(19) Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 103 12 763 A1** 2004.09.30

(12) # Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: **103 12 763.1**
(22) Anmeldetag: **21.03.2003**
(43) Offenlegungstag: **30.09.2004**

(51) Int Cl.[7]: **A61K 9/10**
A61K 7/00, A23P 1/04

(71) Anmelder:
IFAC Institut für angewandte Colloidtechnologie GmbH & Co. KG, 47138 Duisburg, DE

(74) Vertreter:
Patentanwälte Isenbruck Bösl Hörschler Wichmann Huhn, 68165 Mannheim

(72) Erfinder:
Dahms, Gerd, 47138 Duisburg, DE; Seidel, Holger, 47055 Duisburg, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

(54) Bezeichnung: **Verfahren zur Herstellung einer SLN-Dispersion**

(57) Zusammenfassung: Die Herstellung einer wässrigen Stoffträger-Dispersion, in der feste Wirkstoffträgerteilchen auf Lipidbasis mit einem mittleren Durchmesser im Bereich von 10 bis 10000 nm vorliegen, die mindestens einen pharmazeutischen, kosmetischen und/oder lebensmittel-technologischen Wirkstoff enthalten, erfolgt durch
a) Vermischen des Wirkstoffs mit dem Wirkstoffträger auf Lipidbasis und mindestens einem Emulgator, der in Stufe b) zur Ausbildung einer lyotropen flüssigkristallinen Mischphase führt, bei einer Temperatur oberhalb des Schmelz- oder Erweichungspunktes des Wirkstoffträgers, zur Ausbildung einer Phase B,
b) mechanisches Vermischen der Phase B mit einer wässrigen Phase A, die einen Emulgator enthalten kann, bei einer Temperatur oberhalb des Schmelz- oder Erweichungspunktes des Wirkstoffträgers, wobei das Gewichtsverhältnis von Phase B zu Phase A 1 : 5 bis 5 : 1 beträgt, ohne Hochdruckhomogenisierung, zur Ausbildung einer lyotropen flüssigkristallinen Mischphase,
c) Verdünnen der Mischphase mit einer wässrigen Phase, die einen Emulgator enthalten kann, bei einer Temperatur der wässrigen Phase, die unter dem Schmelz- oder Erweichungspunkt des Wirkstoffträgers liegt, unter Rühren und ohne Hochdruckhomogenisierung, auf eine gewünschte Endkonzentration der Dispersion.

Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung einer wässrigen Wirkstoffträger-Dispersion, eine derartige Dispersion und diese enthaltende Arzneimittel, Kosmetika oder Lebensmitteladditive.

[0002] Pharmazeutische, kosmetische und/oder lebensmitteltechnologische Wirkstoffe werden häufig in Wirkstoffträgern verkapsuliert. Der Wirkstoffträger kann dabei an die jeweilige Anwendung angepasst werden und erlaubt eine geeignete Dosierung und Freisetzung des Wirkstoffs. In der Vergangenheit wurden feste Lipidnanopartikel, die auch als SLN (Solid-Lipid-Nanoparticles) bezeichnet werden, entwickelt. Sie stellen ein alternatives Carriersystem zu Emulsionen und Liposomen dar. Die Nanopartikel können hydrophile oder hydrophobe pharmazeutische Wirkstoffe enthalten und können oral oder parenteral verabreicht werden. Üblicherweise werden dabei Nanopartikel mit einem mittleren Teilchendurchmesser im Bereich von 50 nm bis 1 µm eingesetzt. Als Matrixmaterial wird im Gegensatz zu den bekannten Emulsionen ein festes Lipid eingesetzt. Zur Gewährleistung einer hohen Bioakzeptanz und guter in-vivo-Abbaubarkeit werden überwiegen physiologisch verträgliche Lipide oder Lipide aus physiologischen Komponenten wie Glyceride aus körpereigenen Fettsäuren verwendet. Bei der Herstellung werden üblicherweise Emulgatoren oder Tenside mitverwendet. Die Herstellung erfolgt in der Regel durch Hochdruckhomogenisierung. Dabei wird das als Matrix verwendete Lipid aufgeschmolzen, und ein pharmazeutischer Wirkstoff wird in der Schmelze gelöst oder dispergiert. Üblicherweise wird die wirkstoffhaltige Schmelze mit einer wässrigen Tensidlösung bei gleicher Temperatur unter Rühren dispergiert. Die so erhaltene Dispersion wird anschließend in einem Hochdruckhomogenisator, beispielsweise einem Kolben-Spalt-Homogenisator bei Drücken im Bereich von 200 bis 1500 bar im heißen Zustand homogenisiert. Es entsteht eine Emulsion, deren Lipidphase beim Erkalten zu festen Lipidnanopartikeln rekristallisiert.

[0003] Alternativ kann eine Kalthomogenisierung durchgeführt werden, bei der der pharmazeutische Wirkstoff wiederum in eine geschmolzene Lipidphase eingebracht wird. Die erhaltene Mischphase wird danach abgekühlt, und der Feststoff wird auf eine Korngröße im Bereich von 50 bis 100 µm vermahlen. Die so erhaltenen Lipidteilchen werden anschließend in einer kalten Tensidlösung dispergiert, und die erhaltene Dispersion wird anschließend hochdruckhomogenisiert.

[0004] Ein Verfahren zur Herstellung von SLN-Dispersionen ist beispielsweise in der EP-B-0 167 825 beschrieben. Die dort beschriebenen Lipidnanopellets werden als Trägersystem für Arzneimittel zur peroralen Anwendung eingesetzt. Die Herstellung der Lipidnanopellets erfolgt durch Dispergieren des geschmolzenen Lipids mit Wasser mit einem hochtourigen Rührer. Anschließend wird durch eine Ultraschallbehandlung die gewünschte Teilchengrößenverteilung eingestellt. Das Rühren erfolgt in der Regel mit Drehzahlen im Bereich von 20000 min^{-1}. Die erhaltenen Teilchen weisen mittlere Teilchendurchmesser im Bereich von 100 bis 1000 nm auf.

[0005] In der EP-B 0 605 497 sind Arzneistoffträger aus festen Lipidteilchen (feste Lipidnanosphären (SLN)) beschrieben. Die Herstellung erfolgt durch Hochdruckhomogenisierung oder Hochdruckdispergierung bei Drücken von 500 bis 1550 bar. Als Hochdruckhomogenisator werden beispielsweise ein Spalthomogenisator oder ein Hochgeschwindigkeitshomogenisator eingesetzt. Eine Vordispergierung wird in der Regel mit einem Rotor-Stator-Dispergierer durchgeführt.

[0006] Ein ähnliches Verfahren ist in der US 5,885,486 beschrieben. Kolloidal verteilte feste Lipidteilchen werden durch Hochdruckhomogenisierung einer Lipidschmelze mit einer wässrigen Phase hergestellt. Es wird wiederum mit Drücken von 500 bar oder mehr gearbeitet.

[0007] Einen Überblick über die Verwendung von festen Lipidnanoteilchen als Carrier für pharmazeutische und kosmetische Wirkstoffe findet sich in J. Microencapsulation, 1999, Vol. 16, No. 6, Seiten 751 bis 767. Es wird insbesondere beschrieben, wie Vitamin E in SLN-Systeme eingebracht wird. Es wird beschrieben, dass durch die Einbringung in feste Lipidnanoteilchen eine verbesserte Penetration und Wirkung des Vitamin E auf der Haut erreicht wird.

[0008] In J. Cosmet. Sci., 52, Seiten 313 bis 324 werden die Occlusionswirkungen von festen Lipidnanoteilchen beschrieben. Es wird insbesondere die Wirkung der Hautbefeuchtung untersucht. Eine SLN-Formulierung, die 40 % Cetylpalmitat und 5 % Tensid in Wasser enthält, wurde durch Hochgeschwindigkeitsrühren durchgeführt, siehe Formulierung CPe in Tabelle I. Es wurde ein mittlerer Teilchendurchmesser von 3 µm gefunden, siehe Tabelle II.

[0009] Die Herstellung von festen Lipid-Nanoteilchen mit geringem mittleren Teilchendurchmesser gemäß dem Stand der Technik ist aufwendig, da in der Regel Hochdruckhomogenisatoren eingesetzt werden müssen. Durch bloßes Rühren bei hoher Umdrehungszahl werden nur relativ große mittlere Teilchendurchmesser von 3 µm erreicht.

[0010] Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist die Bereitstellung eines Verfahrens zur Herstellung einer Lipidnanopartikel-Dispersion, das die Nachteile der bekannten Verfahren vermeidet und unaufwendig durchführbar ist. Es sollen insbesondere kleine Teilchendurchmesser bei geringem mechanischem Vermischungsaufwand erhalten werden.

[0011] Die Aufgabe wird erfindungsgemäß gelöst durch ein Verfahren zur Herstellung einer wässrigen Stoffträger-Dispersion, in der feste Wirkstoffträgerteilchen auf Lipidbasis mit einem mittleren Durchmesser im Bereich von 10 bis 10000 nm vorliegen, die mindestens einen pharmazeutischen, kosmetischen und/oder lebensmitteltechnologischen Wirkstoff enthalten, durch

a) Vermischen des Wirkstoffs mit dem Wirkstoffträger auf Lipidbasis und mindestens einem Emulgator, der in Stufe b) zur Ausbildung einer lyotropen flüssigkristallinen Mischphase führt, bei einer Temperatur oberhalb des Schmelz- oder Erweichungspunktes des Wirkstoffträgers, zur Ausbildung einer Phase B,

b) mechanisches Vermischen der Phase B mit einer wässrigen Phase A, die einen Emulgator enthalten kann, bei einer Temperatur oberhalb des Schmelz- oder Erweichungspunktes des Wirkstoffträgers, wobei das Gewichtsverhältnis von Phase B zu Phase A 1 : 5 bis 5 : 1 beträgt, ohne Hochdruckhomogenisierung, zur Ausbildung einer lyotropen flüssigkristallinen Mischphase,

c) Verdünnen der Mischphase mit einer wässrigen Phase, die einen Emulgator enthalten kann, bei einer Temperatur der wässrigen Phase, die unter dem Schmelz- oder Erweichungspunkt des Wirkstoffträgers liegt, zum Beispiel mindestens 15 °C darunter, unter Rühren und ohne Hochdruckhomogenisierung, auf eine gewünschte Endkonzentration der Dispersion.

[0012] Es wurde erfindungsgemäß gefunden, dass wässrige Wirkstoffträger-Dispersionen, in der feste Wirkstoffträgerteilchen auf Lipidbasis mit einem mittleren Durchmesser im Bereich von 10 bis 1000 nm vorliegen, vorteilhaft hergestellt werden können, wenn eine Lipidschmelze mit einer auf die gleiche Temperatur aufgeheizten wässrigen Phase in einem bestimmten Gewichtsverhältnis von 1 : 5 bis 5 : 1, vermischt wird. Die Mischung kann dabei durch übliche mechanische Rührer erreicht werden, die die Rührleistung eines Haushaltsmischers (Mixers) (oder Haushaltsküchenrührers) aufweisen. Im Laborbetrieb war es beispielsweise möglich, mit einem Braun®-Küchenmixer, der einen Mischkopf in Form eines zweiflügligen Propellers mit einem Gesamtdurchmesser von 50 mm aufweist, eine ausreichende Rührwirkung zu erreichen. Der Mischpropeller war von einem Schutzring mit einem Durchmesser von 63 mm umgeben. Die maximale Leistungsaufnahme des Küchenmixers betrug 350 W. Es handelte sich um das Modell MR 550, Type 4189.

[0013] Das mechanische Vermischen in Stufe b) und das Rühren in Stufe c) erfolgt vorzugsweise mit Rührern die eine Umfangsgeschwindigkeit im Bereich von 1 bis 20 m/s, besonders bevorzugt 1 bis 3 m/s aufweisen.

[0014] Vorzugsweise entspricht die Scherwirkung des Rührers dabei der Scherwirkung eines Haushaltsküchenrührers oder Mixers, wie er handelsüblich ist und vorstehend beschrieben wurde.

[0015] Durch Einhalten des Mengenverhältnisses der Phasen A und B kann selbst mit dem Eintrag geringer Scherenergien eine sehr starke Mischwirkung erreicht werden.

[0016] Ohne an eine Theorie gebunden zu sein, kann die beim Vermischen der Phase B mit der wässrigen Phase A erhaltene lyotrope flüssigkristalline Microemulsion als ein System zweier interpenetrierender Netzwerke verstanden werden, so dass die Microemulsion einphasiges Verhalten zeigt. Die Microemulsion weist eine niedrige Viskosität beim Scheren aufgrund der geringen Teilchengröße auf.

[0017] Das Gewichtsverhältnis von Phase B zu Phase A in Stufe b) beträgt vorzugsweise 1 : 2 bis 2 : 1, besonders bevorzugt 1 : 1,5 bis 1,5 : 1.

[0018] Im Folgenden werden die Wirkstoffträger, geeignete Emulgatoren, die Lamellarstrukturen ausbilden, geeignete pharmazeutische, kosmetische und lebensmitteltechnologische Wirkstoffe und weitere mögliche Inhaltsstoffe der wässrigen Wirkstoffträger-Dispersion näher erläutert.

[0019] Als Wirkstoffträgerteilchen werden vorzugsweise Teilchen auf Lipidbasis eingesetzt. Hierzu gehören Lipide und lipidähnliche Strukturen. Beispiele geeigneter Lipide sind die Di- und Triglyceride der gesättigten geradkettigen Fettsäuren mit 12 bis 30 Kohlenstoffatomen, wie Laurinsäure, Myristinsäure, Palmitinsäure, Stearinsäure, Arachinsäure, Behensäure, Lignocerinsäure, Cerotinsäure, Melesinsäure, sowie deren Ester mit anderen gesättigten Fettalkoholen mit 4 bis 22, vorzugsweise 12 bis 22 Kohlenstoffatomen wie Laurylalkohol, Myristylalkohol, Cetylalkohol, Stearylalkohol, Arachidylalkohol, Behenylalkohol, gesättigten Wachsalkoholen mit 24 bis 30 Kohlenstoffatomen wie Lignocerylalkohol, Cerylalkohol, Cerotylalkohol, Myrizylalkohol. Bevorzugt sind Di-, Triglyceride, Fettalkohole, deren Ester oder Ether, Wachse, Lipidpeptide oder Mischungen davon. Insbesondere werden synthetische Di- und Triglyceride als Einzelsubstanzen oder in Form einer Mischung, zum Beispiel in Form eines Hartfettes, eingesetzt. Glycerintrifettsäureester sind beispielsweise Glycerintrilaurat, Glycerintrimyristat, Glycerintripalmitat, Glycerintristearat oder Glycerintribehenat. Geeignete Wachse sind beispielsweise Cetylpalmitat und Cera alba (gebleichtes Wachs, DAB 9).

[0020] Die Menge der Wirkstoffträgerteilchen, bezogen auf die gesamte wässrige Wirkstoffträger-Dispersion, beträgt vorzugsweise 0,1 bis 30 Gew.-%, besonders bevorzugt 1 bis 10 Gew.-%. Zusätzlich zu den Lipiden können Dispersionsstabilisatoren eingesetzt werden. Sie können beispielsweise in Mengen von 0,01 bis 10 Gew.-%, vorzugsweise 0,05 bis 5 Gew.-% eingesetzt werden. Beispiele geeigneter Substanzen sind Tenside, insbesondere Alcyllactylate wie Stearoyllactylat, Isethinonate, Alkylsulfate wie Cetylsulfat, Diamideethersulfate, Alkylpolyglycoside, Phosphorsäureester, Taurate, Sulfosuccinate, Alkylpolyglycoside, Phosphorsäureester, Taurate, Sulfosuccinate, Alkylsarcosinate wie Natriumlaurylsarcosinat und Alkylglutamate wie Natriumlauryl-

glutamat, ethoxylierte Sorbitanfettsäureester, Blockpolymere und Blockcopolymere (wie zum Beispiel Poloxamere und Poloxamine), Polyglycerinether und -ester, Lecithine verschiedenen Ursprungs (zum Beispiel Ei- oder Sojalecithin), chemisch modifizierte Lecithine (zum Beispiel hydriertes Lecithin) als auch Phospholipide und Sphingolipide, Mischungen von Lecithinen mit Phospholipiden, Sterine (zum Beispiel Cholesterin und Cholesterinderivate sowie Stigmasterin), Ester und Ether von Zuckern oder Zuckeralkoholen mit Fettsäuren oder Fettalkoholen (zum Beispiel Saccharosemonostearat), sterisch stabilsierende Substanzen wie Poloxamere und Poloxamine (Polyoxyethylen-Polyoxypropylen-Blockpolymere), ethoxylierte Sorbitanfettsäureester, ethoxylierte Mono- und Diglyceride, ethoxylierte Lipide und Lipoide, ethoxylierte Fettalkohole oder Fettsäuren und Ladungsstabilisatoren bzw. Ladungsträger wie zum Beispiel Dicetylphosphat, Phosphatidylglycerin sowie gesättigte und ungesättigte Fettsäuren, Natriumcholat, Natriumglykolcholat, Natriumtaurocholat oder deren Mischungen, Aminosäuren oder Peptisatoren wie Natriumcitrat (siehe J. S. Lucks, B. W. Müller, R. H. Müller, Int. J. Pharmaceutics 63, Seiten 183 bis 18 (1990)), viskositätserhöhende Stoffe wie Celluloseether und -ester (zum Beispiel Methylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose), Polyvinylderivate wie Polyvinylalkohol, Polyvinylpyrrolidon, Polyvinylacetat, Alginate, Polyacrylate (zum Beispiel Carbopol), Xanthane und Pektine.

[0021] Als wässrige Phase A können Wasser, wässrige Lösungen oder Mischungen von Wasser mit wassermischbaren Flüssigkeiten wie Glycerin oder Polyethylenglycol eingesetzt werden. Weitere zusätzliche Komponenten für die wässrige Phase sind beispielsweise Mannose, Glucose, Fructose, Xylose, Trehalose, Mannit, Sorbit, Xylit oder andere Polyole wie Polyethylenglykol sowie Elektrolyte wie Natriumchlorid. Diese zusätzlichen Komponenten können in einer Menge von 1 bis 30 Gew.-%, bezogen auf die wässrige Phase A, eingesetzt werden.

[0022] Falls gewünscht, können ferner viskositätserhöhende Stoffe oder Ladungsträger eingesetzt werden, wie Sie in EP-B-0 605 497 beschrieben sind. Als Verdicker können zum Beispiel Polysaccharide, Polyalkylacrylate, Polyalkylcianoacrylate, Polyalkylvinylpyrrolidone, Acrylpolymere, Polymilchsäuren oder Polylactide eingesetzt werden.

[0023] Als Emulgatoren, die lytrope LC-Strukturen bzw. Lamellarstrukturen ausbilden, können natürliche oder synthetische Produkte eingesetzt werden. Auch der Einsatz von Tensidgemischen ist möglich. Beispiele geeigneter Emulgatoren sind die physiologischen Gallensalze wie Natriumcholat, Natriumdehydrocholat, Natriumdeoxycholat, Natriumglykocholat, Natriumtaurocholat. Tierische und pflanzliche Phospholipide wie Lecithine mit ihren hydrierten Formen sowie Polypeptide wie Gelatine mit ihrem modifizierten Formen können ebenso verwendet werden.

[0024] Als synthetische grenzflächenaktive Substanzen eignen sich die Salze der Sulfobernsteinsäureester, Polyoxyethylensäurebetanester, Säurebetanester und Sorbitanether, Polyoxyethylenfettalkoholether, Polyoxyethylenstearinsäureester sowie entsprechende Mischungkondensate von Polyoxyethylen-Methpolyoxypropylenethern, ethoxylierte gesättigte Glyceride, partielle Fettsäure-Glyceride und Polyglycide. Beispiele geeigneter Tenside sind Biobase® EP und Ceralution®H.

[0025] Beispiele geeigneter Emulgatoren sind ferner Glycerinester, Polyglycerinester, Sorbitanester, Sorbitolester, Fettalkohole, Propylenglykolester, Alkylglucositester, Zuckerester, Lecithin, Silikoncopolymere, Wollwachs und deren Mischungen oder Derivate. Glycerinester, Polyglycerinester, Alkoxylate und Fettalkohole sowie Isoalkohole können sich beispielsweise ableiten von Rizinusfettsäure, 12-Hydroxystearinsäure, Isostearinsäure, Ölsäure, Linolsäure, Linolensäure, Stearinsäure, Myristinsäure, Laurinsäure und Caprinsäure. Neben den genannten Estern können auch Succinate, Amide oder Ethanolamide der Fettsäuren vorliegen. Als Fettsäurealkoxylate kommen insbesondere die Ethoxylate, Propoxylate oder gemischten Ethoxylate/Propoxylate in Betracht.

[0026] Lipide und Emulgatoren werden vorzugsweise in einem Gewichtsverhältnis von 50 : 1 bis 2 : 1 vorzugsweise 15 : 1 bis 30 : 1 eingesetzt.

[0027] Die pharmazeutischen, kosmetischen und/oder lebensmitteltechnologischen Wirkstoffe werden, bezogen auf die Phase B, vorzugsweise in einer Menge von 0,1 bis 70 Gew.-%, besonders bevorzugt 1 bis 10 Gew.-% eingesetzt.

[0028] Nachfolgend werden beispielhaft pharmazeutische Wirkstoffe aufgeführt, die beispielsweise in freier Form, als Salz, Ester oder Ether eingesetzt werden können:

Analgetika/Antirheumatika, wie Morphin, Copdein, Piritamid, Fentanyl und Fentanylderivate, Leyomethadon, Tramadol, Diclofenac, Ibuprofen, Indometacin, Naproxen, Piroxicam, Penicillamin; Antiallergika, wie Pheniramin, Dimetinden, Terfenadin, Asternizol, Loratidin, Doxylamin, Meclozin, Bamipin, Clemastin; Antibiotika / Chemotherapeutika, wie Polypetidantibiotika wie Colistin, Polymyxin B, Teicplanin, Vancomycin; Malariamittel wie Chinin, Halofantrin, Mefloquin, Chloroquin, Virustatika wie Ganciclovir, Foscarnet, Zidovudin, Aciclovir und andere wie Dapson, Fosfomycin, Fusafungin, Trimetoprim; Antiepileptika, wie Phenytoin, Mesuximid, Ethosuximid, Primidon, Phenobarbital, Valproinsäure, Carbamazepin, Clonazepam; Antimykotika, wie intern: Nystatin, Natarrycin, Amphotericin B, Flucytoan, Miconazol, Fluconazol, Itraconazol; extern außerdem: Clotrimazol, Econazol, Tioconazol, Fenticonazol, Bifonazol, Oxiconazol, Ketoconazol, isoconazol, Tlnattat; Corticoide (In-

terna), wie Aldosteron Fludrocortison, Betametason, Dexametason, Triamcinolon, Fluocortolon, Hydroxycortison, Prednisolon, Prednyliden, Cloprednol, Methylprednisolon; Dermatika, wie Antibiotika: Tetracyclin, Erythromycin, Neomycin, Gentamycin, Clindamiycin, Framycetin, Tyrothricin, Chlortetracyclin Mipirocin, Fusidnsäure; Virustatika wie oben, außerdem: Podohyllotoxin, Vidarabin, Tromantadin; Corticoide wie oben, außerdem: Amcinonid, Fluprednidden, Alclometason, Clobetasol, Diflorason, Halcinonid, Fluocinolon, Clocortolon, Flumetason, Difluocortolon, Fludroxycortid, Halometason, Desoximtason, Fluocinolid, Fluocortinbutyl, Fluprednidden, Prednicarbat, Desonid; Diagnostika, wie radioaktive Isotope wie Te99m, In111 oder I131, kovalent gebunden an Lipide oder Lipoide oder andere Moleküle oder in Komplexen, hochsubstituierte iodhaltige Verbindungen wie zum Beispiel Lipide; Hämostyptika, wie Blutungsgerinnungsfaktoren VIII, IX; Hypnotika, Sedativa, wie Cyclobarbital, Pentobarbital, Phenobarbital, Methaqualon, Benzodiazepine (Flurazepam, Midazolam, Netrazepam, Lormetazepam, Flunitrazepam, Trazolam, Brotizolam, Temazepam, Loprazolam); Hypophysen-, Hypothalamushormone, regulatorische Peptide und ihre Hemmstoffe, wie Corticotrophin, Tetracosactid, Chorionongonadotropin, Urofollitropin, Urogonadotropin, Somatropin, Metergolin, Bromocriptin, Terlipressin, Desmopressin, Oxrtocin, Argipressin, Ornipressin, Leuprorelin, Triptorelin, Gonadorelin, Buserelin, Nafarelin, Goselerin, Somatostatin; Immuntherapeutika und Zytokine, wie Dimepranol-4-acetatamidobenzoat, Thymopentin, α-Interferon, β-Interferon, Filgrastim, Interleukine, Azathioprin, Ciclosporin; Lokalanaesthetika, wie intern: Butanilicain, Mepivacain, Bupivacain, Etidocain, Lidocain, Articain, Prilocain; extern außerdem: Propipocain, Oxybuprocain, Etracain, Benzocain; Migränemittel, wie Proxibarbal, Lisurid, Methysergid, Dihydroergotamin, Clonidin, Ergotamin, Pizotifen; Narkosemittel, wie Methohexital, Propofol, Etomidat, Ketamin, Alfentanil, Thiopental, Droperidol, Fentanyl; Nebenschilddrüsenhormone, Calciumstoffwechselregulatoren, wie Dihydrotachysterol, Calcitonin, Clodronsäure, Etidronsäure; Opthalmika, wie Atropin, Cyclodrin, Cyclopentolat, Homatropin, Tronicamid, Scopolamin, Pholedrin, Edoxudin, Idouridin, Tromantadin, Aciclovir, Acetazolamid, Diclofenamid, Carteolol, Timolol, Metipranolol, Betaxolol, Pindolol, Befunolol, Bupranolol, Levobununol, Carbachol, Pilocarpin, Clonidin, Neostigmin; Psychopharmaka, wie Benzodiazepne (Lorazepam, Diazepam), Clomethiazol; Schilddrüsentherapeutika, wie 1-Thyroxin, Carbirnazol, Thiamazol, Propylthiouracil; Sera, Immunglobuline, Impfstoffe, wie Immunglobuline allgemein und spezifisch wie Hepatitis-Typen, Röteln, Cytomegalie, Tollwut; FSME, VaricellaZoster, Tetanus, Rhesusfaktoren,

Immunsera wie Botulismus-Antitoxin, Diphterie, Gasbrand, Schlangengift, Skorpiongift, Impfstoffe wie Influenza, Tuberkulose Cholera, Diphterie, Hepatitis-Typen, FSME, Röteln, Hämophilus influenzae, Masern, Neisseria, Mumps, Poliomyelitis, Tetanus, Tollwut, Typhus; Sexualhormone und ihre Hemmstoffe, wie Anabolika, Androgene, Antiandrogene, Gestagene, Estrogene, Antiestrogene (Tamoxifen etc.); Zystostatika und Metastasenhemmer, wie Alkylantien wie Nimustin, Melphalan, Carmustin, Lomustin, Cyclophosphamid, Ifosfamid, Trofosfamid, Chlorambucil, Busulfan, Treosulfan, Predninmustin, Thiotepa, Antimetabolite wie Cytarabin, Fluorouracil, Methotrexat, Mercaptopurin, Tioguanin,

Alkaloide wie Vinblastin, Vincristin, Vindesin; Antibiotika wie Aclarubicin, Bleomycin, Dactinomycin, Daunorubicin, Epirubicin, Idarubicin, Mitomycin, Plicamycin,

Komplexe von Nebengruppenelementen (zum Beispiel Ti, Zr, V, Nb, Ta, Mo, W, Pt) wie Carboplatin, Cisplatin und Metallocenverbindungen wie Titanocendichlorid

Amsacrin, Dacarbazin, Estramustin, Etoposid, Hydroxycarbamid, Mitoxynthron, Procarbazin, Temiposid

Alkylamidophospholipide (beschrieben in J. M. Zeidler, F. Emling, W. Zimmermann und H. J. Roth; Archiv der Pharmazie, 324 (1991), 687)

Etherlipide wie Hexadecylphosphocholin, Ilmofosin und Analoga, beschrieben in R. Zeisig, D. Arndt und H. Brachwitz, Pharmazie 45 (1990), 809 bis 818.

[0029] Geeignete Wirkstoffe sind beispielsweise auch Dichlorphenac, Ibuprofen, Acetylsalicylsäure, Salicylsäure, Erythromycin, Ketoprofen, Cortison, Glucocorticoide.

[0030] Weiterhin geeignet sind kosmetische Wirkstoffe, die insbesondere oxidations- oder hydrolyseempfindlich sind wie beispielsweise Polyphenole. Hier seien genannt Catechine (wie Epicatechin, Epicatechin-3-gallat, Epigallocatechin, Epigallocatechin-3-gallat), Flavonoide (wie Luteolin, Apigenin, Rutin, Quercitin, Fisetin, Kaempherol, Rhametin), Isoflavone (wie Genistein, Daidzein, Glycitein, Prunetin), Cumarine (wie Daphnetin, Umbelliferon), Emodin, Resveratrol, Oregonin.

[0031] Geeignet sind Vitamine wie Retinol, Tocopherol, Ascorbinsäure, Riboflavin, Pyridoxin.

[0032] Geeignet sind ferner Gesamtextrakte aus Pflanzen, die u.a. obige Moleküle oder Molekülklassen enthalten.

[0033] Bei den Wirkstoffen handelt es sich gemäß einer Ausführungsform der Erfindung um Lichtschutzfilter. Diese können als organische Lichtschutzfilter bei Raumtemperatur (25°C) in flüssiger oder fester Form vorliegen. Geeignete Lichtschutzfilter (UV-Filter) sind beispielsweise Verbindungen auf Basis von Benzophenon, Diphenylcyanacrylat oder p-Aminobenzoesäure. Konkrete Beispiele sind (INCI- oder CTFA-Bezeichnungen) Benzophenone-3, Benzophenone-4, Benzophenone-2, Benzophenone-6, Benzophenone-9, Benzophenone-1, Benzophenone-11, Etocrylene, Octocrylene, PEG-25 PABA, Phenylbenzimidazole Sulfonic Acid, Ethylhexyl Methoxycinnamate, Ethylhexyl Dimethyl PABA, 4-Methylbenzylidene Camphor, Butyl Methoxydibenzo-

ylmethane, Ethylhexyl Salicylate, Homosalate sowie Methylene-Bis-Benzotriazolyl Tetramethylbutylphenol (2,2'-Methylen-bis-{6-(2H-benzoetriazol-2-yl)-4-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)-phenol}, 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon-5-sulfonsäure und 2,4,6-Trianilino-p-(carbo-2'-ethylhexyl-1'-oxi)-1,3,5-triazin.

[0034] Weitere organische Lichtschutzfilter sind Octyltriazone, Avobenzone, Octylmethoxycinnamate, Octylsalicylate, Benzotriazole und Triazine.

[0035] Gemäß einer weiteren Ausführungsform der Erfindung werden als Wirkstoffe Antischuppen-Wirkstoffe eingesetzt, wie sie üblicherweise in kosmetischen oder pharmazeutischen Formulierungen vorliegen. Ein Beispiel hierfür ist Piroctone Olamine (1-Hydroxy-4-methyl-6-(2,4,4-dimethylpentyl)-2(1H)-pyridone; vorzugsweise in Kombination mit 2-Aminoethanol (1:1)). Weitere geeignete Mittel zur Behandlung von Hautschuppen sind dem Fachmann bekannt.

[0036] Als Wirkstoffe kommen zudem beispielsweise alle oxidationssensiblen Wirkstoffe wie Tocopherol in Betracht.

[0037] Gemäß einer weiteren Ausführungsform der Erfindung werden organische Farbstoffe als Wirkstoffe bzw. an Stelle von Wirkstoffen eingesetzt.

[0038] Die in den erfindungsgemäßen wässrigen Dispersion vorliegenden Wirkstoffträgerteilchen weisen vorzugsweise mikroskopisch doppelbrechende Grenzflächen auf, die sich von einem Bilayer oder einem Multilayer der Lamellarstrukturen bzw. LC-Phasen ausbildenden Emulgatoren ableiten.

[0039] Durch die Emulgatoren kann ein unilamellares oder multilamellares System bzw. eine lyotrope flüssigkristalline Mischphase gebildet werden.

[0040] Der mittlere Durchmesser der Wirkstoffteilchen beträgt vorzugsweise 50 bis 1000 nm, besonders bevorzugt 100 bis 500 nm.

[0041] Die Erfindung betrifft auch eine wässrige Wirkstoffträger-Dispersion, die nach dem vorstehenden Verfahren erhältlich ist.

[0042] Zudem betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung einer multiplen Dispersion durch Vermischen einer Dispersion, die wie vorstehend beschrieben hergestellt wurde, mit einer weiteren Polyol- oder Ölphase. Die Erfindung betrifft auch eine entsprechend hergestellte multiple Dispersion. Multiple Emulsionen sind beispielsweise in DE-A-43 41 113 beschrieben.

[0043] Ferner betrifft die Erfindung Arzneimittel, Kosmetika oder Lebensmitteladditive, die eine wie vorstehende beschriebene Dispersion oder multiple Dispersion enthalten.

[0044] Weitere Inhaltsstoffe der erfindungsgemäß hergestellten wässrigen Wirkstoffträger-Dispersionen sind in EP-B-0 605 497, EP-B-0 167 825 und US 5,885,486 beschrieben. Insbesondere für geeignete stabilisierende Substanzen und Ladungsstabilisatoren wird auf EP-B-0 605 497 verwiesen.

[0045] Gemäß einer Ausführungsform der Erfindung werden die Wirkstoffträger-Dispersionen unter Ausschluss der Verwendung von halogenierten organischen Lösungsmittel hergestellt.

[0046] Die Applikation der Arzneimittel kann durch intravenöse Gabe, intramuskuläre Gabe, intraartrikuläre Gabe, intracavitale Gabe, subkutane Gabe, intradermale Gabe, enterale Gabe, pulmonale Applikation sowie topische oder ophtalmologische Anwendung erfolgen.

[0047] Die Erfindung wird durch die nachstehenden Beispiele näher erläutert.

Beispiele

[0048] In den nachfolgenden Beispielen wurden die folgenden Verbindungen eingesetzt:

Handelsname	**Hersteller**	**CTFA/INCI**
Pationic® 138 C	RITA	Sodium lauroyl lactylate
Pluronic® F	BASF	Poloxamer 237
Tween®	Uniqema	Polysorbate 20
Keltrol®	NutraSweet	Xanthan gum
Tylose® C 300 P 2	Clariant	Sodium Carboxymethylcellulose
Softisan® 142	Hüls AG	Hydrogenated coco-glycerides
Cetiol® MM	Cognis	Myristyl myristale
Cutina® CP	Cognis	Cetyl palmitate
Tocopherol®	Roche	Tocopherol

Ceralution® H	Sasol	Glyceryl stearate, C18 - C22 alcohol, C20 - C22 alcohol, sodium dicocoylethylene
Phenonip®	Nipa	Phenoxyethanol, methylparaben, ethylparaben, butylparaben, propylparaben, iso
Pationic® SSI	RITA	Sodium stearoyl lactylate
Lanette® E	Cognis	Sodium cetearyl sulfate
Sistema® L 70.C	Sisterna	Sucrose laurate, water, ethanol
Biobase® EP	Tri-K	Glycerin stearate, cetearyl alcohol, sodium stearoyl lactylate, lecithin
Gummi Arabicum	Merck	Gummi Arabicum
Guar HV 7000 CPS	B+V S.R.L	
Pectin USP	Dansico	Pectin
Bienenwachs	Paramelt	Bees wax
Candelillawachs	Strahl + Pitch	candellila wax
Ceralution® F	Sasol	Sodium dicocoylethylenediamine PEG-15sulfate, sodium lauroyl lactylate

[0049] Die Herstellung der wässrigen Wirkstoffträger-Dispersion erfolgte durch getrenntes Erwärmen der nachstehend beschriebenen Phasen A und B auf 60°C. Sodann wurde Phase B in Phase A eingerührt, und es wurde mit einem Braun-Küchenmixer (maximale Leistungsaufnahme 350 W) mit einem Rührblattdurchmesser von 50 mm homogenisiert, bis die Tröpfchengröße unter 350 nm lag. Sodann wurde bei Raumtemperatur Phase C, die Raumtemperatur aufwies, zur heißen Emulsion gegeben. Hierbei wurde wiederum mit einem Braun-Küchenmixer gerührt.

[0050] In den letzten drei Zeilen der folgenden Tabellen sind der mittlere Teilchendurchmesser, der Gewichtsanteil an Teilchen mit einem Durchmesser von weniger als 1 µm und die spezifische Oberfläche (cm^2/cm^3) angegeben. Die Zusammensetzungen der einzelnen Phasen und die genannten Parameter sind den nachfolgenden Tabellen zu entnehmen.

Beispiel	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Phase A												
demin. Wasser	10	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
Pationic 138 A	0,75	0,75	0,75	0,75	0,75		0,75	0,35	0,35	0,5	0,5	0,25
Pluronic F 127						0,75	0,5					
Tween 20					0,5	0,5		0,3	0,75	0,75	0,75	0,38
Keltrol	0,35	0,35		0,35	0,35	0,35	0,35	0,35	0,35	0,35	0,35	0,35
Tylose C 300 P 2			0,354									
Phase B												
Softisan 142	20	20	20		20	20	20	20	20	20		
Cetiol MM				20								
Cutina CP											20	20
Tocopherol	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Ceralution H	1,75	1,75	1,75	1,75	1,25	1,25	1,25	1,85	1,4	1,25	1,25	0,63
Phase C												
demin. Wasser	65,55	67,55	67,55	67,55	67,55	67,55	67,55	67,55	67,55	67,55	67,55	68,79
Phenonip	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6
	100	**100**	**100**	**100**	**100**	**100**	**100**	**100**	**100**	**100**	**100**	**100**
PSA												
Median [µm]	0,40	0,39	0,39	0,39	0,35	0,44	0,40	0,41	0,36	0,35	0,34	0,50
< 1 µm [%]	99,8	99,7	99,8	99,8	100,0	97,7	99,7	99,7	100,0	100,0	100,0	97,0
cm^2/cm^3	145062	150707	151944	150731	168821	128440	148410	144299	164857	171685	174428	116783

Beispiel	13	14	15	16	17	18	19	20
Phase A								
demin Wasser	8	8	8	8	8	8	8	8
Pationic 138 A	0,75	0,5	0,5	0,5	0,25	0,5	0,5	0,25
Pationic SSL								
Lanette E			0,5					
Sisternal L 70 C				0,5				
Tween 20		0,5			0,75	0,75	0,75	0,38
Keltrol	0,35	0,35	0,35	0,35	0,35	0,35	0,35	0,35
Phase B								
Softisan 142	20	20	20	20	20	20		
Cetiol MM							20	20
Tocopherol	1	1	1	1	1	1	1	1
Biobase EP	1,75	1,5	1,5	1,5	1,5	1,25	1,25	0,63
Phase C								
demin. Wasser	67,55	67,55	67,55	67,55	67,55	67,55	67,55	68,79
Phenonip	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6
	100	**100**	**100**	**100**	**100**	**100**	**100**	**100**
PSA								
Median [µm]	0,51	0,35	0,39	0,43	0,35	0,34	0,34	0,5
< 1 µm [%]	94,0	100,0	99,6	99,5	100,0	100,0	100,0	97,1
cm^2/cm^3	109422	172693	148338	137636	169830	172249	173520	115983

Beispiel	21	22	23	24	25	26
Phase A						
demin. Wasser	8	8	8	8	8	8
Pationic 138 A	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Tween 20	0,75	0,75	0,75	0,75	0,75	0,75
Keltrol	0,35	0,5	0,35	0,35		
Gummi Arabicum						
Guar HV 7000 CPS					0,35	
Pectin USP						0,35
Phase B						
Cetiol MM	20	20	18		20	20
Bees Wax Care 144				20	20	
Candelillawachs						
Tocopherol	1	1	3	1	1	1
Ceralution H	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25
Phase C						
demin. Wasser	67,55	67,4	67,55	67,55	67,55	67,55
Phenonip	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6
PSA						
Median [µm]	0,34	0,33	0,35	0,38	0,43	0,41
< 1 µm [%]	100,0	100	100	98,2	98,8	98,4
cm^2/cm^3	176844	181470	168608	137601	135134	131861

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung einer wässrigen Stoffträger-Dispersion, in der feste Wirkstoffträgerteilchen auf Lipidbasis mit einem mittleren Durchmesser im Bereich von 10 bis 10000 nm vorliegen, die mindestens einen pharmazeutischen, kosmetischen und/oder lebensmitteltechnologischen Wirkstoff enthalten, durch
a) Vermischen des Wirkstoffs mit dem Wirkstoffträger auf Lipidbasis und mindestens einem Emulgator, der in Stufe b) zur Ausbildung einer lyotropen flüssigkristallinen Mischphase führt, bei einer Temperatur oberhalb des Schmelz- oder Erweichungspunktes des Wirkstoffträgers, zur Ausbildung einer Phase B,
b) mechanisches Vermischen der Phase B mit einer wässrigen Phase A, die einen Emulgator enthalten kann, bei einer Temperatur oberhalb des Schmelz- oder Erweichungspunktes des Wirkstoffträgers, wobei das Gewichtsverhältnis von Phase B zu Phase A 1 : 5 bis 5 : 1 beträgt, ohne Hochdruckhomogenisierung, zur Ausbildung einer lyotropen flüssigkristallinen Mischphase,
c) Verdünnen der Mischphase mit einer wässrigen Phase, die einen Emulgator enthalten kann, bei einer Temperatur der wässrigen Phase, die unter dem Schmelz- oder Erweichungspunkt des Wirkstoffträgers liegt, unter Rühren und ohne Hochdruckhomogenisierung, auf eine gewünschte Endkonzentration der Dispersion.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das mechanische Vermischen in Stufe b) und das Rühren in Stufe c) mit Rührern erfolgt, die eine Umfangsgeschwindigkeit im Bereich von 1 bis 20 m/s aufweisen.

3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Scherwirkung des Rührers der Scherwirkung eines Haushaltsküchenrührers entspricht.

4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass in Stufe b) das Gewichtsverhältnis von Phase B zu Phase A 1 : 2 bis 2 : 1 beträgt.

5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Wirkstoffträgerteilchen auf Di-, Triglyceriden, Fettalkoholen, deren Estern oder Ethern, Wachsen, Lipidpeptiden oder Mischungen davon basieren.

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass der mittlere Durchmesser

der Wirkstoffträgerteilchen 50 bis 1000 nm beträgt.

7. Wässrige Wirkstoffträger-Dispersion, erhältlich nach einem Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6.

8. Verfahren zur Herstellung einer multiplen Dispersion durch Vermischen einer Dispersion, die nach einem Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6 hergestellt wurde, mit einer weiteren Polyol- oder Ölphase.

9. Multiple Dispersion, erhältlich nach einem Verfahren gemäß Anspruch 8.

10. Arzneimittel, Kosmetika oder Lebensmitteladditive, enthaltend eine Dispersion gemäß Anspruch 7 oder eine multiple Dispersion gemäß Anspruch 9.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen