

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
3. Juni 2010 (03.06.2010)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2010/060989 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

A61K 9/00 (2006.01) A61K 47/10 (2006.01)
A61K 9/51 (2006.01) A61K 47/26 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2009/065982

(22) Internationales Anmeldedatum:
27. November 2009 (27.11.2009)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2008 059 201.3
27. November 2008 (27.11.2008) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): UNIVERSITÄT REGENSBURG [DE/DE];
Universitätsstraße 31, 93053 Regensburg (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): GÖPFERICH, Achim
[DE/DE]; Enzianstraße 5a, 93161 Sinzing (DE).
LUSCHMANN, Christoph [DE/DE]; Am Anger 8,
92287 Schmidmühlen (DE).

(74) Anwalt: AHRENS, Gabriele; Einsel & Kollegen, Jasper-
allee 1a, 38102 Braunschweig (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,

AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY,
BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,
DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN,
KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA,
MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG,
NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC,
SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT,
LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI,
SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz
3)

— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderun-
gen eingehen (Regel 48 Absatz 2 Buchstabe h)

(54) Title: SOLUTION OF LIPOPHILIC SUBSTANCES, ESPECIALLY MEDICINAL SOLUTIONS

(54) Bezeichnung : LÖSUNGEN VON LIPOPHILEN SUBSTANZEN, INSBESONDERE ARZNEISTOFFLÖSUNGEN

(57) Abstract: The invention relates to a solution containing at least one biocompatible solvent which can be mixed with water and a lipophilic substance dissolved therein, the dissolved lipophilic substance being precipitated from the solution in the form of nanoparticles upon contact with aqueous body fluids and a nanosuspension being formed.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft eine Lösung enthaltend mindestens ein mit Wasser mischbares bio-kompatibles Lösungsmittel und eine darin gelöste lipophile Substanz, wobei die gelöste lipophile Substanz bei Kontakt mit wässriger Körperflüssigkeit in Form von Nanopartikeln aus der Lösung ausfällt und eine Nanosuspension ausgebildet wird.



WO 2010/060989 A1

Lösungen von lipophilen Substanzen, insbesondere Arzneistofflösungen

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind insbesondere
5 Arzneimittelformulierungen für lipophile, schwer wasserlösliche Substanzen, vorzugsweise Arzneistoffe, die am oder im menschlichen oder tierischen Körper lokal oder systemisch angewendet werden können. Dabei sind parenterale und orale Anwendungen möglich. Das System ist für die topische Applikation, insbesondere am Auge, ganz besonders geeignet ist.

10

Für zahlreiche Erkrankungen stehen hochpotente Wirkstoffe bereit. Häufig sind diese aber sehr lipophil und damit schlecht wasserlöslich. Diese Eigenschaft der geringen Löslichkeit lässt sich nach dem europäischen Arzneibuch definieren über die Massenanteile an Lösungsmittel, die für die Herstellung einer Lösung
15 von einem Massenteil Substanz benötigt wird (Europäisches Arzneibuch 5.0/1.04.00.00). In diesem Zusammenhang unterscheidet man:

- schwer löslich
pro Teil Stoff werden 100 bis 1000 Teile Lösungsmittel benötigt
- sehr schwer löslich
20 *pro Teil Stoff werden 1000 bis 10000 Teile Lösungsmittel benötigt*
- praktisch unlöslich
pro Teil Stoff werden über 10000 Teile Lösungsmittel benötigt.

Es sind zahlreiche Vorschläge zur Löslichmachung und Verabreichung
25 schwerlöslicher lipophiler pharmazeutischer Wirkstoffe bekannt.

So finden sich Vorschläge zur Herstellung von stabilen Lösungen der betreffenden Wirkstoffe für die orale Verabreichung, wobei durch Verwendung ausgewählter Lösungsmittelsysteme und durch Zusatz von Lösungsvermittlern der Wirkstoff stabil in Lösung gehalten werden soll. Beispiele hierfür finden sich
30 in DE 40 03 844 A1, EP 0 488 181 A1, EP 0 650 730 A1, WO 95/29677 A1 und WO 99/08684 A2.

DE 40 03 844 A1 betrifft insbesondere die Vermeidung von Ethanol für die Herstellung einer flüssigen pharmazeutischen Zusammensetzung enthaltend Cyclosporin als Wirkstoff.

35 EP 0 488 181 A1, EP 0 650 730 A1 sowie WO 95/29677 A1 betreffen speziell auf bestimmte Wirkstoffe wie Nifedipin, Rapamycin bzw. Camptothecin

zugeschnittene Lösungsmittelsysteme. Gemäß WO 95/29677 A1 kann die erhaltende stabile Lösung auch parenteral injiziert werden.

Die hier beschriebenen Lösungsmittelsysteme können unter anderem Polyethylenglykol als Cosolvens oder als Lösungsverstärker enthalten. Ziel ist es
5 den Wirkstoff stabil in Lösung zu halten, eine Präzipitation des Wirkstoffes am Applikationsort ist nicht vorgesehen.

