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

(10) **DE 696 28 640 T2** 2004.05.19

(12) # Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 0 810 855 B1**
(21) Deutsches Aktenzeichen: **696 28 640.8**
(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US96/02356**
(96) Europäisches Aktenzeichen: **96 907 083.8**
(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 96/025921**
(86) PCT-Anmeldetag: **22.02.1996**
(87) Veröffentlichungstag der PCT-Anmeldung: **29.08.1996**
(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **10.12.1997**
(97) Veröffentlichungstag der Patenterteilung beim EPA: **11.06.2003**
(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **19.05.2004**

(51) Int Cl.[7]: **A61K 9/14**

(30) Unionspriorität:
393972 **24.02.1995** **US**

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

(73) Patentinhaber:
Elan Pharma International Ltd., Shannon, IE

(74) Vertreter:
Dörries Frank-Molnia & Pohlman, 80538 München

(72) Erfinder:
WONG, Sui-Ming, Collegeville, US; COOPER, R., Eugene, Berwyn, US; XU, Shugian, Exton, US

(54) Bezeichnung: **POLYALKYLEN-BLOCK-COPOLYMERE ALS OBERFLÄCHENMODIFIKATOREN FÜR NANOPARTIKEL**

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

GEBIET DER ERFINDUNG

[0001] Vorliegende Erfindung betrifft Nanopartikel, die Polyalkylenblockcopolymere als Oberflächenmodifikator besitzen.

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

[0002] Bioverfügbarkeit beschreibt den Grad, mit dem ein therapeutisches Mittel nach Verabreichung im Zielgewebe verfügbar wird. Viele Faktoren können die Bioverfügbarkeit beinflussen, einschließlich der Dosierungsform und verschiedener Eigenschaften, z. B. der Auflösungsgeschwindigkeit des therapeutischen Mittels. Schlechte Bioverfügbarkeit ist ein erhebliches Problem, mit welchem die Entwicklung pharmazeutischer Zusammensetzungen konfrontiert ist, besonders solcher, die einen schlecht wasserlöslichen Wirkstoff enthalten. Schlecht wasserlösliche therapeutische Mittel, d.h. solche, die eine Löslichkeit von weniger, als 10 mg/ml haben, tendieren dazu, aus dem gastrointenstinalen Trakt ausgeschieden zu werden, bevor sie in den Kreislauf absorbiert werden. Schlecht wasserlösliche therapeutische Mittel tendieren ausserdem dazu, für intravenöse Verabreichungstechniken, die hauptsächlich in Verbindung mit voll löslichen therapeutischen oder dliagnostischen Mitteln verwendet werden, gefährlich zu sein.

[0003] Nanopartikel, die in der US Patentschrift 5,145,684 beschrieben sind, sind Partikel, die aus einem schwer löslichen therapeutischen oder diagnostischen Mittel bestehen, auf denen ein nicht vernetzter Oberflächenmodifikator adsorbiert ist und die eine durchschnittliche Partikelgröße von weniger als 400 Nanometer (nm) haben. Diese Nanopartikel gewährleisten eine erhöhte Bioverfügbarkeit und verbesserte diagnostische Eigenschaften verglichen mit anderen Materialien, die größer sind.

[0004] In der US Patentschrift 4,534,959 wird eine Zusammensetzung in einem Aerosolbehälter beschrieben. Sobald die Zusammensetzung auf die Oberfläche lebender Gewebe gesprüht wird, geliert sie. Diese Zusammensetzung enthält ein Polyoxyethylen-Polyoxypropylen-Copolymer. Das Copolymer muß jedoch mit hohem Prozentanteil vorhanden sein. Ferner muß das therapeutische Mittel gelöst sein. Die US Patentschrift 3,867,533 betrifft eine weitere wässrige Gelzusammensetzung; die US Patentschrift 4,465,663 ist ähnlich und betrifft kosmetische Gele.

[0005] Eine große Vielfalt von Oberflächenmodifikatoren ist im '684 Patent und in nachfolgenden Patenten und Anmeldungen, die Nanolpartikel, wie hier beschrieben, betreffen, beschrieben. Es besteht jedoch ein stetiges Bedürfnis nach Oberflächenmodifikatoren mit Fließeigenschaften, die sie besonders vorteilhaft für eine Vielzahl von Verwendungen machen.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0006] Gemäß vorliegender Erfindung wird eine Zusammensetzung zur Verfügung gestellt, die Nanopartikel umfasst, die ein therapeutisches oder diagnostisches Mittel umfassen, an deren Oberfläche ein Oberflächenmodifikator adsorbiert ist, wobei die Weiterentwicklung darin besteht, dass der Oberflächenmodifikator ein Blockcopolymer ist, welches ein oder mehrere Polyoxyethylenblöcke und ein oder mehrere Polyoxy(alkylen höher als Ethylen)blöcke beinhaltet, wobei mindestens einige der Blöcke untereinander über eine Bindungsgruppe verbunden sind, dadurch gekennzeichret, dass die Bindungsgruppe eine Oxymethylengruppe ist.

[0007] Gemäß einer bevorzugten Ausführunlsform schließen die Nanopartikel ein therapeutisches oder diagnostisches Mittel ein.

Beschreibung der bevorzugten Ausführungsformen

[0008] Der Oberflächenmodifikator, der an die Oberfläche der erfindungsgemäßen Nanopartikel adsorbiert ist, ist ein Blockcopolymer, welches einen oder mehrere Polyoxyethylenblöcke und einen oder mehrere Polyoxy(alkylen höher als Ethylen)blöcke beinhaltet, wobei mindestens einige der Blöcke untereinander über eine Bindungsgruppe verbunden sind, dadurch gekennzeichnet, dass die Bindungsgruppe eine Oxymethylengruppe ist.

[0009] Bevorzugte erfindungsgemäße Capolymere schließen solche ein, bei denen die Polyoxy(alkylen höher als Ethylen)blöcke ausgewählt sind aus Polyoxypropylen- und Polyoxybutylenblöcken.

[0010] In einer Ausführungsform werden Blockcopolymere zur Verfügung gestellt, welche die folgenden Grundeinheiten in zufälliger Reihenfolge besitzten

$$-([P_n]CH_2O-)_x([Em]CH_2O)_y-$$

wobei
P für Oxypropylen steht;
E für Oxyethylen steht;
n für eine ganze Zahl von 2 bis 70, vorzugsweise von 4 bis 20, steht;
m für eine ganze Zahl von 2 bis 250, vorzugsweise von 9 bis 20, steht;
x für eine ganze Zahl von 1 bis 100, vorzugsweise von 1 bis 10, steht; und,
y für eine ganze Zahl von 1 bis 100, vorzugsweise von 1 bis 50 steht.

[0011] In einer besonders bevorzugten Ausführungsform werden Blockcopolymere verwendet, welche die folgenden Grundeinheiten in zufälliger Reihenfolge besitzen:

$$-[(E_rP_SE_r)CH_2O]_z-$$

wobei
P für Oxypropylen steht;
E für Oxyethylen steht;
r für eine ganze Zahl von 2 bis 160, vorzugsweise von 75 bis 150, steht;
s für eine ganze Zahl von 15 bis 65, vorzugsweise von 30 bis 50, steht; und,
z für eine ganze Zahl von 2 bis 50, vorzugsweise von 2 bis 10 steht.

[0012] Das Molekulargewicht eines Blockcopolymers, mittels Gel-Permeationschromatographie gegen Poly(oxyethylen)standards bestimmt, kann sich zwischen 10 000 bis 500 000, vorzugsweise zwischen 50 00 bis 250 000 bewegen.

[0013] Die Polymere können über ein Verfahren hergestellt werden, bei dem ein oder mehrere Polymere, die mit einer Dihydroxygruppe enden, ausgewählt aus Poly(ethylenglycol), Poly(alkylen höher als ethylenglycol) und Blockcopolymere davon, in einer Lösung mit einem Dihalomethan in Gegenwart einer Base reagieren.

[0014] Beispiele geeigneter Lösungsmittel, in denen die Reagenzien gelöst werden können, schließen Dihalomethane und andere bekannte organische Lösungsmittel, wie beispielsweise Benzol, Chlorbenzol und Toluol oder Gemische davon ein.

[0015] Vorzugsweise wird ein Überschuß des Dihalomethanreagenz als Lösungsmittel verwendet. Obwohl das Dihalomethan in einer Menge verwendet wird, die die stöchiometrische Menge zur Verbindung mit den polymeren Reaktanten bei weitem überschreitet, können noch Produkte mit hohem Molekulargewicht erzielt werden.

[0016] Obwohl jedes Dihalomethan oder Gemisch davon, wie Dichlormethan, Dibromomethan oder Diiodomethan verwendet werden kann, ist das bevorzugte Dihalomethan Dichlormethan.

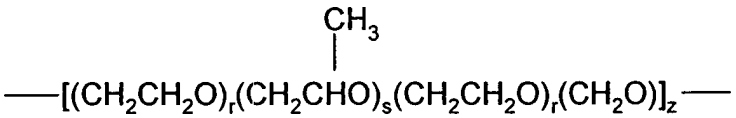
[0017] Die erforderlichen alkalischen Reaktionsbedingungen können durch die Zugabe ein oder mehrerer Basen, wie Natriumhydroxid und Kaliumhydroxid erhalten werden.

[0018] Beispiele für dihydroxyterminierte Ausgangspolymere schließen Polyethylenglycole (PEGs) und Polypropylenglycole (PPGs), die kommerziell erhältlich sind, ein. Spezifische Beispiele schließen PEG 400, PEG 6000 und PPG 1000 ein, bei denen die Zahl die mit dem Namen „PEG" oder „PPG" assoziert ist, das durchschnittliche Molekulargewicht des Polymers anzeigt und die proportional zu der durchschnittlichen Anzahl der Grundeinheiten an Oxyethylen oder Oxypropylen im Polymer ist. Bevorzugte Polyalkylenglycole besitzen ein Molekulargewicht, das sich zwischen 200 und 10 000 bewegt und im besonderen PEG 6000.

[0019] Weitere Beispiele für dihydroxyterminierte Ausgangspolymere schließen E-P-E Triblockcopolymere des Poly(oxyethylen) (E) und Poly(oxypropylen) (P) mit Dihydroxyenden ein, die in Form von Pluronic™-oberflächenaktiven Stoffen kommerziell erhältlich sind. Diese Ausgangsstoffe bilden den „$(E_rP_sE_r)$" Teil des oben definierten Blockcopolymers. Bevorzugte Triblockcopolymere besitzen ein Molekulargewicht zwischen 4000 und 15 000. Besondere Pluoronic™-oberflächenaktive Stoffe, die als Ausgangsstoff verwendet werden können, schließen F108, F68, F127, und L6000 und im besonderen F108, ein. Triblockcopolymerderivate des F 108, welches längere Kettenlängen an Propylenoxygruppen besitzt, liefern bessere hydrophobe Interaktionen mit den Partikeln des therapeutischen oder diagnostischen Mittels. Dies gewährleistet eine bessere Größenreduktion der Partikel. Darüber hinaus hat F 108 einen Gelierungspunkt, der bei niedrigen Konzentrationen sehr nahe bei der physiologischen Temperatur liegt. F 108 entspricht dem „$(E_rP_sE_r)$" Teil, r ist 141 und s ist 44.

[0020] Die Copolymere beinhalten sowohl hydrophile Polyoxyethylenblöcke und hdyrophobe Polyoxy(alkylen höher als Ethylen)blöcke. Das Gleichgewicht zwischen der Hydrophilie und der Hydrophobizität der Copolymere kann über die Auswahl des geeigneten Ausgangsmaterials angepaßt werden, um die benötigten optimalen physikalischen und chemischen Eigenschaften zu erhalten.

[0021] Das gegenwärtig bevorzugte Copolymer hat die Formel:



wobei r 141 , s 44 und z 3 bis 4 ist.

[0022] Die Blockcopolymere, die für die vorliegenden Erfindung geeignet sind, haben Fließeigenschaften, die für die Verwendung in therapeutischen und diagnostischen Zusammensetzungen wünschenswert sind. Besondere Beispiele der beschriebenen Blockcopolymere haben bei Konzentrationen, die so gering wie 2,5% w/v in phosphatbalancierter Salzlösung (PBS) oder in Wasser, sind, einen Gelierungspunkt in der Nähe der physiologischen Temperatur (37,4°C). Die Viskosität dieser Blockcopolymere bei 3,5% und 5,5% in PBS ändert sich abrupt von weniger als 20 cps bei Raumtemperatur zu mehr als 1500 cps bei physiologischer Temperatur, während der pH und die Osmolalität der Blockcopolymerlösungen vergleichbar zu PBS bleiben. Daher können Zusammensetzungen, die diese Blockcopolymere enthalten, als Zusammensetzungen mit niedriger Viskostität bei Raumtemperatur verabreicht werden (z. B. subcutan oder oral) und die zur Gelbildung tendieren, wenn sie physiologische Temperaturen erreichen.

[0023] Aufgrund dieser und anderer Eigenschaften, sind die beschriebenen Blockcopolymere als Bioadhesiva und/oder Mittel zur kontrollierten Freisetzung bei der Abgabe therpeutischer oder diagnostischer Mittel in Auge, Ohr, Lungensystem, Köperhohlräumen (biocavity) und imgastrointestinalem Trakt, geeignet.

Therapeutische und Diagnostische Mittel

[0024] Die gegenwärtigen Oberflächenmodifikatoren sind für therapeutische Mittel zur Behandlung des Auges, besonders therapeutische Mittel zur Behandlung von Glaukom, wie beispielsweise Betoptic™ erhältlich bei Alcon Laboratories (Betaxololhydrochlorid); Cortisporin™, erhältlich bei Burroughs Wellcome (Polymyxin B Sulfat), besonders geeignet. Das gegenwärtig bevorzugte therapeutische Mittel ist Timoptic™, erhältlich bei Merck & Co, dessen chemischer Name:
(S)-1-[(1,1-Dimethyl-ethylamino]-3-[[4-(4-morpholinyl)-1,2,5-thiadiazol-3-yl-oxy]-2-propanol-(Z)-butendioat (1 : 1)salz ist.

[0025] Die Partikel können eine große Auswahl weiterer therapeutischer und diagnostischer Mittel umfassen. (Therapeutische Mittel werden manchmal als Medikamente oder Pharmazeutika bezeichnet. Das als diagnostische; Mittel bezeichnete Mittel ist typischerweise ein Kontrastmittel, beispielsweise ein Röntgenkontrastmittel, kann aber auch jedes andere diagnostische Material sein.) Die therapeutischen oder diagnostischen Mittel sind als diskrete kristalline Phase vorhanden. Die kristalline Phase unterscheidet sich von einer nichtkristallinen oder amorphen Phase, welche sich bei Präzipitationsverfahren, wie beispielsweise in EP 275,796 beschrieben, ergeben.

[0026] Die Erfindung kann mit einer großen Vielfalt therapeutischer und diagnostischer Mittel durchgeführt werden. Das therapeutische oder diagnostische Mittel ist vorzugsweise in einer im wesentlichen reinen Form vorharden. Das therapeutische oder diagnostische Mittel muß in mindestens einem flüssigen Medium schlecht löslich und dispergierbar sein. Unter „schlecht löslich" wird ein therapeutisches oder diagnostisches Mittel verstanden, welches in dem flüssigen Dispersionsmedium eine Löslichkeit von weniger als 10 mg/ml und vorzugsweise von weniger als 1 mg/ml hat. Ein bevorzugtes flüssiges Dispersionsmedium ist Wasser. Die Erfindung kann jedoch mit jedem anderen flüssigen Medium ausgeführt werden, in welchem ein therapeutisches oder diagnostisches Mittel schlecht löslich und dispergierbar ist, einschließlich, zum Beispiel, wässrige Salzlösungen, Distelöl und Lösungsmittel, wie beispielsweise Ethanol, t-Butanol, Hexan und Glycol. Der pH des wässrigen Dispersionsmediums kann über im Stand der Technik bekannte Verfahren angepasst werden.

[0027] Geeignete therapeutische oder diagnostische Mittel können aus einer Vielzahl bekannter Klassen therapeutischer oder diagnostischer Mittel ausgewählt werden, einschließlich Schmerzmittel, entzündungshemmende Mittel, Anthelmintika, anti-arrhythmische Mittel, Antibiotika (einschließlich Penicilline), Antikoagulanzien, Antidepressiva, anti-diabetische Mittel, Antiepileptika, Antihistamine, Antihypertoniemittel, antimuscarinische Mittel, antimycobakterielle Mittel, antineoplastische Mittel, Immunsuppressiva, antithyroide Mittel, antivirale Mittel, anxiolytische Sedativa (Hypnotika und Neuroleptika), Adstringenzien, betaadrenozeptorblockierende Mittel, Bluterzeugnisse und Ersatz, inotrophe Herzmittel, Kontrastmittel, Corticosteroide, Hustensuppressoren (Expektorantien und mucolytische Mittel), diagnostische Mittel, diagnostische bildgebende Mittel, Diuretika, dopaminerge Mittel (Antiparkrinsonmittel), Hämostatika, immuriologische (immurological) Mittel, fettregulierende Mittel, Muskelrelaxantien, Parasympathomimetika (parasympathomimetics), parathyroide(s) Calcitonin und Biphosphonate, Prostaglandine, Radiopharmazeutika, Geschlechtshormone (einschließlich Steroide), Antiallergika, Appetitanreger (stimulants) und Anorektika (anoretic), Sympathomimetika (sympathomimetics), thyroide Mittel, Vasodilatanzien, und Xanthine. Bevorzugte therapeutische und diagnostische Mittel schließen solche ein, für die eine orale und intravenöse Verabreichung beabsichtigt ist. Eine Beschreibung dieser Klassen von therapeutischen und diagnostischen Mitteln und eine Liste der verschiedenen Arten innerhalb jeder Klasse kann bei Martindale, The Extra Pharmacopoeia, 29. Auflage, The Pharmaceutical Press, London, 1989, nachgeschlagen werden. Die therapeutischen und diagnostischen Mittel sind kommerziell verfügbar und/oder können durch im Stand der Technik bekannte Verfahren hergestellt werden.

[0028] Repräsentative, illustrative Arten therapeutischer und diagnostischer Mittel schließen:

5α,17α,-1'-(Methylsulfonyl)-1'H-pregn-20-yno[3,2-c]-pyrazol-17-ol(Danazol);
Steroid A;
Piposulfam;
Piposulfan;
Camptothecin und
Ethyl-3,5-diaceoamido-2,4,6-trüodonbenzoat
ein.

[0029] Die beschriebenen Blockcopolymeroberflächenmodifikatoren können mit NSAIDS verwendet werden. Oberflächenmodifizierte Nanopartikel, die ein NSAID umfassen, z. B. Naproxen, zeigen verringerte Magenreizungen und/oder ein rascheres Einsetzen nach oraler Verabreichung.

[0030] Geeignete NSAIDs können aus geeigneten sauren und nicht sauren Verbindungen ausgewählt werden. Geeignete saure Verbindungen schließen Carbonsäuren und Enolsäuren (enolic acids) ein. Geeignet nicht saure Verbindungen schließen beispielsweise Nabumeton, Tiaramid, Proquazon, Bufexamac, Flumizol, Epirazol, Tinoridin, Timegadin und Dapson ein.

[0031] Geeignete NSAIDs, die Carbonsäuren sind, schließen beispielsweise Salicylsäure und deren Ester, wie Aspirin, Diflunisal, Benorylat und Fosfosal ein; Essigsäuren, einschließlich Phenylessigsäuren wie Diclofenac, Alclofenac und Fenclofenac und Carbo- und heterocyclische Essigsäuren, wie Etodolac, Indomethacin, Sulindac, Tolmetin, Fentiazac und Tilomisol; Propionsäuren, wie Carprofen, Fenbufen, Flurbiprofen, Ketoprofen, Oxaprozin, Suprofen, Tiaprofensäure, Ibuprofen, Naproxen, Fenoprofen, Indoprofen, Pirprofen und Fenaminsäure (fenamic acid), wie Flufenaminsäure, Mefenaminsäure, Meclofenaminsäure und Nifluminsäure.

[0032] Geeignete NSAIDs, die Enolsäuren sind, schließen beispielsweise Pyrazolone, wie Oxyphenbutazon, Phenylbutazon, Apazon und Feprazon und Oxicame, wie Piroxicam, Sudoxicam, Isoxicam und Tenoxicarn ein.

[0033] Bevorzugte diagnostische Mittel schließen beispielsweise das röntgenbildgebenden Mittel WIN-8883 (Ethyl 3,5-diacetamido-2,4,6-triiodobenzoat) auch bekannt als der Ethylester der Diatrazoesäure (EEDA), WIN 67722, d. h. (6-Ethoxy-6-oxohexyl-3,5-bis(acetamido)-2,4,6-trüodobenzoat; Ethyl-2-(3,5-bis(acetamido)-2,4,6-triiodobenzoyloxy)butyrate (WIN 16318); Ethyldiatrizoxyacetat (WIN 12901); Ethyl-2-(3,5-bis(acetoamido)-2,4,6-trüodobenzoyloxy)propionat (WIN 16923); N-ethyl-2-(3,5-bis(acetamido)-2,4,6-trüodobenzoyloxyacetamid (WIN 65312); Isopropyl 2-(3,5-bis-(acetamido)-2,4,6-trüodobenzoyloxy)acetamid (WIN 12855); Diethyl 2-(3,5-bis(acetamido)-2,4,6-tüodobenzoyloxymalonat (WIN 67721) und Ethyl 2-(3,5-bis(acetamido)-2,4,6-trüodobenzoyloxy)phenylacetat (WIN 67585). Geeignete diagnostische Mittel sind in der US Patentschrift 5,260,478; der US Patentschrift 5,264,610; der US Patentschrift 5,322,679 und der US Patentschrift 5,300,739 offenbart.

[0034] Die gegenwärtigen Oberflächenmodifikatoren sind besonders geeignet für diagnostische Bildgebungsmittel, da sie ein exzellentes bioadhesives Ergebnis im GI-Trakt gewährleisten. Die Erhöhung der Viskosität und Gelierfähigkeit im GI-Trakt gewährleistet einen guten gleichmäßigen Film des diagnostischen Mittels an der Wand des Traktes und daher einen exzellenten Bildgebungseffekt, welches während mehr als 24 Stunden anhält.

Mahlen

[0035] Die beschriebenen Partikel können durch ein Verfahren hergestellt werden, welches die Schritte des Dispergierens des therapeutischen oder diagnostischen Mittels in einem flüssigen Dispersionsmedium und das Anwenden mechanischer Mittel in Gegenwart eines Mahlkörpers zur Reduzierung der Partikelgröße des therapeutischen oder diagnostischen Mittels auf eine effektive durchschnittliche Partikelgröße von weniger als ungefähr 400 nm, umfasst. Die Partikel können in Gegenwart eines Oberflächenmodifikators größenreduziert werden. Alternativ können die Partikel nach dem Zerreiben mit dem Oberflächenmodifikator in Kontakt gebracht werden.

[0036] Das ausgewählte therapeutische oder diagnostische Mittel wird kommerziell besorgt und/oder durch im Stand der Technik bekannte Verfahren als herkömmliche Grobform hergestellt. Es ist bevorzugt, aber nicht unbedingt notwendig, dass die Partikelgröße des ausgewählten groben therapeutischen oder diagnostischen Mittels, bestimmt über eine Siebanalyse, weniger als 100 um beträgt. Falls die grobe Partikelgröße des therapeutischen oder diagnostischen Mittels größer als ungefähr 100 μm ist, sind die Partikel des therapeutischen oder diagnostischen Mittels bevorzugterweise unter Verwendung eines herkömmlichen Mahlverfahrens, wie Luftstrahlmahlung oder Fragmentierungsmahlung auf eine Größe von weniger als 100 um zu reduzieren.

[0037] Das ausgewählte grobe therapeutische oder diagnostische Mittel kann dann einem flüssigen Medium, in welchem es im wesentlichen unlöslich ist, zur Bildung einer Vormischung zugefügt werden. Die Konzentration des therapeutischen oder diagnostischen Mittels in dem flüssigen Medium kann zwischen ungefähr 0,1–60% variieren und beträgt vorzugsweise 5-30% (w/w). Es wird bevorzugt, aber nicht als unbedingt notwendig erachtet, dass der Oberflächenmodifikator in der Vormischung anwesend ist. Die Konzentration des Oberflächenmodifikators kann von ungefähr 0,1 bis ungefähr 90 Gewichts-% variieren und beträgt vorzugsweise

zwischen 1–75 Gewichts-%, noch bevorzugter zwischen 20–60 Gewichts %, bezogen auf das kombinierte Gesamtgewicht des therapeutischen oder diagnostischen Mittels und des Oberflächenmodifikators. Die scheinbare Viskosität der Vormischungssuspension beträgt vorzugsweise weniger als ungefähr 1000 Centipoise.

[0038] Die Vormischung kann direkt dem mechanischen Mittel unterworfen werden, wobei die durchschnittliche Partikelgröße in der Dispersion auf weniger als 400 nm reduziert wird. Es wird bevorzugt, dass die Vormischung direkt verwendet wird, falls eine Kugelmühle zum Zerreiben verwendet wird. Alternativ kann das therapeutische oder diagnostische Mittel und gegebenenfalls der Oberflächenmodifikator in einem flüssigen Medium unter geeigneter Umwälzung, z. B. mit einer Walzenmühle oder eines Mixers vom Typ Cowles, dispergiert werden, bis eine homogene Dispersion beobachtet wird, in der mit bloßem Auge keine großen Agglomerate sichtbar sind. Es wird bevorzugt, dass die Vormischung vor dem Mahlen einem solchen Dispersionsschritt unterworfen wird, falls ein Umlauf-Mediummühle (recirculating mill) zum Zerreiben verwendet wird.

[0039] Das mechanische Mittel, das zur Reduktion der Partikelgröße des therapeutischen oder diagnostischen Mittels angewendet: wird, kann herkömmlicherweise die Form einer Dispersionsmühle annehmen. Geeignete Dispersionsmühlen schließen eine Kugelmühle, eine Reibungsmühle (attritor mill), eine Vibrationsmühle und eine Mahlkörpermühle, wie eine Sandmühle oder eine Perlmühle ein. Eine Mahlkörpermühle ist aufgrund der relativ geringeren benötigten Mahlzeit, bis zum Erreichen des beabsichtigten Ergebnisses, d.h. der gewünschten Partikelgrößenreduktion, bevorzugt. Für die Mahlkörpermühle beträgt die scheinbare Viskosität der Vormischung vorzugsweise ungefähr 100 bis ungefähr 1000 Centipoise. Für die Kugelmühle beträgt die scheinbare Viskosität ungefähr 1 bis zu ungefähr 100 Centipoise. Dieser Bereich tendiert dazu, ein optimales Gleichgewicht zwischen wirksamer Partikelfragmentierung und Mahlkörpererrosion zu leisten.

Darstellungsbedingungen

[0040] Die Zerreibezeit kann stark variieren und hängt primär von dem speziellen mechanischen Mittel und den ausgewählten Verfährensbedingungen ab. Bei der Kugelmühle können Bearbeitungszeiten von bis zu fünf Tagen oder länger benötigt werden. Andererseits liefern Bearbeitungszeiten von weniger als 1 Tag (Verweilzeit von einer Minute bis zu mehreren Stunden) in stark scherenden Mahlkörpermühlen das gewünschte Ergebnis.

[0041] Die Partikel müssen bei einer Temperatur größenreduziert werden, bei der das therapeutische oder diagnostische Mittel nicht wesentlich degradiert. Bearbeitungstemperaturen von weniger als ungefähr 25–40°C werden gewöhnlich bevorzugt. Falls erwünscht, kann die Verfahrenseinrichtung mit einer herkömmlichen Kühlungseinrichtung gekühlt werden. Das Verfahren wird bequem unter Umgebungstemperaturbedingungen ausgeführt und bei einem Verfahrensdruck, der für den Mahlprozess sicher und wirksam ist. Beispielsweise ist Umgebungsdruck typisch für Kugelnnühlen, Reibungsmühlen und Vibrationsmühlen. Zur Temperaturkontrolle wird z. B. das Ummanteln oder Eintauchen der Mahlkammer mit/in Eiswasser, vorgeschlagen. Verfahrensdrucke von ungefähr 1 psi (0,07 kg/cm^2) bis zu 50 psi (3,5 kg/cm^2) kommen in Betracht. Verfahrensdrucke von ungefähr 10 psi (0,7 kg/cm^2) bis ungefähr 20 psi (1,4 kg/cm^2) sind typisch.

[0042] Der Oberflächenmodifikator muß der Dispersion nach dem Zerreiben in einer Menge zugefügt werden, die oben bei der Vormischung beschrieben wurde, wenn er nicht in der Vormischung dabei war. Danach kann die Dispersion durch, z. B. starkes Schütteln, gemischt werden. Auf Wunsch kann die Dispersion einem Sonifizierungsschritt unterworfen werden, z. B. unter Verwendung einer Ultraschallenergiequelle. Die Dispersion kann beispielsweise einer Ultraschallenergie mit einer Frequenz von 20–80 kHz für eine Zeit von ungefähr 1 bis 120 Sekunden unterworfen werden.

[0043] Nachdem das Zerreiben abgeschlossen ist, wird der Mahlkörper von dem gemahlenen partikulierten Produkt (in entweder trockener oder flüssiger Form) unter Verwendung herkömmlicher Trennverfahren, wie Filtration, Sieben durch ein Maschensieb und ähnliches, abgetrennt.

Mahlkörper

[0044] Der Mahlkörper für den Partikelgrößenreduktionsschritt kann aus hartem Medium, vorzugsweise kugelförmig oder aus einzelnen Teilchen bestehend mit einer durchschnittlichen Größe von weniger als ungefähr 3 mm und mehr bevorzugt von weniger als ungefähr 1 mm, ausgewählt werden. Solche Mahlkörper können, falls erwünscht, die Partikel innerhalb kürzerer Verfahrenszeiten liefern und gewähren einen geringeren Verschleiß der Mahlvorichtung. Die Auswal des Mahlkörpermaterials wird nicht als kritisch erachtet. Wir haben gefunden, dass Zirconiumoxid, wie 95% ZrO, stabilisiert mit Magnesia, Zirconiumsilikat und Mahlkörper aus Glass, Partikel liefern, die einen Verunreinigungsgrad besitzen, der für die Herstellung pharmazeutischer Zusammensetzungen als akzeptabel erachtet wird. Andere Mahlkörper, wie; Edelstahl, Titian, Aluminium und 95% ZrO stabilisiert mit Ytterium, werden jedoch als ebenfalls geeignet erachtet. Bevorzugte Mahlkörper haben eine Dichte, die größer als ungefähr 3 g/cm^3 ist.

Polymere als Mahlkörper

[0045] Der Mahlkörper kann Partikel, vorzugsweise kugelförmige, z. B. Kügelchen, die im wesentlichen aus polymerem Harz bestehen, umfassen. Alternativ kann der Mahlkörper Partikel umfassen, die einen Kern mit einer anhaftenden Beschichtung aus polymerem Harz umfassen.
[0046] Im allgemeinen sind die für die vorliegende Verwendung geeigneten polymere Harze chemisch und physikalisch inert, im wesentlichen frei von Metallen, Lösungsmitteln und Monomeren und weisen eine ausreichende Härte und Sprödigkeit auf, die ermöglichen, dass sie während des Mahlens nicht abgesplittert oder zermalmt werden. Geeignete Polymerharzen schließen vernetzte Polystyrole, wie mit Divinylbenzol vernetztes Polystyrol; Styrolcopolymere; Polycarbonate; Polyacetale, wie z. B. Delrin™; Vinylchloridpolymere und -copolymere; Polyurethane; Polyamide; Poly(tetrafluoroethylene), z. B. Teflon™ und andere Fluoropolymere; Polyethylene hoher Dichte; Polypropylene; Celluloseether und -ester, wie Celluloseacetat; Polyhydroxymethacrylat; Polyhydroxyethylacrylat und silikonhaltige Polymere, wie z. B. Polysiloxane und ähnliche, ein. Das Polymer kann biologisch abbaubar sein. Biologisch abbaubare Polymere schließen beispielsweise Poly(lactide), Poly(glycolid)-copolymere aus Lactiden und Glycolid, Polyanhydride, Poly(hydroxyethylmethacylat), Poly(iminocarbonate), Poly(N-acylhydroxyprolin)ester, Poly(Npalmitoylhydroxyprolin)ester, Ethylen-Vinylacetat-Copolymere, Poly(orthoester), Poly(caprolactone) und Poly(phosphazene). Im Fall von biologisch abbaubaren Polymeren können Verunreinigungen des Mahlkörpers selbst vorteilhafterweise in vivo in biologisch akzeptable Produkte metabolisiert werden, die aus dem Körper ausgeschieden werden können.
[0047] Die Polymerharze können eine Dichte von 0,8 bis 3,0 g/cm^3 haben. Harze mit einer höheren Dichte sind insofern bevorzugt, als dass angenommen wird, dass sie eine wirksamere Partikelgrößenreduktion gewährleisten.
[0048] Die Mahlkörper bewegen sich vorzugsweise in einem Größenbereich von ungefähr 0,1 bis ungefähr 3 mm. Zum Feinmahlen haben die Mahlkörper vorzugsweise eine Größe von ungefähr 0,2 bis ungefähr 2 mm und mehr bevorzugt von ungefähr 0,25 bis ungefähr 1 mm.
[0049] In einem besonders bevorzugten Verfahren wird das therapeutische oder diagnostische Mittel in Form von Submicron-Partikeln hergestellt, indem das Mittel in Gegenwart eines Mahlkörpers mit einer mittleren Partikelgröße von weniger als ungefähr 75 Micron gemahlen wird.
[0050] Das Kernmaterial des Mahlkörpers kann bevorzugt aus Materialien ausgewählt werden, die, wenn sie als Kugeln oder Partikel hergestellt werden, als Mahlkörper bekannt sind. Geeignete Kernmaterialien schließen Zirconiumoxide (wie 95% Zirconiumoxid stabilisiert mit Magnesia oder Ytterium), Zirconiumsilikate, Glass, Edelstahl, Titan, Aluminium, Ferrit und ähnliche ein. Bevorzugte Kernmaterialien haben eine Dichte, die größer als ungefähr 2,5 g/cm^3 ist. Die Auswahl eines Kernmaterials mit hoher Dichte wird als Erleichterung der wirksamen Partikelgrößenreduktion erachtet.
[0051] Es wird angenommen, dass sich die geeignete Dicke des Polymermantels um den Kern in einem Bereich von ungefähr 1 bis umgefähr 500 Micron bewegt, obwohl eine Dicke außerhalb dieses Bereichs in einigen Anwendungen geeignet sein könnten. Die Dicke des Polymermantels beträgt vorzugsweise; weniger als der Duchmesser des Kerns.
[0052] Die Kerne können durch im Stand der Technik bekannte Verfahren beschichtet werden. Geeignete Verfahren schließen Spritzüberzug, Überzug im Flüssigkeitsbett und Schmelzüberzug ein. Eine Haftvermittlung oder Verbindungsschichten können gegebenenfalls verwendet werden, um die Adhesion zwischen dem Kernmaterial und dem Harzmantel zu verbessern. Die Adhesion des Polymermantels am Kernmaterial kann durch die Behandlung des Kernmaterials mit haftvermittelnden Verfahren, wie Aufrauhen der Kernoberfläche, Koronaentladungsbehemdlung und ähnlichen, verbessert werden.

Kontinuierliches Mahlen

[0053] In einem bevorzugten Mahlprozess werden die Partikel eher kontinuierlich als in Chargen hergestellt. Das kontinuierliche Verfahren umfasst die Schritte des kontinuierlichen Einführens des therapeutischen oder diagnostischen Mittels und des harten Mahlkörpers in die Mahlkammer, des Kontaktieren des Mittels mit dem Mahlkörper während des Aufenthaltes in der Kammer, um die Partikelgröße des Mittels zu reduzieren, des kontinuierlichen Entfernen des Mittels und des Mahlkörpers aus der Mahlkammer und des anschließenden Trennens des Mittels vom Mahlkörper.
[0054] Das therapeutische oder diagnostische; Mittel und der Mahlkörper werden kontinuierlich aus der Mahlkammer entfernt. Danach wird der Mahlkörper in einem zweiten Verfahrensschritt von dem gemahlenen, partikulärem Mittel (in entweder trockener oder flüssiger Dispersionsform) unter Verwendung herkömmlicher Trennungstechniken wie einfache Filtration, Sieben durch einen Maschenfilter oder Maschensieb und ähnlichen, getrennt. Weitere Trennungsmethoden, wie Zentrifugation, können auch angewendet werden.
[0055] In einer bevorzugten Ausführungsform werden das Mittel und der Mahlkörper durch die Mahlkammer im Kreislauf geführt. Beispiele geeigneter Mittel, um solch eine Rückführung zu bewirken, schließen herkömm-

liche Pumpen, wie peristaltische Pumpen, Diaphragmapumpen, Kolbenpumpen, Kreiselpumpen und andere positive Verdrängungspumpen ein, die keine genügend engen Toleranzbereiche verwenden, die den Mahlkörper beschädigen. Peristaltische Pumpen werden grundsätzlich bevorzugt.

[0056] Eine weitere Variation des kontinuierlichen Verfahrens schließt die Verwendung von gemischten Mahlkörpergrößen ein. Beispielsweise können größere Mahlkörper in konventioneller Weise verwendet werden, wenn solche Mahlkörper auf die Mahlkammer begrenzt bleiben. Kleinere Mahlkörper können kontinuierlich durch das System im Kreislauf geführt werden, und es kann zugelassen werden, das sie das bewegte Bett der größeren Mahlkörper passieren. In dieser Ausführungsform hat der kleinere Mahlkörper vorzugsweise eine durchschnittliche Partikelgröße von 1 bis 300 mm und der größere Mahlkörper eine mittlere Partikelgröße von 300 bis 1000 mm.

Präziptiationsverfahren

[0057] Ein weiteres Verfahren zur Herstellung der gewünschten nanopartikulären Dispersion ist die Mikropräzipitation. Dies ist ein Verfahren zur Herstellung stabiler Dispersionen des therapeutischen und diagnostischen Mittels in Gegenwart eines oberflächenmodifizierenden und die Kolloidstabilität fördernden oberflächenaktiven Mittels, welches frei von Spuren toxischer Lösungsmittel oder gelösten Schwermetalverunreinigungen ist, durch folgende Verfahrenschritte:

1) Auflösen des therapeutischen oder diagnostischen Mittels unter Rühren in wässriger Base,

2) Hinzufügen der obigen Formulierung 1) zu einer Lösung aus einem oberflächenaktiven Stoff (oder einem Oberflächenmodifikator) unter Rühren zur Bildung einer klaren Lösung, und

3) Neutralisieren der obigen Formulierung 2) unter Rühren mit einer geeigneten Säurelösung. Diesem Verfahren können sich folgende Schritte anschließen:

4) Entfernung des gebildeten Salzes durch Dialyse oder Diafiltration, und

5) Konzentration der Dispersion durch herkömmliche Mittel.

[0058] Dieses Mikropäzipitationsverfahren erzeugt eine Dispersion des therapeutischen oder diagnostischen Mittels mit Z-durchschnittlichem (Z-average) Partikelgrößendurchmesser von weniger als 400 nm (gemessen mit Photonenkorrelationsspektroskopie), die, wenn sich bei Raumtemperatur oder unter gekühlten Bedingungen aufbewahrt wird, stabil ist. Solche Dispersionen zeigen auch ein begrenztes Partikelgrößenwachstum bei Dekontaminierungsbedingungen im Autoklaven, die für pharmazeutische Standardmittel für den Blut-Pool(standard blood-pool pharmaceutical agents) verwendet werden.

[0059] Schritt 3 kann in semikontinuierlichen, kontinuierlichen Batch- oder kontinuierlichen Verfahren bei konstanten Durchalußgeschwindigkeiten der Reaktionskomponenten in computergesteuerten Reaktoren oder in Röhrenreaktoren, bei denen der pH der Reaktion über pH-Stat Systeme konstant gehalten werden kann, durchgeführt werden. Die Vorteile solcher Modifikationen sind, dass sie ein kostengünstigeres Herstellungsverfahren für die großtechnische Herstellung nanopartikulärer Dispersionssysteme bieten.

[0060] Zusätzliche Oberflächenmodifikatoren. können nach der Präzipitation zu der Dispersion gegeben werden. Danach kann die Dispersion, z. B. durch kräftiges Schütteln, gemischt werden. Die Dispersion kann gegebenenfalls einem Beschallungsschritt unterworfen werden, z. B. durch die Verwendung einer Ultraschallenergiequelle. Die Dispersion kann beispielsweise einer Ultraschallenergie mit einer Frequenz von 20–80 kHz für eine Dauer von 1 bis 120 Sekunden unterworfen werden.

[0061] In einer bevorzugten Ausführungsform folgt dem oben beschriebenen Verfahren ein Schritt 4, welcher das Entfernen gebildeter Salze; durch Diafiltration oder Dialyse umfasst. Dies wird im Fall der Dialyse über eine Standarddialyseeinrichtung und über Diafiltration unter Verwendung von im Stand der Technik bekannten Standarddiafiltrationseinrichtungen durchgeführt. Vorzugsweise besteht der letzte Schritt in der Konzentrierung des dispergierten Mittels auf eine gewünschte Konzentration. Dies wird entweder über Diafiltration oder Verdampfen unter Verwendung von im Stand der Technik bekannten Standardeinrichtungen bewirkt.

[0062] Ein Vorteil der Mikropräziptitation gegenüber der gemahlenen Dispersion besteht darin, dass das Endprodukt frei von Schwermeteillverunreinigungen ist, die aufgrund ihrer Toxizität vor der Formulierung des Produktes entfernt werden müssen, und die durch den Mahlkörper hervorgerufen werden.

[0063] Ein weiterer Vorteil des Mikropäziptationsverfahrens gegenüber der Lösungsmittelpräziptation besteht darin, dass das Endprodukt frei von Lösungsmittelspuren ist, die toxisch sein können und über teure Bearbeitung vor der Formulierung des Endproduktes entfernt werden müssen.

[0064] In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform des Mikropräziptationsverfahrens wird ein Kristallwachstumsmodifikator verwendet. Ein Kristallwachstumsmodifikator ist definiert als eine Verbindung, die einem Co-Präziptationsprozess in die Kristallstruktur der mikropräzipitierten Kristalle des pharmazeutischen Mittels inkorporiert wird und dadurch das Wachstum oder die Vergößerung des mikrokristallinen Präziptates durch die sogenannte Ostwald-Reifung verhindert. Ein Kristallwachstumsmodifikator (oder ein CGM) ist eine Chemikalie, deren chemische Struktur mindestens 75% identisch zu der des pharmazeutischen Mittels ist. Unter „identisch" wird verstanden, dass die Strukturen Atom für Atom und in ihrer Verbindung identisch sind. Struk-

turelle Identität ist durch 75% Identität der chemischen Struktur gegenüber dem therapeutischen oder diagnostischen Mittels auf der Basis des Molekulargewichtes charakterisiert. Die restlichen 25% der Struktur des CGM können fehlen oder durch eine andere chemische Struktur ersetzt sein. Der Kristallwachstumsmodifikator wird in Schritt 1) mit dem therapeutischen oder diagnostischen Mittel gelöst.

Partikelgröße

[0065] Partikelgröße, wie hier verwendet, bezieht sich auf eine durchschnittliche Partikelgröße, die durch übliche Partikelgrößenmeßmethoden bestimmt wird, welche dem Fachmann gut bekannt sind, wie Sedimentations-Feld-Fluß-Fraktionierung, Photonenkorrelationsspektroskopie oder Scheibenzentrifugation. Falls Photonenkorrelationsspektroskopie (PCS) als Verfahren zur Partikelgrößenbestimmung verwendet wird, ist der durchschnittliche Partikeldurchmesser der Z-Durchschnitt der Partikeldurchmesser, der dem Fachmann bekannt ist. Unter „einer effektiven durchschnittlichen Partikelgröße von weniger als ungefähr 400 nm" wird verstanden, dass mindestens 90% der Partikel eine gewichtete durchschnittliche Partikelgröße von weniger als 400 nm haben, wenn sie durch die oben beschriebenen Verfahren gemessen wird. In einer bevorzugten Ausführungsform beträgt die effektive durchschnittliche Partikelgröße weniger als ungefähr 300 nm und mehr bevorzugt von weniger als ungefähr 250 nm. In manchen Ausführungsformen wurde eine effektive Partikelgröße von weniger als 100 nm erreicht. In Bezug auf die effektive durchschnittliche Partikelgröße wird bevorzugt, dass mindestens 95% und mehr bevorzugt mindestens 99% der Partikel eine Partikelgröße unterhalb des effektiven Durchschnitts, z. B. 400 nm, haben. In besonders bevorzugten Ausführungsformen haben im wesentlichen alle Partikel eine Größe von weniger als 400 nm. In manchen Ausführungsformen haben im wesentlichen alle Partikel eine Größe von weniger als 250 nm.

Sterilisation

[0066] Die Sterilisation kann über eine Reihe von herkömmlichen Verfahren ausgeführt werden. Beispielsweise kann Dampf- oder Feuchthitzesterilisation bei Temperaturen von ungefähr 121 °C während einer Zeitdauer von ungefähr 15 Minuten verwendet werden. Nahe der Meereshöhe können solche Bedingungen mit Dampf bei einem Druck von 15 Pfund pro Quadratzoll (psi) bei atmosphärischem Druck im Überschuß erreicht werden.
[0067] Trockene Hitzesterilisation kann auch durchgeführt werdem, obwohl die Temperaturen, die zur Hitzesterilsation verwendet werden typischerweise 160°C für eine Zeitdauer von 1 bis 2 Stunden betragen.
[0068] Sterilisation kann in Gegenwart von Trübungspunktmodifikatoren, wie geladene Phospholipide und gewisse nichtionische und ionische Verbindungen, stattfinden.

Trübungspunktmodifikatoren

[0069] Der Trübungspunkt bezeichnet diejenige Temperatur, bei der der Oberflächenmodifikator (Surfactant) aus der Lösung ausfällt. Unter dem Ausdruck „Trübungspunktmodifikator" wird eine Verbindung verstanden, die den Trübungspunkt des Oberflächenmodifikators beeinflußt. Die Trübungspunktmodifikatoren heben insbesondere den Trübungspunkt der Oberflächenmodifikatoren in den Zusammensetzungen an. Dadurch dissoziieren die Oberflächenmodifikatoren nicht von der Oberfläche der Nanopartikel bei den Temperaturen, die zum Autoklavieren verwendet werden. Daher agglomerieren Nanopartikel, die derart modifiziert sind, nicht während des Sterilisationsprozesses und behalten demnach nach der Sterilsation ihre effektive durchschnittliche Partikelgröße von weniger als ungefähr 400 nm.
[0070] Beispiele für Trübungspunktmodifikatoren schließen geladene Phospholipide ein. Geladene Phospholipide schließen jegliche Lipide ein, die eine Nettoladung haben, d.h. jedes ionische Phospholipid mit einer positiven oder negativen Nettoladung. Beispiele schließen solche Phospholipide, wie das synthestische Phospholipid Dimyristoylphosphatidiylglycerol (DMPG), 1-Palmitoyl-2-oleoylphosphatidylserin, DL-alpha-Phosphatidyl-L-serin-dipalmitoyl und Cardiolipin (Diphosphatidylglycerol) ein. Synthetische Phospholipide sind typischerweise in hoher Reinheit erhältlich und sind relative stabil und physiologisch verträglich. Ein bevorzugtes Phospholipid ist ein negativ geladenes Phospholipid. Ein bevorzugtes negativ geladenes Phospholipid ist Dimyristoylphosphatidylglycerol.
[0071] Das geladene Phospholipid kann in einer Menge von 0,005–20 Gewichts-%, vorzugsweise 0,01–15 Gewichts-%, mehr bevorzugt 0,05–10 Gewichts-%, basierend auf dem Gesamtgewicht der nanopartikulären Suspension, präsent sein.

Geeignete Phospholipide

[0072] Geeignet geladene Phospholipide, die als Trübungspunktmodifikatoren verwendet werden können,

schließen:

(a) POPS: 1-Palmitoyl-2-oleoylphosphatidylserin
(b) DPPS: Dipalmitoylphosphatidylserin
(c) DPPE: Dipalmitoylphosphatidylmonomethylethanolamin
(d) DMPG: Dimyristoylphosphatidylglycerol
(e) Cardiolipin ein.

[0073] Nicht-ionische und ionische Trübungspunktmodifikatoren Sterilisation kann in Gegenwart von nicht-ionischen Trübungspunktmodifikatoren stattfinden. Beipiele für geeignete nicht-ionische Kristallisationspunktmodifikatoren schließen Polyethylenglycole, z. B. PEG 300, PEG 400, PEG-1000 und PEG 2000, die bei J. T. Baker Chemical Co. erhältlich sind, Propylenglycol, Ethanol, Hydroxypropylcyclodextrin und/oder Glycerol, welche das Partikelwachstum während der Sterilisation minimieren, ein. Ein bevorzugter nicht-ionische Trübungspunktmodifikator ist PEG 400.

[0074] Sterilisation kann in Gegenwart von ionischen Trübungspunktmodifikatoren, wie anionischen oberflächenaktiven Verbindungen, z. B. Natriumdodecylsulfat (SDS), Capronsäure, Caprylsäure, Dioctylsulfosuccinat (DOSS) und Natriumoleat, oder einer kationischen oberflächenaktiven Verbindung, wie Dodecyltimethylammoniumbromid (DTAB) und Tetradecyltrimethylammoniumbromid, auch bekannt als Cetrimid (TTAB), stattfinden, welche die Partikelgröße während der Sterilisation minimieren.

Zusatzstoffe nach der Sterilisation

[0075] Die Zusammensetzung kann außerdem nach der Sterilisation (wie z. B. durch Autoklavieren) mit einer nicht-ionischen oberflächenaktiven Substanz versehen werden. Der Zweck dieser zusätzlichen nicht-ionischen oberflächenaktiven Substanz besteht darin, die Maskierung der Ladungen auf der die Phospholipide enthaltenden Oberfläche der Nanopartikel zu unterstützen. Die Maskierung dieser Ladungen ermöglicht eine längere Zirkulation der Nanopartikel, die in intravenösen Anwendungen verwendet werden.

Lyophilisation

[0076] Die Zusammensetzungen können über das Lyophilisationsverfahren getrocknet werden. Lyophilisation ist das Verfahren der Gefriertrocknung einer Zusammensetzung, um überschüssiges Wasser zu entfernen. Das Verfahren schließt die Sublimation des gefrorenen Wassers ein, üblicherweise unter Bedingungen mit reduziertem Druck.

Kryoprotektoren

[0077] Kryoprotektoren (kryoprotektive Mittel oder Zusammensetzungen) sind Mittel, die chemische Zusammensetzungen, Zellen oder Gewebe vor den schädlichen Auswirkungen des Gefrierens, welche das Lyophilisationsverfahren begleitet, schützt. Im Fall von Nanopartikeln schützen die Kryoprotektoren vor der Agglomeration, die durch das Lyophilisationsverfahren verursacht wird.

[0078] Kryoprotekoren schließen beispielsweise Kohlenhydrate, wie das Saccharid Saccharose, Zuckeralkohole, wie Mannitol, oberflächenaktive Stoffe, wie Tween™, als auch Glycerol und Dimethylsulfoxid ein. Ein bevorzugter Kryoprotektor ist ist ein Kohlenhydrat. Ein bevorzugtes Kohlenhydrat ist ein Saccharid oder ein Disaccharid. Ein bevorzugtes Disaccharid ist Saccharose.

[0079] Kryoprotektoren können in einer Menge anwesend sein, die für die Lyophilisation der Nanopartikel ausreicht. Kryoprotektoren können in einer Menge von 0,5% bis 90%, vorzugsweise 1–50% und meistbevorzugt in einer Menge von ungefähr 2% bis ungefähr 25%, basierend auf dem Gesamtgewicht der nanopartikulären Suspension, anwesend sein.

[0080] Die nanopartikuläre Zusammensetzung kann mit dem Kryoprotekor vor der Lyophilisierung in Kontakt gebracht werden. Das Kontaktieren kann durch das Zufügen einer Kryoprotektorlösung zu einer Suspension aus Nanopartikeln, gefolgt von einer Lyphilisation bei einer Temperatur und einer Dauer, die für eine wirksame Gefriertrocknung der Suspension aus Nanopartikeln ausreicht, erfolgen.

Dosierungsformen

[0081] Die resultierende Dispersion ist stabil und besteht aus dem flüssigen Dispersionsmedium und den beschriebenen Partikeln. Die Dispersion aus oberflächenmodifizierten therapeutischen oder diagnostischen Mitteln, die Nanopartikel beinhalten, kann auf die Zuckerkugeln oder auf einen pharmazeutischen Arzneimittelträger über Sprühbeschichtung in einem Fließbett-Spühbeschichter durch im Stand der Technik bekannte Verfahren aufgetragen werden.

Feste Formen

[0082] Feste Dosierungsformen für die orale Verabreichung schließen Kapseln, Tabletten, Pillen, Puder und Granulate ein. Bei solchen festen Dosisformen wird dem Wirkstoff mindestens eine inerter gebräuchlicher Arzneimittelträger (oder Träger), wie Natriumcitrat oder Dicalciumphosphat oder (a) (ein) Streckmittel oder Füllstoff, wie beispielsweise Stärke, Lactose, Saccharose, Glucose, Mannitol, Kieselsäure, (b) ein Bindemittel, wie beispielsweise Carboxymethylcellulose, Alginate, Gelatine, Polyvinylpyrrolidon, Saccharose und Akaziengummi, (c) ein Netzmittel, wie beispielsweise Glycerol, (d) ein Sprengmittel, wie beispielsweise Agar-Agar, Calciumcarbonat, Kartoffel- oder Tapiokastärke, Alginsäure, bestimmte komplexe Silikate und Natriumcarbonat, (e) einen Lösungsverzögerer, wie beispielsweise Paraffin, (f) einen Absorptionsbeschleuniger, wei beispielsweise quarternäre Ammoniumverbindungen, (g) ein Benetzungsmittel, wie beispielsweise Cetylalkohol und Glycerolmonostearat, (h) ein Adsorptionsmittel, wie beispielsweise Kaolin und Bentonit und (i) ein Schmiermittel, wie beispielsweise Talk, Calciumstearat, Magnesiumstearat, feste Polyethylenglycole, Natriumlaurylsulfeit oder Mischungen davon, beigemengt. Im Fall von Kapseln, Tabletten und Pillen können die Dosierungsformen auch Puffermittel umfassen.
[0083] Feste Zusammensetzungen ähnlicher Art können auch als Streckmittel in weich- und hartgefüllten Gelatinekapseln unter Verwendung von Füllmitteln wie Laktose oder Milchzucker als auch hochmolekulare P'olyethylenglycole und ähnlichem, eingesetzt werden.
[0084] Feste Dosierungsformen wie Tabletten., Dragees, Kapseln, Pillen und Granulate können mit Beschichtungen und Schalen, wie enterischen Beschichtungen und anderen, im Stand der Technik bekannten Beschichtungen, hergestellt werden. Sie können Trübungsmittel beinhalten und können so beschaffen sein, dass sie den Wirkstoff oder die Wirkstoffe in einem bestimmten Teil des Verdauungstraktes in einer verzögerten Art und Weise freisetzen. Beispiele für einbettende Zusammensetzungen, die verwendet werden können, sind polymere Substanzen und Wachse.
[0085] Die Wirkstoffe können auch in mikroeingekapselter Form, wenn dienlich mit einem oder mehreren der oben erwähnten Arzneimittelträgern, vorliegen.

Flüssige Formen

[0086] Flüssige Dosierungsformen für die orale Verabreichung schließen pharmazeutisch verträgliche Emulsionen, Lösungen, Suspensionen, Sirupe und Elixiere ein. Außer dem Wirkstoff kann die flüssige Dosierungsform inerte Verdünnungsmittel, die üblicherweise im Stand der Technik verwendet werden, wie Wasser oder andere Lösungsmittel, Lösungsvermittler und Emulgatoren, beispielsweise Ethylalkohol, Isopropylalkohol, Ethylcarbonat, Ethylacetat, Benzylalkohol, Benzylbenzoat, Propylenglycol, 1,3-Butylenglycol, Dimethylformamid, Öle, insbesondere Baumwollsamenöl, Erdnußöl, Weizenkeimöl, Olivenöl, Rizinusöl und Sesamöl, Glycerol, Tetrahydrofurfurylalkohol, Polyethylenglykole und Sorbitanfettsäureester oder Mischungen dieser Substanzen oder ähnliches, enthalten.

Rektale oder vaginale Verabreichung

[0087] Zusammensetzungen für rektale oder vaginale Verabreichungen sind vorzugsweise Zäpfchen, die durch Mischen der Verbindungen mit geeigneten nicht-irritierenden Arzneimittelträgern, wie Kakaobutter, Polyethylenglycol oder einem Zäpfchenwachs, die bei normalen Temperaturen fest, jedoch bei Körpertemperatur flüssig sind und daher im Rektum oder im Vaginalraum schmelzen und den Wirkstoff freisetzen, hergestellt werden.

Topische Formen

[0088] Dosierungsformulierungen für die topische Verabreichung einer Verbindung schließen Salben, Puder, Sprays und Inhalationsmittel ein. Der Wirkstoff wird unter sterilen Bedingungen einem physiologisch verträglichen Träger und Konservierungsstoffen, Puffern oder Treibmitteln, sofern notwendig, beigemengt. Ophthalmische Formulierungen, Augensalben, Puder und Lösungen werden ebenfalls als zum Schutzbereich dieser Erfindung gehörend betrachtet.
[0089] Dosierungshöhe Die eigentliche Dosierungshöhe der Wirkstoffe in der Zusammensetzung kann variiert werden, um diejenige Menge des Wirkstoffes zu erhalten, die wirksam ist, um eine gewünschte therapeutische oder diagnostische Antwort für eine spezielle Zusammensetzung und in speziellen Verabreichungsverfahren zu erhalten. Die ausgewählte Dosierungshöhe hängt daher vom gewünschten therapeutischen oder diagnostischen Effekt, dem Verabreichungsweg, der gewünschten Dauer der Behandlung und weiteren Fakoren ab.
[0090] Die täglich Gesamtdosis, die einem Wirt in einer Einzeldosis oder in Teildosen verabreicht wird, bewegt

sich in Mengen von beispielsweise ungefähr 1 Nanomol bis ungefähr 5 Mikromol pro Kilogramm Körpergewicht. Zusammensetzungen, die die Dosis in Einheiten enthalten, können die Dosis als Teil derjenigen Einheit enthalten, die verwendet wird, um die tägliche Dosis zu ereichen. Es versteht sich jedoch, das die spezifische Dosishöhe eines bestimmten Patienten von einer Vielfalt an Faktoren abhängig ist, einschließlich Körpergewicht, genereller Gesundheitszustand, Geschlecht, Nahrung, Zeitpunkt und Weg der Verabreichung, Absorptionsrate und Ausscheidung, Kombination mit anderen therapeutischen Mitteln und des Schweregrades der bestimmten, zu behandelnden Krankheit.

Verhältnisse

[0091] Die relative Menge eines therapeutischen oder diagnostischen Mittels und des Oberflächenmodifikator kann stark variieren und die optimal Menge des Oberflächenmodifikators kann beispielsweise von dem speziellen ausgewählten therapeutischen oder diagnostischen Mittel und dem Oberflächenmodifikator, der kritischen Micellenkonzentration des Oberflächenmodifikators, falls er Micellen bildet, dem Hydrophilie-Lipophiliegleichgewicht (HLB) des Stabilisators, dem Schmelzpunkt des Stabilisators, seiner Wasserlöslichkeit, der Oberflächenspannung der wässrigen Lösung des Stabilisators, etc., abhängen. Der Oberflächenmodifikator ist vorzugsweise in einer Menge von ungefähr 0,1–10 mg pro Quadratmeter Oberfläche des therapeutischen oder diagnostischen Mittels anwesend. Der Oberflächenmodifikator kann in einer Menge von 0,1– 90%, vorzugsweise 20–60 Gewichts %, bezogen auf das Gesamtgewicht der trockenen Partikel, anwesend sein.

Isotonie

[0092] Isotonie bezieht sich auf dem osmotischen Druck einer Lösung. Eine Lösung, die in den Blutkreislauf eines Individuums verabreicht wird, wird typischerweise so hergestellt, das der osmotische Druck der Lösung dem des osmotischen Drucks des Blutes entspricht. Eine solche Lösung wird als isotonisch bezeichnet.

[0093] Eine die Isotonie aufrechterhaltenden Verbindung ist eine Verbindung, die eine Aufrechterhaltung oder Änderung einer Lösung, welche die Lösung isotonisch macht, bewirkt. Eine solche die Isotonie aufrechterhaltende Verbindung wird den osmotischen Druck einer Lösung, die die Zusammensetzungen enthält, so anpassen, dass eine isotonische Lösung gewährleistet oder aufrechterhalten wird.

[0094] Die Isotonie aufrechterhaltende Verbindungen schließen beispielsweise Mannitol, Dextrose, Natriumchlorid, Kaliumchlorid, und Ringer's Lactat ein. Bevorzugte die Isotonie aufrechterhaltende Verbindungen schließen Mannitol und Dextrose ein.

[0095] pH-Abwägungen

[0096] Der pH-Wert einer Lösung, die dem Körper verabreicht werden soll ist ebenfalls ein wichtiger Faktor. Typischerweise sollten die pH-Werte weder zu sauer noch zu basisch sein. Um den geeigneten pH-Wert einer Lösung aufechtzuhalten, werden vorzugsweise Verbindungen zur Verfügung gestellt, die den pH-Wert aufrechterhalten. Diese Verbindungen liefern eine Pufferkapazität für die Lösung zur Verfügung, die extreme pH-Werte der Lösung aufgrund von Lagerung oder anschließender Handhabung verhindert.

[0097] Verbindungen, die den pH-Wert aufechterhalten, schließen beispielsweise gut bekannte Puffer, wie Tris-Base, HEPES, Carbonat-, Phosphat-, Citrat- und Acetatsalze ein. Ein bevorzugter Puffer ist Natriumphosphat (entweder mono- oder dibasisch oder beides).

Zusatzstoffe

[0098] Neben solchen inerten Verdünnungsmitteln kann die Zusammensetzung auch Hilfsstoffe einschließen, wie Netzmittel, Emulgatoren, Suspensionsmittel, Süßstoffe, Geschmacks- und Parfumstoffe.

[0099] Suspensionen können neben dem Wirkstoff Suspensionsmittel, beispielsweise ethoxylierte Isostearylalkohole, Polyoxyethylensorbitol und Sorbitanester, mikrokristalline Cellulose, Aluminiummetahydroxid, Bentonit, Agar-Agar und Tragacanth oder Mischungen dieser Substanzen und ähnliches enthalten.

[0100] Diese Zusammensetzungen können auch Hilfsstoffe, wie Konservierungsstoffe, Netzmittel, Emulgatoren und Dispergiermittel enthalten. Die Aktivität von Mikroorganismen kann durch verschiedene antibakterielle und antifugale Mittel, beispielsweise Parabene, Chlorbutanol, Phenol, Sorbinsäure und ähnlichem, verhindert werden: Es kann auch wünschenswert sein, isotonische Substanzen, beispielsweise Zucker, Natriumchlorid und ähnliches, einzuschließen. Verlängerte Absorption der injizierbaren, pharmazeutischen Form kann durch die Verwendung von absorptionsverzögernden Mitteln, beispielsweise Aluminiummonostearat und Gelatine, erreicht werden.

Verfahren zur Behandlung

[0101] Ein Verfahren zur Behandlung oder Diagnose von Säugetieren umfasst die Verabreichung einer wirk-

samen Menge der oben beschriebenen Zusammensetzung des therapeutischen oder diagnostischen Mittels an eine Säugetier, welches einer solchen Behandlung bedarf. Die ausgewählte Dosierungshöhe des therapeutischen oder diagnostischen Mittels für die Behandlung ist wirksam, um eine gewünschte therapeutische oder diagnostische Antwort mit einer speziellen Zusammensetzung und einem speziellen Verabreichungsverfahren zu erhalten. Die ausgewählte Dosierungshöhe hängt daher von dem bestimmten therapeutischen oder diagnostischen Mittel, der gewünschten therapeutischen oder diagnostischen Wirkung, dem Verabreichungsweg, der gewünschten Behandlungsdauer und weiteren Faktoren ab.

[0102] Es wird in Erwägung gezogen, dass die therapeutischen oder diagnostischen Zusammensetzungen besonders zur oralen, subcutanen, topischen und nasalen Verabreichungsanwendungen geeignet sind. Es wird erwartet, dass schlecht wasserlösliche therapeutische oder diagnostische Mittel, die vor dieser Erfindung nicht subcutan verabreicht werden konnten, sicher verabreicht werden können.

[0103] Außerdem, können therapeutische und diagnostische Mittel, die aufgrund schlechter Bioverfügbarkeit nicht oral verabreicht werden konnten, jetzt wirksam verabreicht werden.

Diagnose

[0104] Ein Verfahren zur diagnostischen Bildgebung zur Verwendung in medizinischen Verfahren entsprechend dieser Erfindung, umfasst die Verabreichung einer diagnostischen Zusammensetzung zur Erzeugung eines Kontrastbildes, in einer einen wirksamen Kontrast erzeugenden Menge an den Körper eines Individuums, welcher einer diagnostischen Abbildung bedarf. Außer humanen Patienten kann das Individuum Säugetierspezies, wie Hasen, Hunde, Katzen, Affen, Schafe, Schweine, Pferde, Rinder und ähnliche, einschließen. Danach wird wenigstens ein Teil des Körpers, der das verabreichte Kontrastmittel enthält, Röntgenstrahlen oder einem magnetischen Feld ausgesetzt, um ein Rötgen- oder ein Kernspinbild, welches die Anwesenheit des Kontrastmittels spiegelt, zu erzeugen. Das Abbildungsmuster (image pattern) kann dann visualisiert werden.

[0105] Jedes Röntgenvisualisierungsverfahren, vorzugsweise ein Verfahren mit hohem Kontrast, wie Computertomographie, kann in herkömmlicher Weise angewendet werden. Alternativ kann das Abbildungsmuster direkt durch eine Kombination aus einem röntgenempfindlichen Leuchtstoffschirm mit einem photographischen Silberhalidfilm oder durch die Verwendung eines Leuchtstoffschirmspeichers betrachtet werden.

[0106] Die Visualisierung kann mit einem magnetresonanzbildgebendem System mit einem kommerziell erhältlichen Kernspinsystem, wie ein General Electric 1.5 T Sigma Bildgebungssystem [1H Resonanzfrequenz 63,9 Megahertz (MHz)] erreicht werden. Kommerziell erhältliche Kernspinsysteme sind typischerweise durch die verwendete Magentfeldstärke, mit einer Feldstärke von 2,0 Tesla als gängiges Maximum und 0,2 Tesla als gängiges Minimum, charakterisiert. Bei einer gegebenen Feldstärke hat jeder Kern eine charakteristische Frequenz. Bei einer Feldstärke von 1,0 Tesla beträgt die Resonanzfrequenz für Wasserstoff beispielsweise 42,57 MHz; für Phosphor-31 beträgt sie 17,24 MHz und für Natrium-23 beträgt sie 11,26 MHz.

[0107] Die in einer Zusammensetzung für einen Kontrast wirksame Menge eines diagnostisches Mittels ist diejenige Menge, die notwendig ist, um das Sichtbarmachen eines Gewebes mit beispielsweise Kernspin- oder Röntgenbildgebung, zu gewährleisten. Das Mittel zur Bestimmung der für einen Kontrast notwendige Menge in einem bestimmten Individuum wird, wie im Stand der Technik bekannt, von der Beschaffenheit des verwendeten reaktiven magnetischen Materials, der Masse des abzubildenden Individuums, der Empfindlichkeit des Kernspin- oder des Röntgenbildgebungssystem und ähnlichem, abhängen.

[0108] Nach Verabreichung der Zusamnensetzungen ruht das Individuum solange, bis die verabreichten Zusammensetzungen sich im ganzen Individuum verteilt haben und in die Gewebe des Säugetiers eingedrungen sind. Eine ausreichend lange Zeitdauer beträgt typischerweise ungefähr 20 bis ungefähr 90 Minuten und vorzugsweise ungefähr 20 Minuten bis ungefähr 60 Minuten.

[0109] Die folgenden Darstellungen erläutern die Herstellung eines Blockpolymers, welches für die vorliegenden Erfindung geeignet ist.

Darstellung

[0110] Ein oxymethylenverknüpftes Multiblockcopolymer wurde durch die Reaktion eines $E_{141}P_{44}E_{141}$ Triblockcopolymers des Poly(oxyethylens) (E_{141}) und eines Poly(oxypropylen) (P_{44}) mit einem duchschnittlichen Molekulargewicht von 14 500 (Pluronic™108) mit Dichlormethan in Gegenwart von Kaliumhydroxid hergestellt.

[0111] Feingemahlenes Kaliumhydroxid (66 g) wurde mit Dichloromethan (300 ml) unter Stickstoffatmosphäre bei Raumtemperatur in einem 1-Liter-Harzkessel (resin kettle), der mit einem Kondensator und einem mechanischen Rührer ausgestattet war, gemischt. Dazu wurde ein Triblockcopolymer (100 g), welches in Dichlormethan (700 ml) dispergiert wurde, hinzugefügt.

[0112] Das Ganze wurde während ungefähr zwei Stunden gerührt, dann wurde zusätzlichen Dichlormethan (500 ml) zugegeben, um die Viskosität der Polymerlösung zu reduzieren. Die Lösung wurde durch ein Celite™

Bett (Kieselguhr) gefiltert und unter Rotation und Vaccum verdampft, um ein Polymer zu erhalten.
[0113] Das Polymer wurde durch Gel-Permeationchromatographie (GPC) charakerisiert. Es wurde Dimethylformamid (DMF) als Elutionsmittel und Stryagel-Säulen, die mit Poly(oxyethylen)standards kalibiert wurden, verwendet. Die Molekulargewichte und Molekulargewichtsverteilungen wurden aus den GPC-Kurven unter Bezugnahme auf diese Kalibrierung erhalten. Die Herstellung wurde drei Mal mit verschiedenden Durchschnittsmolekulargewichten, zwischen 50 824 und 68 092, wiederholt. Der Gelierungspunkt bei einer Konzentration von 4% bewegte sich zwischen 33 und 36°C.
[0114] Zweite Darstellung Pluronic™ F 108, welches in der ersten Darstellung verwendet wurde, und Polyethylenglycol (50 g) wurden in Dichlormethan gelöst und rasch zu einer gerührten Suspension aus pulverförmigem Natriumhydroxid (100 g) und Dichloromethan (275 ml) hinzugefügt und unter Stickstoff für 15 bis 18 Stunden gerührt. Die Mischung wurde mit Dichloromethan (1200 ml) verdünnt, sich setzen gelassen und durch ein Celite Bett gefiltert, um anorganische Substanzen zu entfernen. Das Lösungsmittel wurde dann verdampft.
[0115] Das Polymerprodukt besitzt ein durchschnittliches Molekulargewicht von 89 267 und einen Gelierungspunkt von 46°C (Konzentration 4% in deionisiertem Wasser).

Beispiele 1 und 2:

[0116] Darstellung von Nanopartikeln mit diagnostischen Mitteln für die orale Bildgebung in Ratten.
[0117] Die folgenden Formulierungen wurden bei 20% (EEDA) und 4% (w/v) oberflächenaktivem Stoff dargestellt. Eine 6%ige Stammlösung wurde durch Lösen von 600 ml des oberflächenaktiven Stoffes, der in der ersten Darstellung hergestellt wurde (nachstehend SM 108 genannt) oder 600 ml des oberflächenaktiven Stoffes, der nach der zweiten Darstellung hergestellt wurde (nachstehend SM 108/6000 genannt) in 10 ml deionisiertem Wasser hergestellt.
[0118] Zu zwei 20 ml Flaschen wurde jeweils 10 ml $ZrSiO_4$ Kügelchen mit einer Größe von 1,1 mm, 1 g EEDA, 4 ml der 6%igen Stammlösung und 1,26 ml deionisiertes Wasser hinzugefügt. Die Flaschen mit den Proben wurden verschlossen und in einem Planetenwalzwerk (planetary mill), welches mit 165 Umdrehungen/Minute für 3 Tage bei einer Temperatur unterhalb von 30 Grad betrieben wurde, plaziert. Am dritten Tag wurde zur, Partikelgrößenmessung via PCS ein Aliquot jeder Probe 300fach mit ionisiertem Wasser verdünnt.
[0119] Die SM 108 Nanopartikel hatten eine mittlere Partikelgröße von 230 nm; die SM 108/600 Nanopartikel hatten eine mittlere Partikelgröße von 312 nm.
[0120] Diese Daten zeigen, dass das Polyalkylenblockcopolymer in der Lage war, die mittlere Partikelgröße eines Kontrastmittels wirksam auf weniger als 400 nm zu reduzieren. Die Evaluierung des Temperatureffekte auf diese beiden Formulierungen mit einem digitalen Rotationsviskosimeter offenbarte einen aprupten Viskositätsänderung bei einer Temperatur zwischen 30 und 37 °C (von weniger als 20 cps auf mehr als 1000 cps) aufgrund der Gelbildung.
[0121] Diese Änderung in der Viskoelastizität aufgrund des vergrößerten hydrophoben Bereichs bei SM 108 und SM 108/6000 führte zu ausgezeichneten GI Bildern bei anästhesierten Ratten nach oraler Intubation der 10 ml/kg Formulierungen und 10 ml Luft, die, wie durch wiederholte Bildgebung mit Röntgenflachfilmen unter Verwendung einer Siemens Röntgenmaschine gezeigt wurde, während 24 Stunden halten.

Patentansprüche

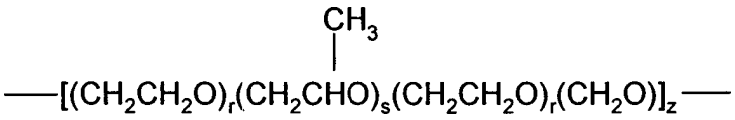
1. Eine Zusammensetzung umfassend Nanopartikel, die ein therapeutisches oder diagnostisches Mittel mit einem Oberflächenmodifikator, der an dessen Oberfläche adsorbiert ist, umfassen, wobei der Oberflächenmodifikator aus einem Blockcopolymer besteht, welches ein oder mehrere Polyoxyethylenblöcke und ein oder mehrere Polyoxy(alkylen höher als ethylen)blöcke beinhaltet, wobei mindestens einige der Blöcke untereinander über eine Bindungsgruppe verbunden sind, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Bindungsgruppe eine Oxymethylengruppe ist.

2. Die Zusammensetzung nach Anspruch 1, wobei das Blockcopolymer die folgende Grundeinheit in zufälliger Reihienfolge besitzt

$-[(E_rP_sE_r)CH_2O]_z-$

wobei
P für Oxypropylen steht;
E für Oxyethylen steht:;
r für eine ganze Zahl von 2 bis 160, vorzugsweise von 75 bis 150, steht;
s für eine ganze Zahl von 15 bis 65, vorzugsweise von 30 bis 50, steht; und,
z für eine ganze Zahl von 2 bis 50, vorzugsweise von 2 bis 10 steht.

3. Die Zusammensetzung nach Enspruch 2, wobei das Blockcopolymer die Formel:



aufweist, wobei r für 141 steht; s für 44 steht und z für 3 bis 4 steht.

4. Die Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1–3, wobei das therapeutische Mittel ein Mittel zur Behandlung; von Glaukom ist.

5. Die Zusammensetzung nach Anspruch 4, wobei es sich bei dem therapeutischen Mittel um (S)-1-[(1,1-Dimethyl-ethyl)amino]-3-[[4-(4-morpholinyl)-1,2,5-thiadiazol-3-yloxy]-2-propanol-(Z)-butendioat (1 : 1) Salz handelt.

6. Die Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1–3, wobei das diagnostische Mittel ein radiographisches Kontrastmittel ist..

7. Die Zusammensetzung nach Anspruch 6, wobei das Kontrastmittel (Ethyl-3,5-diacetamido-2,4,6-trüodobenzaat) ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen