, nichtkugelförmigen oder kugelförmigen Formen. Formulierungen, welche diese Mikropartikel enthalten, bieten einige spezifische Vorteile gegenüber nichtformulierten nichtmikronisierten Arzneistoffpartikeln, wozu Folgende zählen: die verbesserte orale Bioverfügbarkeit von Arzneistoffen, welche vom Magen-Darm-Trakt schlecht absorbiert werden, die Entwicklung injizierbarer Formulierungen, welche derzeit nur in oraler Dosierungsform verfügbar sind, weniger toxische injizierbare Formulierungen, welche derzeit mit organischen Lösemitteln hergestellt werden, die verzögerte Freisetzung intramuskulär injizierbarer Arzneistoffe, welche derzeit durch tägliche Injektion oder konstante Infusion verabreicht werden und die Zubereitung inhalierter, ophthalmischer Formulierungen von Arzneistoffen, welche sonst nicht für die nasale oder okuläre Verwendung formuliert werden könnten.

**[0004]** Die aktuelle Technologie zum Abgeben unlöslicher Arzneistoffe wie in US-Patentschrift 5,091,188, 5,091,187 und 4,725,442 beschrieben, konzentriert sich auf (a) entweder das Beschichten kleiner Arzneistoffpartikel mit natürlichen oder synthetischen Phospholipiden oder (b) das Auflösen des Arzneistoffes in einem geeigneten lipophilen Träger und dem Bilden einer mit natürlichen oder semisynthetischen Phospholipiden stabilisierten Emulsion. Einer der Nachteile dieser Formulierungen ist, dass bestimmte Arzneistoffpartikel in Suspension mit der Zeit dazu neigen zu wachsen, und zwar aufgrund des Auflösungs- und Umfällungsphänomens bekannt als „Oswald-Reifung“, oder Partikelwachstum, wenn das Lösemittel mit gelöstem Stoff gesättigt wird und die größeren Partikel wachsen und sogar noch größer werden (Luckham, Pestic. Sci., (1999) 25, 25–34).

**[0005]** Ein weiterer Ansatz, wie in einer Reihe von Patenten beschrieben, verwendet Trübungspunktmodifikationsmittel. In US-Patentschrift 5,298,262, 5,326,552, 5,336,507, 5,304,564 und 5,470,583 hat ein schlecht löslicher Arzneistoff oder diagnostischer Wirkstoff auf seiner Oberfläche sowohl ein Trübungspunktmodifikationsmittel als auch einen nicht quervernetzten, nichtionischen oberflächenaktiven Stoff adsorbiert. Die Aufgabe des Trübungspunktmodifikationsmittels ist die Erhöhung des Trübungspunktes des oberflächenaktiven Stoffes, so dass die entstehenden Nanopartikel bei Hitzesterilisation bei 121 °C resistent gegen Partikelgrößenwachstum sind.

**[0006]** WO 98/07414 beschreibt Zusammensetzungen, welche Mikropartikel aus wasserunlöslichen Substanzen aufweisen, welche aus Mikropartikeln der Substanzen hergestellt sind, welche mit einem Phospholipid und einem Oberflächenmodifikationsmittel beschichtet sind und bei welchen es sich daher um ein Zweikomponentensystem handelt. WO 97/14407 beschreibt Partikel von wasserunlöslicher Arzneistoffe, welche nach einem spezifischen Verfahren der schnellen Expansion aus einer superkritischen Lösung hergestellt sind, in welcher die Mikropartikel mit Phospholipid und oberflächenaktivem Stoff beschichtet werden, und bei welchen es sich daher um ein Zweikomponentensystem handelt.

**[0007]** Guzman et al. (J. Pharm. Sci. Vol. 82 (5) Seite 498–502 (1993)) beschreibt die Bildung und Charakterisierung von Cyclosporin-geladenen Nanopartikeln in einem wässrigen Medium, welches Pluronic F-68 als einen oberflächenaktiven Stoff enthält. EP-A-0499299 beschreibt Oberflächen-modifizierte Arzneistoff-Nanopartikel bestehend aus einer kristallinen Arzneistoffsubstanz mit einem Oberflächenmodifikationsmittel auf der Oberfläche davon adsorbiert.

#### BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

**[0008]** Nach einem ersten Aspekt der Erfindung wird eine pharmazeutische Zusammensetzung bereitgestellt, welche Partikel eines wasserunlöslichen oder schlecht löslichen Arzneistoffes aufweist, wobei die Partikel einen Durchmesser von 0,05 bis 10  $\mu\text{m}$  aufweisen und mit einem Gemisch aus 0,01 bis 50 Gew.-% eines Phospholipids, 0,01 bis 5,0 Gew.-% eines Modifikationsmittels für geladene Oberflächen und 0,01 bis 20 Gew.-% eines Block-Copolymers beschichtet sind. Weitere Ausführungsformen der Erfindung sind wie in den Ansprüchen definiert.

**[0009]** Nach einem zweiten Aspekt der Erfindung wird ein Verfahren zum Erhöhen der Partikelbildungsrate einer pharmazeutischen Zusammensetzung bereitgestellt, welche Phospholipid-beschichtete Partikel eines wasserunlöslichen oder schlecht löslichen Arzneistoffes aufweist, wobei die Partikel einen Durchmesser von 0,05 bis 10  $\mu\text{m}$  aufweisen, und wobei das Verfahren das Homogenisieren oder Mikrofluidisieren des Arzneistoffes in Gegenwart eines Gemisches aus 0,01 bis 50 Gew.-% eines Phospholipids, 0,01 bis 5 Gew.-% eines Modifikationsmittels für geladene Oberflächen und 0,01 bis 20 Gew.-% eines sterisch stabilisierenden Block-Copolymers aufweist. Weitere Ausführungsformen der Erfindung sind wie in den Ansprüchen definiert.