In DE 694 02 022 T2 wird eine stabilisierte Arzneimittellösung für die parenterale Applikation von Wirkstoffen beschrieben, die einem durch Carboxylationen
10 katalysierten Abbau unterliegen. Zur Löslichmachung wird eine Mischung aus einem Lösungsmittel und einem nichtionischen Lösungsvermittler vorgeschlagen, wobei als Lösungsmittel Polyethylenglykol eingesetzt werden kann. Durch den Lösungsvermittler wird sichergestellt, dass eine stabile Lösung erhalten wird, eine Ausfällung des Wirkstoffes ist nicht erwünscht.

15 US 4,000,263 beschreibt ein lagerfähiges flüssiges Mittel zur Behandlung von Akne, wobei Erythromycin als Wirkstoff in einem Lösungsmittelgemisch aus Propylenglycol, Ethylalkohol und einem ethoxylierten Ether von Laurylalkohol vorliegt. Die zu behandelnde Stelle wird mit der Lösung eingerieben, wobei der Wirkstoff nach Verdunsten der leichtflüchtigen Bestandteile auf der Stelle
20 verbleibt.

WO 2006/133510 A1 betrifft eine Formulierung zur parenteralen Verabreichung von Docetaxel oder eines pharmazeutisch wirksamen Salzes davon. Auch hier ist das zum Einsatz kommende Lösungsmittelgemisch und dessen Zusätze derart
25 ausgewählt, dass der Wirkstoff stabil in Lösung verbleibt. Eine Ausfällung ist nicht erwünscht.

WO 2008/101344 A1 betrifft eine Zusammensetzung, die lipophile bioaktive Verbindungen, wie insbesondere Coenzym Q10, gelöst enthält. Die
30 Zusammensetzung kann für medizinische, kosmetische oder für Nahrungsmittelanwendungen eingesetzt werden. Der Wirkstoff wird mit einem nichtionischen Emulgator vermischt und geschmolzen, und die Schmelze in Wasser unter Ausbildung einer klaren Lösung eingerührt. Polyethylenglykol wird hier als Stabilisator zur Lyophilisation, nicht aber als Lösungsmittel eingesetzt.

Problematisch bei lipophilen, schwer bis praktisch unlöslichen Substanzen im Rahmen einer Therapie ist die geringe Verfügbarkeit des Wirkstoffs am Wirkort in gelöster Form. Die ist von herausragender Bedeutung, da in der Regel
5 lediglich die im wässrigen biologischen Milieu gelöste Substanz in der Lage ist an ihre Zielstruktur, wie beispielsweise Rezeptoren an der Zelloberfläche zu gelangen.

Darüber hinaus ergeben sich Probleme bezüglich des Transports schlecht
10 löslicher Stoffe über biologische Barrieren wie der Darmwand nach oraler Applikation oder der Hornhaut bei Applikation am Auge, da in der Regel lediglich die gelöste Substanz in der Lage ist, durch Zellen und Gewebe zu diffundieren und geringe Konzentrationen kleine Gradienten und damit einen geringen Massestrom der Substanz nach sich ziehen.

15 Eine Grundvoraussetzung, die oben geschilderten Probleme zu umgehen, besteht darin, dass die Substanzen in einer geeigneten Arzneiform so an den Applikationsort gebracht werden, dass sie dort möglichst homogen, d.h. gleichmäßig verteilt vorliegen. Dadurch wird gewährleistet, dass eine im Rahmen
20 der Löslichkeit möglichst hohe Konzentration rasch und dauerhaft aufrecht erhalten wird.

Um dieses Ziel zu erreichen sind dem Fachmann zahlreiche Verfahren bekannt. Die einfachste Strategie ist das Lösen des Wirkstoffs in Ölen, wie z.B. flüssigen
25 Triglyceriden, wie man sie in zahlreichen Pflanzenölen findet, oder wie sie als Neutralöl unter dem Handelsnamen Miglyol bekannt sind. Zwar können solche Lösungen am Auge und auch parenteral, d.h. z. B. in Form von Injektionen, angewendet werden, doch sie haben den Nachteil, dass sie den Arzneistoff nur schlecht ins wässrige Milieu freisetzen. Darüber hinaus können sich Probleme
30 mit der Verträglichkeit mit dem Gewebe am Applikationsort ergeben. Die Applikation ölgiger Lösungen ist häufig von Entzündungsreaktionen begleitet. Im Rahmen der Anwendung am Auge kommt es teilweise zu einer Beeinträchtigung des Sehvermögens durch Schlierenbildung, die darauf zurückzuführen ist, dass sich das Öl mit der Tränenflüssigkeit nicht mischt. Darüber hinaus ist die
35 Verweilzeit am Auge unzureichend.

- Um die Verfügbarkeit des Arzneistoffs zu verbessern, bietet es sich speziell für Anwendungen am Auge an, Salben im Sinne des Arzneibuchs einzusetzen (Europäisches Arzneibuch 5.0, Halbfeste Zubereitungen zur kutanen Anwendung (Europäisches Arzneibuch 5.0, Halbfeste Zubereitungen zur kutanen Anwendung
- 5 5.0/0123 und Halbfeste Zubereitungen zur Anwendung am Auge 5.0/1163). Zwar ist deren Verweilzeit am Auge erhöht, allerdings erfordert deren sterile Herstellung einen aseptisch angelegten Produktionsvorgang, was die Kosten gegenüber einer Lösung, die sterilfiltriert werden kann, stark erhöht. Zudem gehen diese Zubereitungen mit einer sehr geringen Compliance einher, da der
- 10 Patient Fremdkörpergefühl und eine substanzielle temporäre Sichtbehinderung durch Schlierenbildung erdulden muss. Die parenterale Applikation solcher Systeme scheitert darüber hinaus häufig an der Viskosität der Systeme, die eine Passage durch eine Kanüle verhindert.
- 15 „Lösungsvermittler“ versuchen die Verwendung lipophiler Träger wie Öle oder teilweise auch Salben für lipophile Substanzen zu umgehen, indem die Substanz vom Lösungsvermittler umschlossen wird. Durch die dabei entstehende hydrophile Oberfläche dieser Aggregate, wird die Löslichkeit schlecht löslicher Substanzen in Wasser verbessert. Cyclodextrine und oberflächenaktive
- 20 Substanzen, sog. Tenside, bieten beispielsweise diese Möglichkeit der Verbesserung der Löslichkeit. Daraus ergeben sich allerdings letztendlich Lösungen mit sehr kurzer Verweildauer am Auge und damit eine geringere Resorption.
- 25 Kolloidale Trägersysteme sind ein weiterer Versuch brauchbare Wirkstoffspiegel zu erhalten. Mizellare Formulierung bieten jedoch zu geringe Lagerstabilität und Haltbarkeit, liposomale Zubereitungen sind sehr kostspielig in Entwicklung und Herstellung. Beide Varianten können, wenn überhaupt nur bedingt steril filtriert werden und andere Sterilisationsverfahren wie Autoklavieren oder
- 30 Strahlensterilisation würden die Arzneistoffe zu stark belasten, was auch hier eine kostspielige aseptische Herstellung unumgänglich macht.
- Suspensionen bzw. Nanosuspensionen lipophiler Arzneistoffe bieten die Möglichkeit, den oben skizzierten Anforderungen an die Applikation gerecht zu
- 35 werden, indem sie für eine „feine“ und homogene Verteilung des Arzneistoffs am

Applikationsort sorgen. Dem steht jedoch eine extrem aufwändige Herstellung gegenüber. Insbesondere bei Suspensionen kommt die geringe Lagerstabilität aufgrund von Agglomeration oder Sedimentation hinzu, die mit großem Aufwand so lange als möglich unterdrückt werden müssen.

5

Die bislang aussichtsreichste Möglichkeit lipophile Arzneistoffe zu verpacken und anzuwenden sind Emulsionen. Mit Restasis® ist in Amerika bereits ein Augentropfenpräparat auf dem Markt, welches effektive Wirkstoffspiegel bei mehrmaliger täglicher Applikation liefert. Doch auch hier stellen hohe Produktions- und Entwicklungskosten, sowie unzureichende Haltbarkeit und Stabilität des Systems bei Anwesenheit von Wasser ein Problem dar. Ein weiterer Nachteil ist, dass der Patient das Präparat, wie zum Beispiel im Fall von Restasis®, selbst für die Applikation vorbereiten und die Emulsion redispergieren muss, so dass der Therapieerfolg von der korrekten Vorbereitung und Anwendung des Patienten abhängt.

Wünschenswert ist daher eine Formulierung, welche die lipophilen Substanzen löst, aber dazu nicht auf ölige Lösungsmittel zurückgreift, die nicht mit Wasser mischbar sind. Nach Applikation sollte das System mit Wasser am Applikationsort so mischbar sein, dass es den Arzneistoff vollständig und örtlich gleichmäßig freisetzt. Weiter sollte das System kostengünstig zu produzieren sein, indem es z. B. als Lösung durch Filtration sterilfiltrierbar ist. Ein solches System würde in der Therapie einen hohen Anwendungskomfort gewährleisten, da es sowohl parenteral über Injektion oder am Auge durch Eintropfen ohne Schlierenbildung einfach und für den Organismus gut verträglich applizierbar wäre.

In Bezug auf eine gleichmäßige Verteilung eines Arzneistoffes an einem Applikationsort werden den oben genannten Anforderungen Suspensionen von Nanopartikel aus einer lipophilen Substanz mit einer Größe von kleiner 10 µm gerecht. Durch ihre große Oberfläche sorgen Nanopartikeln für eine hohe Lösegeschwindigkeit und damit verbesserte Bioverfügbarkeit der applizierten Substanz.

Abgesehen davon haben Nanosuspensionen jedoch gravierende Nachteile. Sie sind in der Herstellung aufwändig, die Verfahren verteuern die Entwicklung und

Produktion solcher Systeme erheblich, und die Stabilität ist aufgrund von beispielsweise Aggregationsneigung und Partikelgrößenwachstum beschränkt.

Es war daher Aufgabe der vorliegenden Erfindung ein verbessertes System zur
5 Verfügung zu stellen, das die vorstehend genannten Anforderungen erfüllt, mit dem die Bioverfügbarkeit von lipophilen Substanzen am oder im menschlichen oder tierischen Körper erhöht und erleichtert werden kann, und das auf einfache, kostensparende Weise, z. B. mittels Sterilfiltration, erhältlich ist.

10 Erfindungsgemäß wird diese Aufgabe gelöst durch eine Lösung, die mindestens ein mit Wasser mischbares, biokompatibles Lösungsmittel und mindestens eine darin gelöste lipophile Substanz enthält, wobei die Lösung bei Kontakt mit wässriger Körperflüssigkeit am oder im menschlichen oder tierischen Organismus eine Nanosuspension ausbildet, in der die mindestens eine lipophile
15 Substanz in Form von Nanopartikeln suspendiert vorliegt.

Die vorliegende Erfindung greift auf die Vorteile einer Nanosuspension, d. h. der sehr fein dispergierten Teilchen zurück, entkoppelt diese aber von den vorstehend dargestellten Nachteilen, die Nanosuspensionen intrinsisch sind. Die
20 erfindungsgemäße Lösung eignet sich damit hervorragend für die Verabreichung lipophiler Substanzen an Mensch und Tier. Die Verabreichung kann oral, parenteral oder topisch sein. Insbesondere eignet sich die erfindungsgemäße Lösung hervorragend für die parenterale Applikation und für die Applikation lipophiler Substanzen am Auge.

25

Die vorliegende Erfindung beruht auf dem Prinzip, dass die Lösung mit der lipophilen Substanz bei Kontakt mit Wasser die gelöste Substanz unter Ausbildung definierter Nanostrukturen freisetzt, welche durch ihre sehr große Oberfläche und ihre gleichmäßige Verteilung verbesserte Rezeptions-
30 bedingungen für schwer wasserlösliche Wirkstoffe bieten.

Hierzu wird die lipophile Substanz mit einem Lösungsmittel, das mit Wasser mischbar ist, zu einer echten, d. h. insbesondere molekulardispersen, stabilen Lösung verarbeitet. Die Suspension der lipophilen Substanz bildet sich erst bei
35 Einbringen dieser Lösung spontan am Applikationsort, indem Wasser, das als

sogenanntes Antisolvens fungiert, der Mischung sozusagen das Lösungsmittel entzieht. Die erfindungsgemäße Lösung kann überall dort eingesetzt werden, wo eine wässrige Flüssigkeit vorhanden ist. Dies trifft auf den menschlichen oder tierischen Organismus zu, der Wasser in ausreichender Menge enthält.

- 5 Beispielsweise kann bei Applikation am Auge die in situ Präzipitation des Wirkstoffes durch Kontakt mit der Tränenflüssigkeit ausgelöst werden.

Mit der vorliegenden Erfindung ist es somit möglich, lipophile Substanzen als Lösungen zu applizieren, ohne auf „ölige“ Lösungsmittel oder andere lipophile
10 Lösungsmittel wie Triglyceride oder Cholesterol zurückzugreifen. Bei diesen öligen oder lipophilen Lösungsmitteln handelt es sich um Lösungsmittel, die im Gegensatz zu dem erfindungsgemäß eingesetzten Lösungsmittel nicht mit Wasser mischbar sind, sondern bei Vermischung mit Wasser eine Emulsion, d. h. ein zweiphasiges System, ausbilden.

15

Erfindungsgemäß werden Lösungsmittel eingesetzt, die mit Wasser mischbar sind, und insbesondere ein homogenes System mit Wasser bilden.

Für die Erfindung geeignete Lösungsmittel können die lipophilen Substanzen vollständig lösen, so dass eine echte Lösung entsteht. Vorzugsweise sollten die
20 Lösungsmittel physiologisch verträglich und nicht toxisch sein. Insbesondere bevorzugt sollten sie transparent sein. Sie sollten flüssig sein und vorzugsweise einen Schmelzpunkt nahe oder unterhalb der Körpertemperatur von etwa 37 °C aufweisen.

- 25 Beispiele für geeignete Lösungsmittel sind z. B. Polyethylenglycole (PEG) und deren Derivate, wie z. B. Alkylether, sowie Glycerol, Propylenglycol, Dimethylsulfoxid (DMSO), N-Vinylpyrrolidon sowie Lösungsmittel wie sie beispielsweise in WO 95/27481 A1 für die Herstellung von flüssigen Polymerlösungen für die verzögerte Freisetzung von Wirkstoffen beschrieben
30 sind.

Es können auch Mischungen von zwei oder mehreren dieser Lösungsmittel eingesetzt werden.

Insbesondere bevorzugt sind Polyethylenglycole, Propylenglycol und N-Vinylpyrrolidon.

35

Als Lösungsmittel geeignete Polyethylenglycole bzw. deren Derivate weisen insbesondere eine Molmasse in einem Bereich von 50 bis 100.000 Da, vorzugsweise von 100 bis 1.000 Da und insbesondere bevorzugt von 200 bis 600 Da auf. Besonders bevorzugt sind Polyethylenglycole mit einer Molmasse,
5 bei der die Polyethylenglycole im Bereich der Körpertemperatur von etwa 37 °C in flüssiger Form vorliegen. Beispiele für Derivate des Polyethylenglycols sind dessen Mono- und Diethylether.

Die höher molekularen festen Polyethylenglycole können z. B. in Mischung mit flüssigen Polyethylenglykolen oder anderen flüssigen Lösungsmitteln eingesetzt
10 werden.

Die vorliegende Erfindung eignet sich prinzipiell für alle lipophilen Substanzen wie insbesondere lipophile pharmazeutische Wirkstoffe wie Arzneistoffe. Es lassen sich damit erfolgreich lipophile, schwer bis praktisch in Wasser unlösliche
15 Stoffe applizieren. Die vorliegende Erfindung eignet sich insbesondere auch für sehr schwer wasserlösliche bis praktisch wasserunlösliche Wirkstoffe. Beispiele hierfür sind Substanzen wie Cyclosporin A, Budesonid, Beclomethason, Triamcinolonacetonid, Dexamethason, Fluticasondipropionat.

20 Tritt die erfindungsgemäße Lösung mit der gelösten Substanz in Kontakt mit Wasser, kommt es zu Interaktionen, wobei sich das Lösungsmittel mit Wasser vermischt, und die dadurch bewirkte sinkende Löslichkeit für diese Substanz zum Ausfallen kleinster Feststoffteilchen der lipophilen Substanz führt.

25 Die Feststoffteilchen, d. h. die Nanopartikel, haben im Allgemeinen eine Größe im Bereich von bis zu 10 µm. Bevorzugt sind Partikel mit einer Größe in einem Bereich bis zu 1 µm und besonders bevorzugt Partikel mit einer Größe kleiner 1 µm. Partikel mit einer möglichst kleinen Teilchengröße sind für die erfindungsgemäße Anwendung besonders geeignet. So können beispielsweise
30 Partikel mit einer Größe von wenigen Nanometern z. B. von bis zu 1 nm eingesetzt werden.

Die erhaltenen Partikel können eine unregelmäßige Oberfläche und Form aufweisen. Die Größe bezieht sich daher auf die Hauptachse der Partikel, d. h.
35 auf die Achse mit der größten Erstreckung.

Das Vorliegen von Nanopartikeln in der Suspension und deren Bestimmung kann mittels an sich bekannter Verfahren geschehen, z. B. mittels Laser-Diffraktometrie und Photonen-Korrelationsspektroskopie.

5

Die Eigenschaften der erfindungsgemäßen Lösung sowie der Nanopartikel können je nach den Erfordernissen einer konkreten Anwendung auf vielfache Art und Weise variiert bzw. eingestellt werden. Dabei können auf Prinzipien und Mittel zurückgegriffen werden, die dem Galeniker für die Formulierung von flüssigen Arzneistoffen an sich bekannt sind.

10

So kann die Ausfällung der Nanopartikel aus der Lösung durch Einbringen von einem oder mehreren Tensiden (oberflächeaktive Substanzen) gesteuert werden. Vorzugsweise werden für die vorliegende Erfindung physiologisch verträgliche Tenside eingesetzt. Beispiele hierfür sind Cetylalkohol, Stearylalkohol, Natriumcetylstearylsulfat, Glycerolmonostearat und Sorbitanfettsäureester. Besonders bevorzugt werden Tenside eingesetzt, wie sie im physiologischen Milieu des menschlichen und tierischen Organismus vorkommen, wie z. B. Lecithin, Cholesterol, Phosphatidylcholin, Phosphatidylserin, Phosphatidylinositol und Phosphatidylethanolamin.

15

20

Es können hierzu auch die Lösungseigenschaften des Lösungsmittels durch Zusatz eines Cosolvens variiert werden, wobei sich je nach Kombination eine Änderung der Teilchengröße erzielen lässt.

25

Es können auch amphiphile Phospholipide wie z. B. Diheptanoylglycerophosphocholin (DHGPC), ein physiologisch nicht vorkommendes Phosphatidylcholin eingesetzt werden, die auch als Cosolvens wirken können.

30

Eine Möglichkeit die Partikelgröße zu steuern besteht darin, das Partikelwachstum über die physikochemischen Eigenschaften der erfindungsgemäßen Lösung mit der darin gelösten Substanz zu beeinflussen.

Eine dieser Eigenschaften ist die Viskosität. Durch Erhöhung der Viskosität des Systems lässt sich eine diffusionsbegrenzte Aggregation der Partikel erzielen.

35

Dabei entstehen fraktale Strukturen, d. h. Teilchen mit hoher Oberflächen-

unregelmäßigkeit, die sich daher durch eine besonders große Oberfläche auszeichnen.

Für die Erhöhung der Viskosität können der erfindungsgemäßen Lösung
5 beispielsweise viskositätserhöhende Mittel zugesetzt werden, die dem Galeniker für die parenterale Applikation bekannt sind. Beispiele hierfür sind viskositätserhöhende Polymere sowie Polyethylenglykol, Celluloseether, Polyvinylpyrrolidon und Polyvinylalkohol.

10 Einige Substanzen können mit den Nanopartikeln Einschlussverbindungen ausbilden, indem sie die Nanopartikel umgeben. Auch durch die Ausbildung derartiger Einschlussverbindungen lässt sich die Partikelgröße einstellen, da dadurch ein Wachstum sowie die Agglomeration der Partikel verhindert wird. Ein Beispiel für eine derartige Substanz ist Polyvinylpyrrolidon, das gleichzeitig als
15 viskositätserhöhendes Mittel wirkt.

Je nach Anwendung oder Lösungsmittelsystem kann es vorteilhaft sein, wenn die entstehenden Nanopartikel möglichst lange am Freisetzungsort verharren, um die Resorptionsquote zu steigern. Dies kann beispielsweise durch
20 Verminderung der Beweglichkeit der Nanopartikel erreicht werden.

Die Beweglichkeit der Nanopartikel kann beispielsweise durch Zusatz von viskositätserhöhenden Mitteln oder durch Optimierung der elektrostatischen Anziehungskräfte bewirkt werden.

Zur Erhöhung der Viskosität können beispielsweise die vorstehend genannten
25 viskositätserhöhenden Mittel eingesetzt werden.

Zur Verringerung der Beweglichkeit der Nanoteilchen kann die elektrostatische Wechselwirkung der Nanoteilchen mit dem Gewebe am Applikationsort ausgenutzt werden.

30 Beispielsweise kann das Zetapotential der Nanopartikel gegensinnig zu dem Potential des Gewebes eingestellt werden. Das gegensinnige Potential kann eine Substanzeigenschaft der Nanopartikel an sich sein. Es können Zusätze zur Einstellung des Zetapotentials zugesetzt werden, wie z. B. Phosphate oder Citrate. Derartige Zusätze zur Einstellung des Zetapotentials sind dem
35 Fachmann beispielsweise als Peptisatoren bekannt.

Basierend auf den vorstehenden Prinzipien können unterschiedlichste Zusammensetzungen des erfindungsgemäßen Lösungsmittelsystems erhalten werden.

- 5 Nachstehend werden Beispiele für unterschiedliche Ausführungsformen aufgeführt, anhand derer aufgezeigt wird, wie durch Kombination von ein oder mehreren Zusätzen und Hilfsstoffen die Eigenschaften des erfindungsgemäßen Lösungsmittelsystems bzw. der Nanopartikel variiert werden können.
- 10 1. Die einfachste Variante ist eine binäre Formulierung eines erfindungsgemäß geeigneten Lösungsmittels mit einer lipophilen Substanz. Durch Beimengung eines Cosolvens können die Lösungseigenschaften variiert werden, wobei in Abhängigkeit der jeweiligen Kombination gewünschte Partikelgrößen erzielt werden können.
- 15 2. Mehr Möglichkeiten zur Beeinflussung und Kontrolle der Entstehung, Größe und Funktionalität der Nano-Partikel lassen sich mit ternären Systemen erhalten, die zusätzlich zu dem Lösungsmittel beziehungsweise Lösungsmittelgemisch und der lipophilen Substanz weitere Zusätze oder Hilfsmittel enthalten.
- 20 a) Durch Zusatz von Tensiden oder anderen amphiphilen Substanzen kann der Wachstumsprozess der Nanopartikel beeinflusst werden.
- b) Durch Zusatz viskositätserhöhender Mittel lässt sich das Teilchenwachstum und die Diffusion der ausgefällten Nanopartikel verlangsamen.
- 25 Zur Erhöhung der Viskosität können auch in situ gelierende Substanzen eingesetzt werden. Bei den „in situ“ gelierenden Substanzen erfolgt die Gelierung erst am Anwendungsort durch Änderung der Umgebungsbedingungen, wie des pH-Wertes, der Temperatur, der Scherbelastung oder anderen äußeren Einflüssen.
- 30 c) Durch Variation des Zetapotentials lässt sich der Abtransport der Nanopartikel verlangsamen. Vorzugsweise können hierzu Mittel zur Einstellung des Zetapotentials eingesetzt werden, die das Zetapotential der Nanopartikel positiv einstellen können.

d) Eine Funktionalisierung der Nanopartikel beziehungsweise des gesamten Systems der vorstehend unter 2a bis c) beschriebenen Formulierungen lässt sich durch geeignete Wahl der amphiphilen beziehungsweise viskositätserhöhenden Mittel erzielen.

- 5 i) So können bei Einsatz geladener Tenside die von ihnen eingeschlossenen Nanopartikel in Abhängigkeit der Ladung längere Zeit an entgegengesetzt geladenen Oberflächen fixiert werden.
- ii) Durch den Einsatz geladener viskositätserhöhender Mittel oder in situ gelierender Substanzen lässt sich das gesamte System für bestimmte Intervalle
- 10 an entgegengesetzt geladenen Oberflächen zurückhalten.

3. Ausgehend von den vorstehend genannten Ausführungsformen zu 1. und 2. lassen sich durch quaternäre Formulierungen noch mehr Variablen in das System und damit eine erhöhte Spezifität und Effektivität einbringen.

15

a) So können zu einer Lösung gemäß 1) zwei verschiedene amphiphile Substanzen gegeben werden. Je nach Kombination und Eigenschaften dieser amphiphilen Substanzen wie Ladung, Größe des lipophilen Teils etc. lassen sich die für die Tenside gemäß 2a) beschriebenen Effekte verstärken beziehungsweise optimieren.

20

b) Die Anwesenheit eines Tensids in der Ausführungsform gemäß 2a) erlaubt das Einarbeiten kleiner Anteile an Wasser in die Formulierung, wodurch die spontane Ausfällreaktion bei Kontakt mit Wasser am Anwendungsort unterstützt wird.

25

c) Eine hohe Effektivität kann erzielt werden durch Zusatz einer Kombination von viskositätserhöhenden Mitteln und Tensiden zu der Ausführungsform gemäß 1. Die Nanopartikel können hier, geladen oder ungeladen, feinverteilt in einem gelartigen Zustand eingebunden länger an Oberflächen verweilen und den Wirkstoff effektiver abgeben. Zur Viskositätserhöhung kann ein viskositätserhöhendes Mittel zugesetzt werden oder eine in situ gelierende Substanz.

30

Die vorstehend aufgeführten Ausführungsformen verstehen sich lediglich als Beispiele zur Veranschaulichung der vielfältigen Variationsmöglichkeiten, die die erfindungsgemäße Lösung bietet.

- 5 Selbstverständlich können der grundlegenden Ausführungsform gemäß 1. die vorstehend genannten Zusätze sowie weitere dem Galeniker geläufige Zusätze je nach Bedarf in beliebiger Kombination zugesetzt werden.

- 10 Beim erfindungsgemäßen Einsatz der erfindungsgemäßen Lösung entsteht bei Kontakt mit wässrigen Flüssigkeiten ein Präzipitat des zuvor gelösten Wirkstoffes in Form von Nanopartikeln, da die Löslichkeit des Wirkstoffes beim Durchmischen von Lösungsmitteln mit Wasser herabgesetzt wird. Die Partikelgröße kann entweder durch die dabei „aktiv“ werdenden amphiphilen Zusätze, durch viskositätserhöhende Zusätze oder eine Kombination davon möglichst klein gehalten und Agglomerate verhindert werden.

15

- Die vorliegenden Erfindung betrifft damit eine in situ entstehende Nanosuspension mit verschiedenen einstellbaren Funktionalitäten der entstehenden Nanopartikel und vereint so die Vorteile einer echten Lösung mit den Vorteilen einer Nanosuspension, ohne dabei die Nachteile der beiden mit sich zu bringen. Die Erfindung stellt damit ein kostengünstig herzustellendes, steril filtrierbares Produkt mit verbesserter Applikation und Resorption dar, wodurch eine höhere Bioverfügbarkeit erzielt wird.

- 25 Die erfindungsgemäße Lösung eignet sich insbesondere für die Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung für die topische, orale oder parenterale Verabreichung von pharmazeutischen Werkstoffen.

- Vorzugsweise wird die erfindungsgemäße Lösung für die topische oder parenterale Verabreichung von pharmazeutischen Wirkstoffen eingesetzt. Insbesondere bevorzugt stellt die erfindungsgemäße Lösung eine pharmazeutische Zusammensetzung zur Verabreichung eines pharmazeutischen Wirkstoffes am Auge dar.

- 30 Es versteht sich, dass bei Bedarf für die Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung auf Basis der erfindungsgemäßen Lösung die

pharmazeutische Zusammensetzung zusätzlich weitere Hilfsstoffe enthalten kann, wie sie dem Galeniker für die jeweilige Anwendung geläufig sind.

Nachstehend wird das Prinzip der vorliegenden Erfindung sowie die Herstellung
5 der erfindungsgemäßen Lösung anhand von Beispielen weiter veranschaulicht.

Beispiele

Beispiel 1: Mischbarkeit von Lösungsmittel und Wasser

Polyethylenglycol 400, ein klares, flüssiges Lösungsmittel wurde in
5 verschiedenen Verhältnissen von 1:10 bis 1:1 (H_2O : PEG 400) mit Wasser
gemischt und die resultierende Lösung charakterisiert. Durchmischt wurde die
Lösung auf einem Vortex Mischer bei Raumtemperatur (21 °C). Alle untersuchten
Verhältnisse ergaben ein transparentes, homogenes Gemisch.

10 Beispiel 2: Lösung aus Wirkstoff und Lösungsmittel

Als Lösungsmittel diente Polyethylenglycol 400. In 1ml dieser klaren, bereits
etwas viskoserer Flüssigkeit wurden 20mg Cyclosporin A gelöst ($c(CsA) =$
20mg/ml). Das Lösen geschah bei Raumtemperatur (21 °C) unter Schütteln auf
einem Vortex-Mischer. Die resultierende Lösung war transparent und frei von
15 Schwebstoffteilchen. Dies wurde unter dem Mikroskop bestätigt. Bei Zugabe von
100µl Wasser zu 500µl dieser Lösung bildete sich spontan eine Trübung. Unter
dem Mikroskop betrachtet konnte man ein grob strukturiertes Präzipitat mit
deutlichen Kristallen erkennen.

20 Beispiel 3: Lösung aus Wirkstoff, Regulatoren und Lösungsmittel

In 1 ml Polyethylenglycol 400 wurden auf dem Vortex Mischer 20 mg
Phospholipid (Diheptanoylglycerophosphocholin (DHGPC)) gelöst. Dies ergab
bei Raumtemperatur (21 °C) eine klare Lösung. Danach wurden darin 20mg
Cyclosporin A und gleichen Bedingungen gelöst. Das resultierende Gemisch war
25 transparent und frei von Schwebstoffteilchen. Die mikroskopischen Aufnahmen
belegten dies. Das Zutropfen von 100µl Wasser zu 500µl dieser Lösung bewirkte
eine spontane Präzipitation. Unter dem Mikroskop betrachtet konnte man
erkennen, dass sich fein verteilte Strukturen ohne erkennbare, größere Kristalle
formiert hatten.

30

Beispiel 4: Aufnahmefähigkeit für Wasser

Es wurde eine Lösung von 10mg Phospholipid und 2mg Cyclosporin A in 1ml
Polyethylenglycol 400 hergestellt. Das Lösen der Substanzen geschah bei
Raumtemperatur (21 °C) auf einem Vortexmischer. Zu dieser Lösung wurde
35 Wasser in Verhältnissen von 1:10 bis 3,5:10 (H_2O : Lösung) zugetropft und es

- wurde gemischt. Initial trübte sich das System. Diese Trübung verschwand kurz darauf bei allen Verhältnissen bis 3:10 (H₂O : Lösung) und es entstand eine transparente Lösung, frei von Schwebstoffteilchen. Unter dem Mikroskop konnte man sehr fein dispergierte, offensichtlich von einer Phospholipidschicht abgeschirmte Partikel erkennen. Die Mischungen mit einem höheren Wasseranteil klärten nicht auf und ein dauerhaftes Präzipitat bildete sich.
- 5

Ansprüche

1. Lösung enthaltend mindestens ein mit Wasser mischbares biokompatibles Lösungsmittel und eine darin gelöste lipophile Substanz, die bei Kontakt mit wässriger Körperflüssigkeit am oder im menschlichen oder tierischen Organismus eine Nanosuspension ausbildet, in der die lipophile Substanz in Form von Nanopartikeln suspendiert vorliegt.
5
2. Lösung nach Anspruch 1,
10 **wobei** die Lösung zusätzlich mindestens einen Zusatzstoff ausgewählt unter einem Tensid, einem Viskositätserhöhenden Zusatz und Mittel zur Einstellung des Zetapotentials der Nanopartikel enthält.
3. Lösung nach Anspruch 1 oder 2,
15 **wobei** die Lösung zwei oder mehrere lipophile Substanzen enthält.
4. Lösung nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
wobei die lipophile Substanz ein pharmazeutischer Wirkstoff ist.
- 20 5. Lösung nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
wobei die Nanopartikel eine fraktale Struktur aufweisen.
6. Lösung nach Anspruch 6,
wobei die Nanopartikel kleiner als 10 µm sind.
25
7. 7. Lösung nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
wobei die Nanopartikel eine Größe von 1 nm oder mehr aufweisen.
8. Lösung nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
30 **wobei** die Lösung in einer Form vorliegt, die für die topische, orale oder parenterale Verabreichung geeignet ist.

9. Lösung nach Anspruch 8,
wobei die Lösung in einer für die Anwendung am Auge geeigneten Form vorliegt.

5

10. Pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend eine Lösung nach einem der vorhergehenden Ansprüche.

- 10 11. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 10 für die topische, parenterale oder orale Verabreichung von mindestens einem pharmazeutischen Wirkstoff.

12. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 10 oder 11 zur Verabreichung am Auge.

15

13. Verwendung einer Lösung nach einem der Ansprüche 1 bis 9 oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 10 bis 12 zur Verabreichung von einer oder mehreren lipophilen Substanzen an einem Menschen oder einem Tier.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2009/065982

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K9/00 A61K9/51 A61K47/10 A61K47/26
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02/05815 A1 (UPJOHN CO [US]; KARARLI TUGRUL T [US]; BANDYOPADHYAY REBANTA [US]; SIN) 24 January 2002 (2002-01-24) the whole document abstract claims 1-40 paragraph [0100] - paragraph [0111]	1-13
X	US 5 192 535 A (DAVIS JEFFREY P [US] ET AL) 9 March 1993 (1993-03-09) the whole document abstract claims 1-35	1-13

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

1 April 2010

Date of mailing of the international search report

13/04/2010

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Felder, Christian

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2009/065982

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0205815	A1	24-01-2002	AR 033382 A1 17-12-2003
			AU 7590801 A 30-01-2002
			CA 2414780 A1 24-01-2002
			EP 1303271 A1 23-04-2003
			JP 2004528267 T 16-09-2004
			MX PA03000407 A 03-12-2004
			US 2002035264 A1 21-03-2002
US 5192535	A	09-03-1993	NONE

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2009/065982

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

INV. A61K9/00 A61K9/51 A61K47/10 A61K47/26
ADD.

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
A61K

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 02/05815 A1 (UPJOHN CO [US]; KARARLI TUGRUL T [US]; BANDYOPADHYAY REBANTA [US]; SIN) 24. Januar 2002 (2002-01-24) das ganze Dokument Zusammenfassung Ansprüche 1-40 Absatz [0100] – Absatz [0111]	1-13
X	US 5 192 535 A (DAVIS JEFFREY P [US] ET AL) 9. März 1993 (1993-03-09) das ganze Dokument Zusammenfassung Ansprüche 1-35	1-13



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

1. April 2010

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

13/04/2010

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Felder, Christian

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2009/065982

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0205815	A1	24-01-2002	AR 033382 A1 17-12-2003
		AU 7590801 A 30-01-2002	
		CA 2414780 A1 24-01-2002	
		EP 1303271 A1 23-04-2003	
		JP 2004528267 T 16-09-2004	
		MX PA03000407 A 03-12-2004	
		US 2002035264 A1 21-03-2002	
US 5192535	A	09-03-1993	KEINE