**[0010]** Die vorliegende Erfindung, wie in den Ansprüchen definiert, konzentriert sich auf das Herstellen von submikrometer- bis mikrometergroßen Partikeln mittels einer Kombination aus elektrostatischer und sterischer Stabilisierung unter Verwendung von zumindest einem Modifikationsmittel für geladene Oberflächen und zumindest einem Block-Copolymer, wobei die Partikeln mit einem natürlichen Phospholipid beschichtet sind. In dieser Art und Weise wird das Wachstum der Partikelgröße und damit auch die Lagerungsstabilität kontrolliert, indem eine Kombination aus elektrostatisch und sterisch stabilisierenden Materialien hinzugefügt wird.

**[0011]** Die Verwendung dieser bestimmten Kombination aus elektrostatischen und sterischen Stabilisatoren zusätzlich zu einem natürlichen Phospholipid ist gekennzeichnet durch die Fähigkeit, in Volumen-gewichteten mittleren Partikelgrößenwerten zu resultieren, welche kleiner sind als die, die erreicht werden können, wenn nur das Phospholipid allein eingesetzt wird, ohne Verwendung eines oberflächenaktiven Stoffes mit dem gleichen Energieeinsatz, und Bereitstellen von Zusammensetzungen, welche resistent gegen Partikelgrößenwachstum während der Lagerung sind. Um die Vorteile der vorliegenden Erfindung erreichen zu können, ist es notwendig, dass das natürliche Phospholipid und die Stabilisatoren alle zum Zeitpunkt der Partikelgrößenverringerung- oder Ausfällung vorliegen.

**[0012]** Überraschenderweise wurde festgestellt, dass Mikropartikelformulierungen verbesserte Stabilität zeigen, wie durch die folgenden Daten illustriert.

**[0013]** Ohne an eine bestimmte Theorie gebunden sein zu wollen, scheint es, dass diese Oberflächenmodifikationsmittel, d.h. Phospholipide und ein oder mehrere oberflächenaktive Stoffe, im Allgemeinen an die Oberflächen von Arzneistoffpartikeln adsorbiert werden und (a) lipophile Oberflächen in hydrophile Oberflächen mit erhöhter sterischer Hinderung/Stabilität umwandeln und (b) möglicherweise das Zeta-Potential von Oberflächen mit mehr Ladungsabstoßungsstabilisierung modifizieren. Die Konzentrationen von Oberflächenmodifikationsmitteln, welche in dem hier beschriebenen Verfahren verwendet werden, liegen normalerweise über ihren kritischen Mizellenkonzentrationen (CMC) und erleichtern daher die Bildung von submikrometer- bis mikrometergroßen Partikeln durch die Stabilisierung der kleinen Partikel bei ihrer Bildung, um eine erneute Aggregation zu verhindern.

**[0014]** Phospholipid und Oberflächenmodifikationsmittel werden in ausreichender Menge auf die Oberflächen von Arzneistoffpartikeln adsorbiert, um das Arzneistoffpartikelwachstum zu verzögern, um die durchschnittliche Arzneistoffpartikelgröße von 5 bis 100  $\mu\text{m}$  auf submikrometer- und mikrometergroße Partikel zu verringern, und zwar durch ein Verfahren oder eine Kombination aus Verfahren, welche/s in der Technik bekannt ist/sind, wie Beschallen, Homogenisieren, Mahlen, Mikrofluidisieren, Ausfällen oder Rekristallisieren oder Ausfällen aus superkritischem Fluid, und um die submikrometer- und mikrometergroßen Partikel bei der anschließenden Lagerung als Suspension oder feste Dosierungsform beizubehalten.

**[0015]** Die durch die Erfindung hergestellten Formulierungen können getrocknet werden, z.B. durch Lyophilisierung, Fluid- oder Sprühtrocknung in Pulver, welche resuspendiert oder in Kapseln gefüllt oder durch Zugabe von Bindemitteln und anderen Exciplienten, welche in der Tablettenherstellungstechnik bekannt sind, in Granulat oder Tabletten umgewandelt werden können.

**[0016]** Durch industriell verwendete unlösliche oder schlecht lösliche Verbindungen werden biologisch geeignete Verbindungen, bildgebende Wirkstoffe, pharmazeutisch geeignete Verbindungen und insbesondere Arzneistoffe für die Human- und Veterinärmedizin eingeschlossen. Wasserunlösliche Verbindungen sind diejenigen mit einer schlechten Löslichkeit in Wasser, welche bei einem nahezu neutralen pH-Wert von 5 bis 8 geringer als 5 mg/ml ist, obwohl die Löslichkeit in Wasser geringer als 1 mg/ml und sogar geringer als 0,1 mg/ml sein kann.

**[0017]** Zu Beispielen einiger bevorzugter wasserunlöslicher Arzneistoffe zählen immunsuppressive Wirkstoffe wie Cyclosporine einschließlich Cyclosporin (Cyclosporin A), immunaktive Wirkstoffe, antivirale und antifungale Wirkstoffe, antineoplastische Wirkstoffe, analgetische und antiinflammatorische Wirkstoffe, Antibiotika, Antiepileptika, Anästhetika, Hypnotika, Sedativa, antipsychotische Wirkstoffe, neuroleptische Wirkstoffe, Antidepressiva, Anxiolytika, antikonvulsive Wirkstoffe, Antagonisten, Neuronenblockierungswirkstoffe, anticholinergische und cholinomimetische Wirkstoffe, antimuskarine und muskarine Wirkstoffe, antiadrenergische Wirkstoffe und Antiarrhythmika, antihypertensive Wirkstoffe, Hormone und Nährstoffe. Eine detaillierte Beschreibung dieser und anderer geeigneter Arzneistoffe können in Remington's Pharmaceutical Science, 18. Edition, 1990, Mack Publishing Co. Philadelphia, PA gefunden werden.

**[0018]** Das Phospholipid kann jedes natürlich vorkommende Phospholipid sein oder Gemische aus Phospholipiden, welche hierin mitunter als „kommerzielle“ Phospholipide bezeichnet werden, wie Ei- oder Sojabohnen-Phospholipid oder eine Kombination davon. Das Phospholipid kann salzhaltig oder entsalzt, hydriert oder teilweise hydriert oder natürlich, semisynthetisch oder synthetisch sein. Zu Beispielen handelsüblicher Phospholipide zählen Ei-Phospholipide P123 (Pfanstiehl), Lipoid E80 (Lipoid) und hydrierte Soja-Phospholipide Phospholipon 90H und 100H (Natterman) und zu 99 % reines Ei- und Soja-Phosphatidylcholin (Avanti Polar Lipids). Die Menge des in der Zusammensetzung vorliegenden Phospholipids liegt zwischen 0,01 % und 50 %, bevorzugt von 0,05 % bis 20 %.

**[0019]** Die in der Erfindung verwendeten Block-Copolymere zeigen eine bürstenähnliche Grenzflächenkonformation und mögliche sterische Stabilisierung für die Partikel. Zu geeigneten Block-Copolymeren zählen Polaxomere wie Pluronic™ F68, F108 und F127, bei welchen es sich um Block-Copolymere aus Ethylenoxid und Propylenoxid handelt, welche von BASF erhältlich sind, und Poloxamine wie Tetronic™ 908 (T908, T707, T909, T1107 und T1307), bei welchen es sich um tetrafunktionale Block-Copolymere abgeleitet aus sequentieller Addition von Ethylenoxid und Propylenoxid zu Ethylendiamin handelt, welche von BASF erhältlich sind. In einem bevorzugten Aspekt der Erfindung ist, wenn rieselfähige Formulierungen gewünscht werden, das Block-Copolymer selbst ein Pulver. Die Menge des Block-Copolymers liegt zwischen 0,01 % und 20 %, bevorzugt zwischen 0,1 % und 10 %.

**[0020]** Die in der vorliegenden Erfindung verwendeten Modifikationsmittel für geladene Oberflächen sind hochreine Phospholipide, entweder aus natürlichen Produkten isoliert oder synthetisch hergestellt. Zum Beispiel enthält handelsübliches Phosphatidylcholin einen geringen Prozentsatz geladener Phosphatide wie Phosphatidylglycerol, Phosphatidylinosit, Phosphatidylserin und Phosphatidsäure und ihre Salze. Zu weiteren geladenen Phospholipiden zählen Palmitoyl-Oleyl-Phosphatidyl-Glycerol (POPG) und Dimiristoyl-Phosphatidylglycerol-Natriumsalz (DMPG). Kombinationen geladener Phospholipide können verwendet werden. Diese Materialien liegen in relativ geringen Mengen vor und dienen der Bildung kleinerer Partikel und der Verhinderung von Aggregationen. Die Menge geladener Phospholipide reicht von 0,01 % bis 5,0 % und bevorzugt von 0,05 % bis 1,0 %.

**[0021]** Man geht davon aus, dass einige der Funktionen aus der Kombination von Oberflächenmodifikationsmitteln wie gemäß dieser Erfindung (a) den Prozess der Oswald-Reifung unterdrücken und somit die Partikelgröße beibehalten, (b) die Lagerungsstabilität erhöhen, Aggregation und Absetzung minimieren und das Partikelwachstum während der Lyophilisierung und Rekonstitution verringern, (c) das feste Anhaften an den Oberflächen von wasserunlöslichen Arzneistoffpartikeln und deren Beschichtung beinhalten und somit die Grenzflächen zwischen den Partikeln und der Flüssigkeit in den resultierenden Formulierungen modifizieren, (d) die Grenzflächenkompatibilität zwischen den wasserunlöslichen Arzneistoffpartikeln und der Flüssigkeit erhöhen, (e) möglicherweise eine bevorzugte Selbstausrichtung beinhalten, wobei der hydrophile Abschnitt in die wässrige Lösung ragt und der lipophile Abschnitt fest an den Oberflächen der wasserunlöslichen Arzneistoffpartikel

adsorbiert ist und (f) die Aggregation der kleinen Partikel zurück zu größeren Partikeln verhindern, wenn sie mittels größenverringender Geräte oder Ausfällung gebildet werden.

**[0022]** Erhebliche Variationen hinsichtlich der Identitäten und Arten von Modifikationsmitteln für geladene Oberflächen und insbesondere der Block-Copolymere sind in Abhängigkeit vom ausgewählten Arzneistoff oder aktiven Wirkstoff zu erwarten, da die Oberflächeneigenschaften dieser kleinen Partikel unterschiedlich sind. Die vorteilhaftesten Wirkstoffe für den unlöslichen Arzneistoff ergeben sich aus empirischen Tests zum Identifizieren des Systems/der Kombination, welche/s in der erforderlichen Partikelgröße und Partikelgrößenstabilität bei der Lagerung über die Zeit resultiert.

**[0023]** Es können verschiedene Verfahren zum Einsatz kommen, um diese stabilen submikrometer- und mikrometergroßen Partikel herzustellen, einschließlich dem Mischen der unlöslichen Substanzen mit Modifikationsmitteln für geladene Oberflächen und Block-Copolymeren gefolgt von Beschallung, Mahlung, Homogenisierung, Mikrofluidisierung oder Ausfällung aus einer Lösung der Substanz mittels Antisolvens- und Solvensausfällung in der Gegenwart des Phospholipids und oberflächenaktiven Stoffen. Mannitol und andere Disaccharide oder andere Wirkstoffe können zugegeben werden, um die abschließende Formulierung auf Isotonizität anzupassen sowie um als Stabilisierungshilfe während der Trocknung zu agieren.

**[0024]** Falls nicht anders spezifiziert, sind sämtliche hierin angegebenen Anteile und Prozentsätze Gewicht pro Einheit Volumen (w/v), wobei das Volumen im Nenner für das Gesamtvolumen des Systems steht. Durchmesser von Abmessungen sind in Millimetern ( $\text{mm} = 10^{-3}$  Meter), Mikrometern ( $\mu\text{m} = 10^{-6}$  Meter), Nanometern ( $\text{nm} = 10^{-9}$  Meter) oder Ångström-Einheiten ( $= 0,1 \text{ nm}$ ) angegeben. Volumen sind in Litern (l), Millilitern ( $\text{ml} = 10^{-3}$  l) und Mikrolitern ( $\mu\text{l} = 10^{-6}$  l) angegeben. Verdünnungen sind nach dem Volumen angegeben. Sämtliche Temperaturen sind in Grad Celsius angegeben. Die Zusammensetzungen der Erfindung können die dargelegten Materialien aufweisen, im Wesentlichen daraus bestehen oder daraus bestehen und der Prozess oder das Verfahren kann die mit solchen Materialien dargelegten Schritte beinhalten, diese im Wesentlichen aufweisen oder diese aufweisen.

**[0025]** Die Erfindung wird weiters unter Bezugnahme auf die folgenden bevorzugten Ausführungsformen erläutert. Das folgende allgemeine Verfahren wurde für die Beispiele verwendet, Ausnahmen sind angegeben.

**[0026]** Herstellung der Vormischung. Zuerst wurden handelsübliches Phospholipid, Mannitol, Modifikationsmittel für geladene Oberflächen und Block-Copolymer unter Verwendung eines Handmixers mit Wasser gemischt. Danach wurde der Arzneistoff zu dem Gemisch zugegeben und für 10–30 Min. bei Raumtemperatur gemischt. Im Fall von Cyclosporin wurde der pH-Wert mittels 1 N NaOH auf 7,5–8,0 eingestellt, und die Vormischung wurde mittels eines Eisbades auf  $12^{\circ}\text{C}$  abgekühlt. Die Losgröße für Cyclosporin betrug 200 g, für Ursodiol 50 g und für Fenofibrat 200 g.

**[0027]** Verarbeitungsbedingungen. Die Vormischung wurde mit Hilfe von Hochdruckinstrumenten bei konstanter Temperatur und konstantem Druck verarbeitet, wobei die Hochdruckinstrumente die Formulierung Scherung, Kavitation, Stoß und Abrieb unterzieht und wobei es sich bei dem Instrument entweder um einen Mikrofluidizer oder einen Homogenisator handelt.

Art der Formulierung	Verarbeitungsmaschine	Gesamte Durchläufe bei Betriebsdruck	Durchschnittl. Druck (kPsi)	Durchschnittl. Temperatur (C)
Cyclosporin	Avestin C-50 Homogenisator	200	18	10
Ursodiol	Avestin C-5 Homogenisator	100	18	13
Fenofibrat	Mikrofluidizer M110H	50	18	5

**[0028]** Ein „Durchlauf“ ist definiert als ein Zyklus der Formulierung durch die unterschiedlichen Elemente der Verarbeitungsmaschine. Der „Durchlauf“ oder Zyklus für jede Maschine ist wie Folgt:  
 Avestin C-50 und C-5: Die Formulierung wird in den Eingangsbehälter gegeben, passiert dann das Homogenisierungsventil, dann einen Wärmetauscher und gelangt dann zurück zum Eingangsbehälter. Am Homogenisierungsventil wird die Formulierung den Scherungs-, Kavitations-, Stoß- und Abriebskräften ausgesetzt.

**[0029]** M110H: Die Formulierung zirkuliert zuerst für 20 Durchläufe in der Bypass-Schleife, welche wie Folgt definiert ist: vom Eingangsbehälter zum Hilfsverarbeitungsmodul zum Wärmetauscher und dann zurück zum Eingangsbehälter. Die resultierende Formulierung wird dann durch den Interaktionskammerkreis geleitet, welcher wie Folgt definiert ist: vom Eingangsbehälter zum Hilfsverarbeitungsmodul zur Interaktionskammer zum Wärmetauscher und dann zurück zum Eingangsbehälter. In der Interaktionskammer wird die Formulierung den Scherungs-, Kavitations-, Stoß- und Abriebskräften ausgesetzt. Nach der Verarbeitung wurde jede der Formulierungen gesammelt und für die Stabilitätstests in Phiolen gegeben. „MP“ steht für Mikropartikel, welche in den Bereich zwischen 0,05 und 10 Mikrometer fallen.

**[0030]** Die fünf unterschiedlichen Arten von Stabilitätstests sind wie Folgt beschrieben:

Stabilitätstest	Beschreibung
4C	Probe gelagert bei 4°C (Temperatur kontrolliert)
25C	Probe gelagert bei 25°C (Temperatur kontrolliert, 60 % relative Feuchte)
25C (2)	Probe gelagert bei Umgebungsräumtemperatur – nur Cyclosporin
40C	Probe gelagert bei 40°C (Temperatur kontrolliert)
Schütteln	Probe auf der Seite auf einem Schütteltisch bei Umgebungsräumtemperatur abgelegt. Die Schüttelgeschwindigkeit betrug 100 - 110 U/min.
Thermozyklus	Ein Zyklus wie Folgt definiert: Probe bei 4°C für 2-4 Tage, dann bei 40°C für 2-4 Tage gelagert.

#### BEISPIEL 1

**[0031]** Auswirkung von sterischen Modifikationsmitteln und Modifikationsmitteln für geladene Oberflächen auf die Partikelgrößenverringerng. Diese Experimente zeigen, dass in der Gegenwart von Phospholipid eine Kombinationswirkung von sterischen und geladenen Stabilisatoren eine kleinere Endpartikelgröße ergibt als die jeweilige einzelne Verwendung. In allen Fällen werden die Gesamtgewichtsprozente der Oberflächenmodifikationsmittel (handelsübliches Phospholipid, Block-Copolymer, Modifikationsmittel für geladene Oberflächen) konstant gehalten.

Tabelle 1.1 – Daten für MP Cyclosporin (5 % w/w mikronisiertes Cyclosporin, 5,5 % Mannitol)  
200 g Lose, verarbeitet auf Homogenisator Avestin C-50

Probe	w/w % Lipoid E80	w/w % DMPG	w/w % Pluronic F68	Anz. d. Durchläufe	Partikelgröße (Mikrometer)
1	10	0	0	209	2,62
2	9,5	0,5	0	217	1,20
3	9,0	0	1,0	177	1,77
4	8,7	0,45	0,95	210	1,08

Tabelle 1.2 – Daten für MP Ursodiol (10 % w/w Ursodiol, 5,5 % Mannitol)  
50 g Lose, verarbeitet auf Homogenisator Avestin C-5

Probe	w/w % Lipoid E80	w/w % DPPE	w/w % Tetronic 908	Anz. d. Durchläufe	Partikelgröße (Mikrometer)
1	2,4	0	0	127	1,36
2	1,6	0	0,8	107	1,15
3	2,0	0,4	0	106	1,34
4	1,41	0,28	0,72	102	1,06
5	0	0,4	2,0	104	1,37

Tabelle 1.1 – Daten für MP Fenofibrat (10 % w/w Fenofibrat, 5,5 % Mannitol)  
200 g Lose, verarbeitet auf Mikrofluidizer M110H

Probe	w/w % Lipoid E80	w/w % DMPG	w/w % Poloxamer 407	Anz. d. Durchläufe	Partikelgröße (Mikrometer)
1	4,0	0	0	70	0,95
2	3,0	0	1,0	70	0,86
3	3,6	0,4	0	70	0,85
4	2,77	0,31	0,92	70	0,82

**[0032]** Die Daten für Cyclosporin, Ursodiol und Fenofibrat zeigen, dass die Partikelgrößenreduktion bei Phospholipid-beschichteten Mikropartikeln in der Gegenwart von Modifikationsmitteln für geladene Oberflächen und einem Block-Copolymer maximal ist.

#### BEISPIEL 2

**[0033]** Auswirkung der Gegenwart sterischer und geladener Stabilisatoren auf die Rate der Partikelgrößenverringering. Wenn die Formulierung den Homogenisator passiert, verringert sich der durchschnittliche Durchmesser der formulierten Partikel in der Größe. Es wurde eine empirische Beziehung gefunden, welche den durchschnittlichen Durchmesser mit der Anzahl der Durchläufe in Beziehung setzt:

Durchschnittlicher Durchmesser =  $K/(\text{Anzahl der Durchläufe})^a$

**[0034]** Die obige Gleichung kann auch verwendet werden, um zu bestimmen, wie viele Durchläufe benötigt werden, um den durchschnittlichen Durchmesser auf 1 Mikrometer zu verringern: Anz. d. Durchläufe zum Erreichen von 1 Mikrometer =  $(K)^{1/a}$ . Diese Daten belegen, dass sterische und geladene Stabilisatoren die Rate der Partikelbildung verbessern.

Tabelle 2.1 – Daten für MP Fenofibrat (10 % w/w Fenofibrat, 5,5 % Mannitol)  
Rate der Partikelgrößenverringerng - 200 g Lose auf dem Mikrofluidizer M110H

Probe	w/w % Lipoid E80	w/w % DMPG	w/w % Poloxamer 407	Berechnete Anz. d. Durchläufe für 1 Mikrometer*
1	4,0	0	0	44
2	3,0	0	1,0	33
3	3,6	0,4	0	37
4	2,77	0,31	0,92	27

\*Für Fenofibrat ist die Gesamtanzahl der Durchläufe der berechnete Wert plus 20 Durchläufe der Formulierung mittels der Bypass-Schleife.

Tabelle 2.2 – Daten für MP Ursodiol (10 % w/w Ursodiol, 5,5 % Mannitol)  
Rate der Partikelgrößenverringerng - 50 g Lose auf dem Avestin C5 Homogenisator

Probe	w/w % Lipoid E80	w/w % DPPE	w/w % Tetronic 908	Berechnete Anz. d. Durchläufe für 1 Mikrometer
1	2,4	0	0	305
2	1,6	0	0,8	158
3	2,0	0,4	0	261
4	1,41	0,28	0,72	134
5	0	0,4	2,0	230

**[0035]** Die Daten für Ursodiol und Fenofibrat zeigen, dass die Rate der Partikelgrößenverringerng bei der Herstellung von Phospholipid-beschichteten Mikropartikeln in der Gegenwart von Modifikationsmittel für geladene Oberflächen und einem Block-Copolymer maximal ist.

BEISPIEL 3

**[0036]** Auswirkung von sterischen Modifikationsmitteln und Modifikationsmitteln für geladene Oberflächen auf die Partikelstabilität. Diese Daten belegen, dass die Kombination von geladenem Phospholipid und Block-Copolymer Stabilität gegen die Oswald-Reifung und Aggregation der Partikel in den Formulierungen bietet.

## Cyclosporin

Tabelle 3.1 – Daten für MP Cyclosporin (5 % w/w mikronisiertes Cyclosporin, 5,5 % Mannitol)

Partikelgröße bei Raumtemperatur

Probe	w/w % Lipoid E80	w/w % DMPG	w/w % Pluronic F68	Anfangsgröße (Mikrometer)	Endgröße (Mikrometer)	Tage
1	10	0	0	2,62	8,07	66
2	9,5	0,5	0	1,20	1,64	61
3	9,0	0	1,0	1,77	6,74	53
4	8,7	0,45	0,95	1,08	1,24	51

Die Kombination der Auswirkung sterischer und elektrostatischer Stabilisatoren bietet die beste Stabilität und verhindert oder minimiert das Partikelwachstum aufgrund von sowohl Oswald-Reifung als auch Partikelaggregation.

## Ursodiol

Tabelle 3.2 – Daten für MP Ursodiol (10 % w/w Ursodiol, 5,5 % Mannitol)

Partikelgröße bei 4 °C

Probe	w/w % Lipoid E80	w/w % DPPE	w/w % Tetronic 908	Anfangsgröße (Mikrometer)	Endgröße (Mikrometer)	Tage
1	2,4	0	0	1,36	1,52	30
2	1,6	0	0,8	1,15	1,20	29
3	2,0	0,4	0	1,34	1,33	27
4	1,41	0,28	0,72	1,06	1,13	26
5	0	0,4	2,0	1,37	1,34	13

Tabelle 3.3 – Daten für MP Ursodiol (10 % w/w Ursodiol, 5,5 % Mannitol)

Partikelgröße bei Raumtemperatur

Probe	w/w % Lipoid E80	w/w % DPPE	w/w % Tetronic 908	Anfangsgröße (Mikrometer)	Endgröße (Mikrometer)	Tage
1	2,4	0	0	1,36	1,51	30
2	1,6	0	0,8	1,15	1,19	29
3	2,0	0,4	0	1,34	1,55	29
4	1,41	0,28	0,72	1,06	1,13	26
5	0	0,4	2,0	1,37	1,44	24

Tabelle 3.4 – Daten für MP Ursodiol (10 % w/w Ursodiol, 5,5 % Mannitol)

Partikelgröße bei 40°C

Probe	w/w % Lipoid E80	w/w % DPPE	w/w % Tetronic 908	Anfangsgröße (Mikrometer)	Endgröße (Mikrometer)	Tage
1	2,4	0	0	1,36	1,51	30
2	1,6	0	0,8	1,15	1,23	29
3	2,0	0,4	0	1,34	1,35	27
4	1,41	0,28	0,72	1,06	1,12	26
5	0	0,4	2,0	1,37	1,35	20

Tabelle 3.5 – Daten für MP Ursodiol (10 % w/w Ursodiol, 5,5 % Mannitol)

Schüttelstabilitätsdaten bei Raumtemperatur

Probe	w/w % Lipoid E80	w/w % DMPG	w/w % Tetriconic 908	Anfangsgröße (Mikrometer)	Endgröße (Mikrometer)	Tage
1	2,4	0	0	1,36	-	-
2	1,6	0	0,8	1,15	1,17	15
3	2,0	0,4	0	1,34	1,36	7
4	1,41	0,28	0,72	1,06	1,09	7
5	0	0,4	2,0	1,37	1,37	7

Tabelle 3.6 – Daten für MP Ursodiol (10 % w/w Ursodiol, 5,5 % Mannitol)

Thermozyklus-Stabilitätsdaten (nach 3 Zyklen)

Probe	w/w % Lipoid E80	w/w % DMPG	w/w % Tetriconic 908	Anfangsgröße (Mikrometer)	Endgröße (Mikrometer)
1	2,4	0	0	1,36	-
2	1,6	0	0,8	1,15	1,21
3	2,0	0,4	0	1,34	1,36
4	1,41	0,28	0,72	1,06	1,13

Die Probe (Beispiel 4) die mit einer Kombination aus elektrostatichen und sterischen Oberflächen Modifikationsmitteln hergestellt wurden, zeigte eine gute Stabilität unter allen Bedingungen.

## Fenofibrat

Tabelle 3.7 – Daten für MP Fenofibrat (10 % w/w Fenofibrat, 5,5 % Mannitol)

Partikelgröße bei 4°C

Probe	w/w % Lipoid E80	w/w % DMPG	w/w % Poloxamer 407	Anfangsgröße (Mikrometer)	Endgröße (Mikrometer)	Tage
1	4,0	0	0	0,95	3,59	30
2	3,0	0	1,0	0,86	1,10	33
3	3,6	0,4	0	0,85	2,91	33
4	2,77	0,31	0,92	0,82	1,17	32

Tabelle 3.8 – Daten für MP Fenofibrat (10 % w/w Fenofibrat, 5,5 % Mannitol)

Partikelgröße bei 25°C

Probe	w/w % Lipoid E80	w/w % DMPG	w/w % Poloxamer 407	Anfangsgröße (Mikrometer)	Endgröße (Mikrometer)	Tage
1	4,0	0	0	0,95	6,47	30
2	3,0	0	1,0	0,86	1,32	29
3	3,6	0,4	0	0,85	8,10	29
4	2,77	0,31	0,92	0,82	1,39	28

Tabelle 3.9 – Daten für MP Fenofibrat (10 % w/w Fenofibrat, 5,5 % Mannitol)

## Schüttelstabilitätsdaten

Probe	w/w % Lipoid E80	w/w % DMPG	w/w % Poloxamer 407	Anfangsgröße (Mikrometer)	Endgröße (Mikrometer)	Tage
1	4,0	0	0	0,95	3,53	8
2	3,0	0	1,0	0,86	1,27	7
3	3,6	0,4	0	0,85	2,86	7
4	2,77	0,31	0,92	0,82	1,32	7

Tabelle 3.10 – Daten für MP Fenofibrat (10 % w/w Fenofibrat, 5,5 % Mannitol)

## Thermozyklus-Stabilitätsdaten

Probe	w/w % Lipoid E80	w/w % DMPG	w/w % Poloxamer 407	Anfangsgröße (Mikrometer)	Endgröße (Mikrometer)	Anz. d. Zyklen
1	4,0	0	0	0,95	3,59	3
2	3,0	0	1,0	0,86	2,26	3
3	3,6	0,4	0	0,85	8,61	3
4	2,77	0,31	0,92	0,82	2,54	3

**[0037]** Die Probe (Beispiel 4) die mit einer Kombination aus sterischen und geladenen Oberflächen Modifikationsmitteln hergestellt wurde zeigte eine gute Stabilität unter allen Bedingungen.

**[0038]** Die Gegenwart eines Modifikationsmittels für geladene und sterische Oberflächen während der Bildung von Mikrometer- bis submikrometergroßen Phospholipid-beschichteten Mikropartikeln gewährleistet eine hohe Herstellungsrate von Partikeln minimaler Größe. Außerdem bietet die Kombination der Auswirkung sterischer und elektrostatischer Stabilisatoren beste Stabilität und verhindert oder minimiert das Partikelwachstum aufgrund von sowohl Oswald-Reifung als auch Partikelaggregation. Weiters scheinen Modifikationsmittel für geladene Oberflächen möglicherweise größtenteils zur Partikelgrößenverringern beizutragen, wohingegen sterische Modifikationsmittel größtenteils zur Stabilität beitragen.

**[0039]** Die obigen Daten demonstrieren, dass die Gegenwart von Modifikationsmitteln für geladene und sterische Oberflächen während der Bildung von Mikrometer- bis submikrometergroßen Phospholipid-beschichteten Mikropartikeln eine hohe Herstellungsrate von Partikeln minimaler Größe gewährleisten.

**[0040]** Die folgenden Materialien wurden für die obigen Beispiele verwendet:

TABELLE 1 – Oberflächenmodifikationsmittel			
Vollständiger Name	Abkürzung	Klasse des Oberflächenmodifikationsmittels	Art der Stabilisierung
Lipoid E-80	LipE80	Phospholipid	
1,2-Dimyristoyl-sn-Glycero-3-[Phospho-rac-(1-glycerol)]-(Natriumsalz)	DMPG	Geladen	Elektrostatisch
1,2-Dipalmitoyl-sn-Glycero-3-Phosphoethanolamin	DPPE	Geladen	Elektrostatisch
Pluronic F127 (auch bekannt als Poloxamer 407)	PF127	Block-Copolymer	Sterisch
Tetronic 908	T908	Block-Copolymer	Sterisch
Pluronic F68 (auch bekannt als Poloxamer 188)	PF68	Block-Copolymer	Sterisch

Tabelle 2 – Liste der Lieferanten		
Name	Lieferant	Standort
Cyclosporin	North China Pharmaceutical Company	China
Ursodiol	Tokyo Tanabee	Tokio, Japan
Fenofibrat	Laboratorio Chimico Internazionale s.p.a.	Mailand, Italien
Lipoid E-80	Lipoid GMBH	Ludwigshafen, Deutschland
DMPG, DPPE	Avanti Polar Lipids	Alabaster, Alabama, USA
Tetronic und Pluronic Block-Copolymere	BASF	Mount Olive, New Jersey, USA

**Patentansprüche**

1. Pharmazeutische Zusammensetzung, die Partikel eines in Wasser unlöslichen oder schlecht löslichen Arzneistoffs aufweist, wobei die Partikel einen Durchmesser von 0,05 bis 10 µm haben und mit einem Gemisch aus 0,01 Gew.-% bis 50 Gew.-% eines Phospholipids, 0,01 Gew.-% bis 5,0 Gew.-% eines Modifikationsmittels für geladene Oberflächen und 0,01 Gew.-% bis 20 Gew.-% eines Block-Copolymers beschichtet sind.
2. Zusammensetzung nach Anspruch 1, wobei das Block-Copolymer aus Ethylenoxid und Propylenoxid gewonnen ist, ein tetrafunktionelles Block-Copolymer ist, das durch sequentielle Addition von Ethylenoxid und Propylenoxid zu Ethylendiamin gewonnen ist, oder eine Kombination davon ist.
3. Zusammensetzung nach Anspruch 1, wobei das Phospholipid von Ei oder Pflanze stammt, oder ein halbsynthetisches oder synthetisches Phospholipid in teilweise oder vollständig hydrierter Form, in entsalzter Form oder in Salzform ist.
4. Zusammensetzung nach Anspruch 1, wobei das Phospholipid ein natürlich vorkommendes Phospholipid ist, das in einer Menge von 0,05 Gew.-% bis 20 Gew.-% vorliegt.
5. Zusammensetzung nach Anspruch 1, wobei das Modifikationsmittel für geladene Oberflächen ausgewählt ist aus geladenen Phospholipiden, Phosphatidylcholin, Dimyristoylphosphatidylglycerol-Natriumsalz, Phosphatidylethanolamin, Phosphatidylserin, Phosphatidsäure oder eine Kombination davon ist.
6. Zusammensetzung nach Anspruch 5, wobei das Modifikationsmittel für geladene Oberflächen in einer Menge von 0,05 Gew.-% bis 1,0 Gew.-% vorliegt.
7. Zusammensetzung nach Anspruch 2, wobei das Block-Copolymer in einer Menge von 0,1 Gew.-% bis 10 Gew.-% vorliegt.
8. Zusammensetzung nach Anspruch 1 in einer sterilen, injizierbaren Form für eine intravenöse, intraarterielle, intramuskuläre, intradermale, subkutane, intraartikuläre, zerebrospinale, epidurale, intrakostale, intrapleurale, intratumorale, intravesikale, intraläsionale oder subkonjunktivale Verabreichung.
9. Zusammensetzung nach Anspruch 1 in Form einer Suspension, eines sprühgetrockneten Pulvers, lyophilisierter Pulvergranula, einer Tablette, einer Hartgelkapsel oder einer Weichgelkapsel.
10. Verfahren zur Erhöhung der Rate der Partikelbildung einer pharmazeutischen Zusammensetzung, die phospholipidbeschichtete Partikel eines in Wasser unlöslichen oder schlecht löslichen Arzneistoffs aufweist, wobei die Partikel einen Durchmesser von 0,05 bis 10 µm haben, wobei das Verfahren aufweist: Homogenisieren oder Mikrofluidisieren des Arzneistoffs in Gegenwart eines Gemischs aus 0,01 Gew.-% bis 50 Gew.-% eines Phospholipids, 0,01 Gew.-% bis 5,0 Gew.-% eines Modifikationsmittels für geladene Oberflächen und 0,01 Gew.-% bis 20 Gew.-% eines sterischen, stabilisierenden Block-Copolymers.
11. Verfahren nach Anspruch 10, wobei das Block-Copolymer aus Ethylenoxid und Propylenoxid gewonnen ist oder ein tetrafunktionelles Block-Copolymer ist, das durch sequentielle Addition von Ethylenoxid und Propylenoxid zu Ethylendiamin gewonnen ist, oder eine Kombination davon ist.
12. Verfahren nach Anspruch 11, wobei das Block-Copolymer in einer Menge von 0,1 Gew.-% bis 10 Gew.-% vorliegt.
13. Verfahren nach Anspruch 10, wobei das Phospholipid von Ei oder Pflanze stammt, oder ein synthetisches oder halbsynthetisches Phospholipid in teilweise oder vollständig hydrierter Form, in entsalzter Form oder in Salzform ist.
14. Verfahren nach Anspruch 13, wobei das Phospholipid ein natürlich vorkommendes Phospholipid ist, das in einer Menge von 0,05 Gew.-% bis 20 Gew.-% vorliegt.
15. Verfahren nach Anspruch 10, wobei das für geladene Oberflächen aus geladenen Phospholipiden, Phosphatidylcholin, Dimyristoylphosphatidylglycerol-Natriumsalz, Phosphatidylethanolamin, Phosphatidylserin, Phosphatidsäure ausgewählt ist oder eine Kombination davon ist.

16. Verfahren nach Anspruch 15, wobei das Modifikationsmittel für geladene Oberflächen in einer Menge von 0,05 Gew.-% bis 1,0 Gew.-% vorliegt.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen