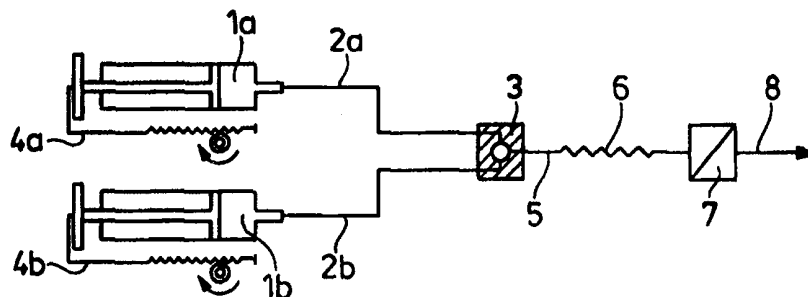


INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61M 5/168, 5/14, B01F 5/02, A61K 9/00	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/32175 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 1. Juli 1999 (01.07.99)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/08014 (22) Internationales Anmeldedatum: 9. Dezember 1998 (09.12.98) (30) Prioritätsdaten: 197 57 224.3 22. Dezember 1997 (22.12.97) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-51368 Leverkusen (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KÜHN, Bernd [DE/DE]; Hahnenweg 2, D-51061 Köln (DE). WIESSMEIER, Georg [DE/DE]; Hahnenweg 1, D-51061 Köln (DE). RUPP, Roland [DE/DE]; Haferbusch 21, D-51467 Bergisch Gladbach (DE). KRUMBACH, Bernd [DE/DE]; Hermann-Ehlers-Strasse 62, D-51377 Leverkusen (DE). WEISMANTEL, Lothar [DE/DE]; Jakob-Böhme-Strasse 8, D-51065 Köln (DE). HERRMANN, Erhard [DE/MX]; Avenida del Club No. 105, Fracc. Club de Golf Chiluca, Atizapan de Zaragoza, Mexico 52930 (MX). KLEIN, Jürgen [DE/DE]; Raiffeisenstrasse 9, D-51515 Kürten (DE). (74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT; D-51368 Leverkusen (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>

(54) Title: METHOD AND DEVICE FOR IN-SITU FORMULATION OF A MEDICINAL SOLUTION FOR PARENTERAL APPLICATION

(54) Bezeichnung: VERFAHREN UND VORRICHTUNG ZUR IN-SITU-FORMULIERUNG EINER ARZNEISTOFFLÖSUNG ZUR PARENTERALEN APPLIKATION



(57) Abstract

The invention relates to a method for in-situ formulation of a medicinal solution for parental application, whereby at least two dosed partial flows are continually incorporated by means of a mixer into a total volume flow containing active substances. The inventive method is characterized by the formation of a medicinal solution which is not in a state of thermodynamic equilibrium and the resulting total volume flow after mixing is 0.2 – 500 ml/h, preferably 5–500 ml/h. The invention also relates to a device for carrying out said method and an active substance administration set containing said device.

(57) Zusammenfassung

Verfahren zur in-situ-Formulierung einer Arzneistofflösung zur parenteralen Applikation, bei dem mindestens zwei dosierte Teilströme mit Hilfe eines Mischers kontinuierlich zu einem wirkstoffhaltigen Gesamtvolumenstrom zusammengeführt werden, dadurch gekennzeichnet, dass eine Arzneistofflösung entsteht, die sich nicht im thermodynamischen Gleichgewicht befindet und dass der resultierende Gesamtvolumenstrom nach der Mischung 0,2 ml/h bis 500 ml/h, vorzugsweise 5 ml/h bis 500 ml/h beträgt, eine Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens sowie ein Wirkstoff-Verabreichungsset, das die Vorrichtung enthält.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland		Republik Mazedonien	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		Amerika
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun		Korea	PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

Verfahren und Vorrichtung zur in-situ-Formulierung einer Arzneistofflösung zur parenteralen Applikation

5 Ziel der Entwicklung von intravenös verabreichbaren Infusionslösungen ist grundsätzlich die gute Verträglichkeit der Zubereitung. Um diese zu gewährleisten, ist eine weitestgehende Angleichung der Formulierung an physiologische Gegebenheiten erforderlich, d.h. es sollte eine wäßrige Formulierung mit isotonischen (Osmolarität) und isohydrischen (pH-Wert) Eigenschaften vorliegen.

10

Pharmazeutische Wirkstoffe besitzen teilweise den Nachteil, daß sie aufgrund ihrer Schwerlöslichkeit, Hydrolyse- oder Oxidationsempfindlichkeit oder aufgrund ihrer Lichtempfindlichkeit schwer formulierbar oder in eine anwendungsfertige Form überführbar sind. Dies läßt sich letztlich darauf zurückführen, daß sich die Wirkstoffe
15 unter üblichen Formulierungsbedingungen nicht im thermodynamischen Gleichgewicht befinden, d.h., daß sie entweder unter physiologischen Bedingungen ausfallen oder sich zersetzen. Dadurch ist man bei den Formulierungsmöglichkeiten und letztlich bei der Bereitstellung derartiger Wirkstoffe stark eingeschränkt.

20

Pharmazeutische Wirkstoffe, insbesondere die der jüngeren Generation, besitzen oft den Nachteil der geringen Löslichkeit in wäßrigem Medium bei physiologisch verträglichen pH-Werten. Dies trifft besonders für Wirkstoffe aus der Gruppe der Dihydropyridine, Anästhetika, Antibiotika, Antimykotika, Immunsuppressiva, ZNS-wirksamer Mittel, Onkologika, Steroide, Barbiturate und Vitamine zu. Schwerlös-
25 liche Wirkstoffe besitzen nach der Definition der geltenden Arzneibücher eine Löslichkeit in Wasser von weniger als 1 Gewichtsprozent. Die Schwerlöslichkeit der Wirkstoffe stellt den Galeniker häufig vor das Problem, eine hinreichend gut verträgliche, wäßrige Infusionslösung bei starker Begrenzung des applizierten Infusionsvolumens zu entwickeln. Insbesondere auf Intensivstationen (ICU) erhält der Patient
30 häufig mehrere Infusionslösungen parallel appliziert, wobei das zuträgliche Tagesvolumen von der individuellen Nierenfunktion abhängig ist. Ein Schwerpunkt der

galenischen Entwicklung liegt daher in der Minimierung des Infusionsvolumens, wobei dies ein gegenläufiger Parameter zur Löslichkeit der Substanz ist. Formulierungszusätze wie Isotonisierungsmittel, Antioxidantien etc. reduzieren zudem die Lösungskapazität des Wassers. Häufig besitzt der Wirkstoff auch ein Löslichkeits-
5 oder Stabilitätsoptimum außerhalb des physiologischen pH-Bereichs von 7,2-7,6, so daß beim optimalen pH-Wert die Formulierungsmöglichkeit weiter eingeschränkt wird.

Der Wirkstoff wird aufgrund der schlechten Löslichkeit in wäßrigen Medien in einem organischen oder organisch-wäßrigen Lösungsmittel oder bei stark
10 sauren/alkalischen pH-Werten in wäßrigem oder wäßrig-organischem Medium gelöst (Wirkstoffkonzentrat). Um die Verträglichkeit zu gewährleisten muß vor der Applikation dieses Wirkstoffkonzentrat mit einem wäßrigen Medium (Verdünnungsmedium) verdünnt bzw. auf physiologisch verträgliche pH-Werte eingestellt werden. Hierbei können übersättigte Lösungen entstehen. Diese sind dadurch gekennzeichnet,
15 daß der gelöste Wirkstoff in einer höheren Konzentration vorliegt, als dies im Lösungsmittel bei gegebener Temperatur durch Auflösung der Wirkstoffkristalle möglich ist. Solche Lösungen sind infolge der kinetischen Hemmung der Kristallisation zunächst visuell klar und praktisch frei von Teilchen. Thermodynamisch sind diese Lösungen jedoch nicht stabil. Sie führen daher im Laufe der Zeit zur Aus-
20 kristallisation des Wirkstoffs und damit zur Partikelbildung. Da z.B. nach der Zubereitung solcher Lösungen in Krankenhäusern bis zu ihrer vollständigen Infusion in den Patienten oftmals relativ lange Zeiträume vergehen, die zumindest die Dauer der Infusion einschließen, kann es dabei zur Bildung von Partikeln in der Lösung kommen. In die Blutbahn injizierte Partikel können jedoch in Abhängigkeit von ihrer
25 Größe und Form u.a. zum Gefäßverschluß und damit zu schwerwiegenden Schäden beim Patienten führen. Dieses Risiko kann dadurch herabgesetzt werden, daß entweder die Stabilität der Übersättigung auch über längere Zeit und unter allen Umgebungsbedingungen gewährleistet und dies sicher nachgewiesen ist, oder daß die Standzeit der übersättigten Lösung nach deren Herstellung minimiert ist. Die letztere
30 Aufgabe wird durch die vorliegende Erfindung gelöst, nämlich indem die Herstellung der übersättigten Lösung aus einem Wirkstoffkonzentrat und einem Verdünnungs-

medium unter Verwendung eines speziellen Mischers unmittelbar vor Applikation - am Arm des Patienten - erfolgt und bis zum Eintreten der Lösung in die Blutbahn nur Sekunden bis wenige Minuten verstreichen.

- 5 Bei der simultanen parenteralen Applikation unterschiedlicher Lösungen durch intravenöse Infusion werden bisher sogenannte Verbindungsstücke oder Y-Stücke (z.B. Firma Codan Art.-Nr. C87/2R) verwendet. Der Anschluß an andere Infusionsgeräte erfolgt z.B. über die sogenannten Luer-Lock Konnektoren nach DIN 13090 Teil 2 (Medizinische Einmalartikel: Medicalprodukte; Normen und weitere Unterlagen;
- 10 Beuth Verlag 1989). Die Infusionslösungen, die Viskositäten im Bereich weniger mPas besitzen, werden aus unterschiedlichen Behältnissen dem betreffenden Verbindungsstück zugeführt und in diesem einfach durch Zusammenleiten miteinander vereinigt, bevor das Gemisch den Patienten erreicht. Eine solche Infusionsvorrichtung ist beispielsweise in DE-3228595-C2 beschrieben. Hier werden 2 Lösungen
- 15 aus Infusionsflaschen mittels Schwerkraft über ein Y-Stück zusammengeführt und infundiert. Solche Einmalartikel sind in vielfältiger Formgebung handelsüblich. Der Nachteil der verfügbaren Vorrichtungen besteht darin, daß es nicht möglich ist, fluide Medien mit stark unterschiedlichen Viskositäten bei den vorliegenden geringen Flußraten (5-500 ml/h) ausreichend und schnell genug zu vermischen, da die handelsüblichen Verbindungsstücke bezüglich ihrer Funktion als Mischer nicht optimal
- 20 sind. Besonders bei geringen Strömungsgeschwindigkeiten tritt z.T. ein Rückströmen der Lösungen und ein Verweilen von Lösungskomponenten in strömungsarmen Bereichen (Toträumen) auf. Dies kann zur Auskristallisation innerhalb des Applikationssystems führen. Parenteral applizierbare organische Lösungsmittel können Viskositäten von über 100 mPas besitzen (z.B. Macrogol 400). Bei der Vermischung des organischen Wirkstoffkonzentrates und des wäßrigen Verdünnungsmediums besteht die Gefahr, daß der Wirkstoff nach einer bestimmten Zeit aus der übersättigten Lösung auskristallisiert. Die Zeitspanne bis zum Einsetzen der Kristallisation nimmt mit steigendem Anteil der wäßrigen Phase ab. Gleichzeitig nimmt aber die Verträglichkeit mit steigendem Anteil der wäßrigen Phase zu.
- 30

Die beschriebenen Probleme führen dazu, daß solche Konzentrat-Verdünnungssysteme für ein vermarktungsfähiges Produkt bisher nicht entwickelt wurden. Es werden vielmehr nur Lösungen als Darreichungsformen vermarktet, deren System nicht übersättigt ist. Dies wird z.B. erreicht durch den Zusatz von größeren Mengen und höheren Konzentrationen an organischen Lösungsmitteln (Ethanol, Macrogol, Propylenglycol etc.) oder Solubilisatoren und Tensiden (Tween, Cremophor), wodurch die lokale und systemische Verträglichkeit der Formulierung negativ beeinflusst wird.

GB-A-1472793 beschreibt solche Formulierungen für das Anästhetikum Propofol, bei denen der wäßrigen Grundlage grenzflächenaktive Substanzen und mit Wasser mischbare, nichtwäßrige Lösungsmittel zugesetzt sind. Als Grenzwerte für die lokale Verträglichkeit von organischen Lösungsmitteln in Infusionen sollte eine Konzentration von 20-30 % an organischem Medium nicht überschritten werden. Die systemische Verträglichkeit der Lösungsmittel ist substanzspezifisch unterschiedlich. Generell führen Lösungsmittel zu Venenreizungen und -entzündungen sowie zu Hämolyse. Stärker noch hämolytisch wirksam sind Tenside, die zudem anaphylaktische Schockreaktionen mit letalem Ausgang hervorrufen können. Daher muß solchen Formulierungen besonders kritisch begegnet werden und eine Entscheidung hierfür setzt eine entsprechende Nutzen-Risiko Abwägung voraus.

Eine weitere, jedoch nur eingeschränkt anwendbare Möglichkeit ist die Entwicklung von Darreichungsformen wie z.B. von Fettemulsionen oder Liposomenformulierungen, die aber wesentlich aufwendiger und damit teurer sind als konventionelle Lösungsformulierungen. Die Formulierung von Öl in Wasser Emulsionen für den Wirkstoff Propofol ist ebenfalls in GB-1 472 793 und weiterhin in DE-19 509 828-A1 beschrieben. Für weitere schwerlösliche Wirkstoffe finden sich Beispiele im US-Patent 4 168 308. Die Herstellung von wäßrigen Liposomendispersionen als Möglichkeit der Formulierung von schwerlöslichen Arzneistoffen ist in der EP-A-0 560 138 für Wirkstoffe der Dihydropyridinklasse näher ausgeführt. Hieraus wird der erhebliche technische Aufwand für diese Formulierungsalternative deutlich.

Zeichnen sich solche Formulierungsprobleme ab, wird die Entwicklung schwerlöslicher Wirkstoffe häufig nicht durchgeführt oder es verlängern sich deutlich die Entwicklungszeiten für eine Formulierung.

5

Aufgabe der Erfindung ist es, ein Verfahren bereitzustellen, mit dem es möglich ist, schwerlösliche Wirkstoffe auf einfache Weise zu verabreichen und gleichzeitig die Menge und Konzentration erforderlicher Hilfsstoffe (Lösungsmittel, Tenside etc.) zur Formulierung gegenüber konventionellen Formulierungen deutlich zu reduzieren oder ganz unnötig zu machen. Weiterhin soll eine Vorrichtung bereitgestellt werden, mit der es möglich ist, ein Wirkstoffkonzentrat in kürzester Zeit vollständig mit einem Verdünnungsmedium zu vermischen, so daß der Wirkstoff in gelöster Form in die Vene des Patienten gelangen kann. An die hierbei zu entwickelnde Mischvorrichtung werden zusätzliche Anforderungen gestellt: als Konstruktionsmaterial wird zweckmäßig ein solches gewählt werden, das sterilisierbar ist und bei dem kein Abrieb entsteht. Die Strömungswege werden zweckmäßig so gestaltet und dimensioniert, daß keine strömungsarmen Bereiche (Toträume) entstehen und die Strömungsgeschwindigkeiten auch bei geringen Flußraten eine intensive Mischung in der Mischvorrichtung erzeugen. Um eine geringe Verweilzeit der Infusionslösung zwischen Mischvorrichtung und Patienten zu gewährleisten, sollte die Mischvorrichtung in der Nähe des Infusionsortes angebracht sein. Der in der Mischvorrichtung vorherrschende Druck sollte maximal 1 bar betragen.

10

15

20

25

30

Gegenstand der Erfindung ist daher ein Verfahren zur in-situ-Formulierung einer Arzneistofflösung zur parenteralen Applikation, bei dem mindestens zwei dosierte Teilströme mit Hilfe eines Mischers kontinuierlich zu einem wirkstoffhaltigen Gesamtvolumenstrom zusammengeführt werden, dadurch gekennzeichnet, daß eine Arzneistofflösung entsteht, die sich nicht im thermodynamischen Gleichgewicht befindet und daß der resultierende Gesamtvolumenstrom nach der Mischung 0,2 ml/h bis 500 ml/h, vorzugsweise 5 ml/h bis 500 ml/h beträgt.

Eine Arzneistofflösung, die sich nicht im thermodynamischen Gleichgewicht befindet, im Sinne der Erfindung, ist eine solche Lösung, die bei den Applikationsbedingungen die Neigung besitzt, unter chemischer oder physikalischer Veränderung in einen energieärmeren Zustand überzugehen. Eine solche chemische oder physikalische Veränderung kann z.B. darin bestehen, daß es zu einer Zersetzung z.B. durch Hydrolyse, Oxidation oder Photolyse oder zur Ausfällung des Wirkstoffs kommt. Die Formulierung der Arzneistofflösung durch Zusammenführen der dosierten Teilströme bei dem Verfahren der Erfindung erfolgt so, daß die entstehende Arzneistofflösung bis zum Eintritt in den menschlichen Körper keiner die Applikation beeinträchtigenden Veränderung unterliegt.

In einer bevorzugten Ausführungsform des Verfahrens werden die beiden Teilströme in einem Mischkammervolumen von 0,2 µl bis 2 µl, vorzugsweise 0,4 µl bis 1,5 µl zusammengeführt.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform des Verfahrens der vorliegenden Erfindung handelt es sich bei den dosierten Teilströmen um mindestens eine wirkstoffhaltige Lösung und mindestens ein wirkstofffreies Verdünnungsmedium, und die resultierende, nicht im thermodynamischen Gleichgewicht befindliche Lösung ist eine übersättigte Arzneistofflösung.

Bei der wirkstoffhaltigen Lösung handelt es sich bevorzugt um ein organisches oder organisch-wäßriges Wirkstoffkonzentrat und bei dem wirkstofffreien Verdünnungsmedium um ein wäßriges oder wäßig-organisches Verdünnungsmedium.

Für die Formulierung der Wirkstoffkonzentrates werden geeignete wassermischbare, organische Lösungsmittel, deren Gemische oder Gemische mit Wasser verwendet, in denen sich der jeweilige Wirkstoff besonders gut löst. Bevorzugt werden als organische Lösungsmittel Macrogole verschiedener Molmasse, 1,2-Propylenglycol, Ethanol, Glycerol, Glycofurol, 2-Pyrrolidon und Glycolether. Dem Wirkstoffkonzentrat können weitere Hilfsstoffe, wie Stabilisatoren (Tenside, Komplexbildner) oder Anti-

oxidantien, Isotonisierungsmittel, Mittel zur pH-Wert Einstellung u.a. zugesetzt werden. Es wird jedoch bevorzugt, auf den Zusatz von Stabilisatoren zu verzichten oder diese zumindest in der Menge erheblich zu reduzieren. Durch Auswahl des optimalen Lösungsmittels kann die Gesamtmenge an benötigtem organischem Lösungsmittel
5 vorteilhaft reduziert werden. Das Wirkstoffkonzentrat soll eine Viskosität von 500 mPas nicht überschreiten und vorzugsweise im Bereich von 50 - 150 mPas liegen, um die Funktion des Mischers zu gewährleisten. Höherviskose Lösungsmittel wie Glycerin und höhermolekulare Macrogole werden daher mit niederviskosen Lösungsmitteln wie Ethanol, Wasser, 1,2-Propylenglycol o.a. gemischt.

10

Zur Verdünnung des Wirkstoffkonzentrates werden Verdünnungsmedien verwendet. Diese sind Wasser, physiologische Kochsalzlösung oder andere Elektrolytlösungen wie Ringerlösung, Ringer-Lactat-Lösung etc., Glucose-, Sorbitol-, Mannitol- oder andere kohlenhydrathaltige Lösungen, Volumenersatzlösungen (Dextrane und
15 -derivate, Gelatine und -derivate, Stärkederivate), Serumderivate und -kombinationen oder wäßrig-organische Lösungsmittelmischungen mit Lösungsmittelkonzentrationen unterhalb 30 %, vorzugsweise unterhalb 10 %. Als Lösungsmittel kommen die bereits genannten wassermischbaren Lösungsmittel Macrogol verschiedener Molmasse, 1,2-Propylenglycol, Ethanol, Glycerol, Glycofurol, 2-Pyrrolidon und Glycolether in
20 Betracht. Dem Verdünnungsmedium können weitere Hilfsstoffe, wie Stabilisatoren (Tenside, Komplexbildner) oder Antioxidantien, Isotonisierungsmittel, Mittel zur pH-Wert Einstellung u.a. zugesetzt werden. Es wird jedoch bevorzugt, auf Zusatz von Stabilisatoren zu verzichten oder diese zumindest in der Menge erheblich zu reduzieren. Die Viskosität des Verdünnungsmediums liegt bevorzugt im Bereich von
25 1 - 10 mPas, da hierdurch die Viskosität der Gesamtmischung erniedrigt wird und der des Blutes angenähert ist.

30

Im Sinne der vorliegenden Erfindung enthält die beim Mischen des Wirkstoffkonzentrates und des Verdünnungsmediums gebildete übersättigte Arzneistoff- bzw. Wirkstoff-Lösung mehr gelösten Wirkstoff als die maximale Wirkstoffmenge, die eine Lösung gleichen Volumens im thermodynamischen Gleichgewicht bei der

gleichen Temperatur aufnehmen kann. Letztere ist die Löslichkeit des Wirkstoffes in der resultierenden Infusionslösung bei der gegebenen Temperatur.

5 Ergebnis der Mischung von Wirkstoffkonzentrat und Verdünnungsmedium ist eine Infusionslösung gewünschter Konzentration, in der der Wirkstoff in gelöster aber übersättigter Form vorliegt und über den Zeitraum von der Mischung bis zum Eintritt in die Vene nicht auskristallisiert. In der Vene findet eine rasche Verdünnung durch den Blutstrom und eine Bindung an Plasmaproteine statt, was einer Auskristallisation des Wirkstoffes dort entgegenwirkt. Die Konzentration an Lösungsmitteln in der
10 Gesamtlösung kann auf deutlich weniger als 30 %, z.T. auf bis 7 % reduziert werden, wodurch eine gute lokale Verträglichkeit zu erwarten ist. Gleichzeitig wird das Gesamtvolumen der Infusionslösung und damit die Gesamtmenge an organischem Lösungsmittel und sonstigen Hilfsstoffen niedrig gehalten.

15 In einer weiteren Ausführungsform der Erfindung handelt es sich bei der wirkstoffhaltigen Lösung um ein wäßriges oder wäßrig-organisches Wirkstoffkonzentrat und bei dem wirkstofffreien Verdünnungsmedium um ein wäßriges oder wäßrig-organisches Verdünnungsmedium, deren pH-Werte so aufeinander abgestimmt werden, daß der nach der Mischung resultierende Gesamtvolumenstrom einen physiologisch ver-
20 träglichen pH-Wert im Bereich von 3 bis 10, vorzugsweise 5-8 aufweist.

Diese Ausführungsform wird in solchen Fällen angewendet, in denen der Wirkstoff eine pH-Wert abhängige Löslichkeit oder Stabilität aufweist und gute Löslichkeiten oder Stabilitäten nur in unphysiologischen pH-Bereichen unterhalb pH 3 und ober-
25 halb pH 10 vorliegen. Es wird dann ein entsprechend saures oder alkalisches wäßriges oder wäßrig-organisches Wirkstoffkonzentrat hergestellt.

Dem Wirkstoffkonzentrat können weitere Hilfsstoffe, wie Stabilisatoren (Tenside, Komplexbildner, Solubilisatoren), wassermischbare organische Lösungsmittel oder
30 Antioxidantien, Isotonisierungsmittel, Puffermittel u.a. zugesetzt werden. Es wird je-

doch bevorzugt, auf Zusatz von Stabilisatoren und organische Lösungsmittel zu verzichten oder diese zumindest in der Menge erheblich zu reduzieren.

5 Zur Verdünnung des sauren oder alkalischen Wirkstoffkonzentrates werden wäßrige Verdünnungsmedien verwendet, deren pH-Wert jeweils entgegengesetzt zum Wirkstoffkonzentrat eingestellt ist. Diese Verdünnungsmedien sind Wasser, physiologische Kochsalzlösung oder andere Elektrolytlösungen wie Ringerlösung, Ringer-Lactat-Lösung etc., Glucose-, Sorbitol-, Mannitol- oder andere kohlenhydrathaltige Lösungen, Volumenersatzlösungen (Dextrane und -derivate, Gelatine und -derivate, 10 Stärkederivate), Serumderivate und -kombinationen oder wäßrig-organische Lösungsmittelmischungen mit Lösungsmittelkonzentrationen unterhalb 30 %, vorzugsweise unterhalb 10 %. Als Lösungsmittel kommen die bereits genannten wasser-mischbaren Lösungsmittel Macrogol verschiedener Molmasse, 1,2-Propylenglycol, Ethanol, Glycerol, Glycofurol, 2-Pyrrolidon und Glycolether in Betracht. Dem Verdünnungsmedium können weitere Hilfsstoffe, wie Stabilisatoren (Tenside, Komplexbildner) oder Antioxidantien, Isotonisierungsmittel, Puffermittel u.a. zugesetzt werden. Es wird jedoch bevorzugt, auf Zusatz von Stabilisatoren zu verzichten oder diese zumindest in der Menge erheblich zu reduzieren. Die Viskosität des Verdünnungsmediums liegt bevorzugt im Bereich von 1 - 10 mPas, da hierdurch die Viskosität der Gesamtmischung erniedrigt wird und der des Blutes angenähert ist. 20

Durch das Zusammenführen von Wirkstoffkonzentrat und Verdünnungsmedium wird der pH-Wert der Gesamtlösung auf physiologisch verträgliche pH-Werte im Bereich von 3 bis 10, vorzugsweise im Bereich von 5 bis 8 erhalten.

25 Das Verfahren der Erfindung eignet sich besonders zur Verabreichung von Wirkstoffen, die eine Löslichkeit in Wasser bei 20°C von weniger als 1 Gew.-% aufweisen.

Der Wirkstoff wird bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe, die aus Dihydropyridinen, Anästhetika, Antibiotika, Antimykotika, Immunsuppressiva, ZNS-wirksame Mittel, Onkologica, Steroide, Barbiturate und Vitamine besteht.

- 5 Solche Wirkstoffe sind z.B. Paclitaxel, Docetaxel oder deren verwandte Substanzen oder Ciclosporin.

Zur Ausübung des Verfahrens wird bevorzugt ein tottraumfreier, besonders bevorzugt ein miniaturisierter tottraumfreier Mischer eingesetzt. Die Verweilzeit der Mischung
10 in Mischer und Mischstrecke beträgt zweckmäßig weniger als 1 min, vorzugsweise weniger als 30 s. Als Mischer wird zweckmäßig ein Düsenmischer verwendet, bei dem die Teilströme jeweils durch eine Düse mit einem hydraulischen Durchmesser zwischen 1 μm und 500 μm , vorzugsweise zwischen 100 μm und 250 μm geleitet werden, anschließend mit entgegengesetzt gerichteten Geschwindigkeitskomponen-
15 ten in einer Mischkammer aufeinanderprallen und die gebildete Mischung als Gesamtvolumenstrom abgeführt wird. Der Gesamtvolumenstrom wird zweckmäßig über mindestens eine der Mischkammer nachgeschaltete Blende abgeführt. Der Düsendurchmesser wird zweckmäßig so gewählt, daß die Strömungsgeschwindigkeit in den Düsen 0,01 bis 15 m/s, vorzugsweise 0,01 bis 3 m/s beträgt.

20 Gegenstand der Erfindung ist weiterhin eine Vorrichtung zur in-situ-Formulierung einer Arzneistofflösung zur parenteralen Applikation, mit mindestens zwei Zuleitungen, in der jeweils ein Vorratsbehälter und eine Dosiervorrichtung hintereinander geschaltet sind und die Zuleitungen stromabwärts der Dosiervorrichtungen in eine
25 Infusionsleitung münden, dadurch gekennzeichnet, daß die Zuleitungen mit einem Düsenmischer verbunden sind, der aus einer mit der Infusionsleitung verbundenen Mischkammer und zwei in den Zuleitungen angeordneten, einander gegenüberstehenden und in die Mischkammer einmündenden Düsen besteht.

30 Die Mischkammer weist bevorzugt ein Volumen von 0,2 μl bis 2 μl , besonders bevorzugt von 0,4 μl bis 1,5 μl auf, und die Düsen besitzen bevorzugt einen hy-

draulischen Durchmesser von 1 μm bis 500 μm , besonders bevorzugt 100 μm bis 250 μm .

5 Am Ausgang der Mischkammer ist zweckmäßig eine Homogenisierblende mit einem hydraulischen Durchmesser von 1 bis 500 μm , vorzugsweise 100 bis 250 μm angeordnet.

Die Strömungswege in den beiden Zuleitungen einschließlich der Dosiervorrichtungen und der Düsen sind bevorzugt symmetrisch aufgebaut.

10

Der Düsenmischer besteht bevorzugt aus einem spritzgußfähigen Kunststoff, besonders bevorzugt aus Polycarbonat. Bei der Anwendung der erfindungsgemäßen Vorrichtung bei lichtempfindlichen Wirkstoffen kann dem Kunststoff eine Substanz beigemischt werden, die auch bei dünnen Wandstärken des Mixers einen ausreichenden Lichtschutz gewährt. Dabei wird die Substanz zweckmäßig so ausgewählt, daß sie den Wellenlängenbereich, in dem der lichtempfindliche Wirkstoff zerstört wird, wirksam abschirmen.

15

Gegenstand der Erfindung ist weiterhin ein Wirkstoffverabreichungs-Set, zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens bestehend aus einer Packung mit der erfindungsgemäßen Vorrichtung und einem Vorratsbehälter zumindest für das Wirkstoffkonzentrat. Das Wirkstoffverabreichungs-Set enthält bevorzugt zusätzlich Schlauchleitungen für die Verbindungen zur Vorrichtung (Mischer) und zu den Dosiervorrichtungen. Hinsichtlich der Wirkstoffe, der Wirkstoffkonzentrate und der Verdünnungsmedien sei auf die obigen Ausführungen verwiesen.

20

25

Im folgenden wird die Erfindung an Hand von Ausführungsbeispielen und Zeichnungen näher beschrieben. Es zeigen:

30

Fig. 1 ein prinzipielles Verfahrensschema zu Durchführung des erfindungsgemäßen Formulierverfahrens zur parenteralen Applikation,

Fig. 2 eine bevorzugte Ausführung eines Düsenmischers zur Vermischung und Homogenisierung eines Wirkstoffkonzentrats und eines Verdünnungsmediums,

5

Fig. 3 - 5 weitere Ausführungsformen des Düsenmischers und

Fig. 6 eine Versuchsanordnung zur Durchführung der nachfolgend beschriebenen Ausführungsbeispiele.

10

In der in Fig. 1 gezeigten Ausführungsform wird das Wirkstoffkonzentrat (1a) und das Verdünnungsmedium (1b) über die Schlauchstutzen der Vorrichtung (3) mittels Spritzen- oder Infusionspumpen (4a, 4b) zugeführt. Das Gemisch (5) wird unmittelbar nach dem Vermischen in der erfindungsgemäßen Vorrichtung (3) und nach Durchlaufen des Verbindungsschlauches (6) sowie ggf. eines Filters (7) und der Injektionsnadel (8) dem Patienten zugeführt.

15

Anstelle der Spritzen- oder Infusionspumpen können auch andere geeignete Systeme wie z.B. zwei separate Spritzen, die mit der Mischvorrichtung verbunden sind und manuell, z.B. zur Verabreichung einer Bolusinjektion, betätigt werden eingesetzt werden. In diesem Fall ist die maximale Flußrate der Teilströme und der maximale Druck im System im wesentlichen abhängig von der manuell aufgebrachten Kraft, wobei die Verträglichkeit der Applikation berücksichtigt werden muß.

20

Die in Fig. 2 gezeigte Ausführungsform der erfindungsgemäßen Vorrichtung besteht aus mindestens einer Düse (9a oder 9b) und einer in Flußrichtung nachgeschalteten Homogenisierblende (10), deren geometrische Anordnung zueinander beliebig sein kann, einer Mischkammer (11) sowie einer Mischstrecke (12). Als Mischstrecke kann auch der Verbindungsschlauch (6) dienen. Mit Hilfe der Düsen (9) werden die jeweiligen Ausgangsfluide (1a, 1b) dispergiert und der Mischkammer (11) zugeführt. Die Aufgabe der nachgeschalteten Blende (10) besteht in der Homogenisierung des

25

30

resultierenden Gemischs. Die Mischstrecke (12) dient zusätzlich zur Gewährleistung einer vollständigen Vermischung bevor das Gemisch dem Patienten injiziert wird. Vorzugsweise werden bei der Mischung zweier Fluide (Fig. 2) zwei sich gegenüberstehende Düsen (9a, 9b) verwendet; die Homogenisierblende (10) ist senkrecht und symmetrisch zu den Düsen (9a, 9b) an der Mischkammer (11) angeordnet. Eine wesentliche Voraussetzung zur Lösung der geforderten Mischaufgabe ist die Minimierung des Mischkammervolumens (Mischkammer (11)) zwischen Düsen (9a, 9b) und Homogenisierblende (10), um den Energieeintrag je Volumen zu maximieren. Insbesondere deshalb bietet sich die miniaturisierte Bauweise der gesamten Vorrichtung an. Das Gesamt-Hohlraumvolumen beträgt beispielsweise 0.5 µl. Die Bohrungen der Düsen bzw. der Blende besitzen einen Durchmesser zwischen 0.001 und 0.5 mm, vorzugsweise 0.25 mm. Der Gesamtdruckverlust beträgt dann bei Fluidgeschwindigkeiten in den Düsen von 0.1 m/s bis 15 m/s weniger als 1 bar. Eine erfindungsgemäße Vorrichtung wird in Flachbauweise vorzugsweise aus Polycarbonat gefertigt und besitzt vorzugsweise Kantenabmessungen von 1 cm x 1 cm x 0.4 cm (L x B x H), so daß diese nach dem erfindungsgemäßen Verfahren problemlos unmittelbar in der Nähe des Injektionsortes am Patienten angebracht werden kann (Heftpflaster). Zur Stabilisierung der Vorrichtung bei der Anbringung am Arm des Patienten können zusätzlich sogenannte Flügel am Gehäuse der Vorrichtung vorgesehen werden. Für die Schlauch-Anschlüsse wurde eine in-line-Anordnung gewählt, um die mechanische Beanspruchung des Gehäuses der Vorrichtung zu vermindern. An den Schlauchenden können die entsprechenden, genormten Luer-Lock-Anschlüsse angebracht werden, über welche die erfindungsgemäße Vorrichtung an Spritzen- oder Infusionspumpen angeschlossen wird, mit denen jeweils die zu mischenden Ausgangsfluide befördert werden.

Eine weitere Ausführungsform der erfindungsgemäßen Vorrichtung, die in Fig. 3 dargestellt ist, sieht vor, daß nur ein Fluid, das niedrigviskose, durch eine Düse (9), die der Homogenisierblende (10) gegenüber angeordnet ist, zugeleitet wird; prinzipiell sind jedoch alle geometrischen Anordnungen realisierbar. So können aufgrund der miniaturisierten Bauweise beliebig viele, vorzugsweise aber weniger als 10

Ausgangsfluide der Vorrichtung zugeführt werden, wie dies in Fig. 4 und in Fig. 5 exemplarisch für insgesamt vier Ausgangsfluide (1a-1d) dargestellt ist. Vorzugsweise findet die Ausführungsform gemäß Fig. 5 Anwendung. Durch die hohe Integrationsdichte ist eine mehrfache Replikation der Grundstruktur in der erfindungsgemäßen Vorrichtung leicht möglich (Fig. 5).

Das erfindungsgemäße Verfahren einschließlich der erfindungsgemäßen Vorrichtung bietet den Vorteil, daß übersättigte Infusionslösungen zuverlässig und reproduzierbar hergestellt und unmittelbar nach der Herstellung appliziert werden können. Dadurch entfällt die Problematik der Stabilität der fertiggestellten Infusionslösung, die im Krankenhausbetrieb mehrere Stunden betragen muß, so daß erstmals auch intravenöse Applikationen von übersättigten Lösungen schwerlöslicher Wirkstoffe im Krankenhausbetrieb routinemäßig durchgeführt werden können. Durch die direkte Applikation ist es möglich, daß gegenüber konventionellen Lösungen eine deutlich verringerte Konzentration und Absolutmenge an die Verträglichkeit der Lösung beeinträchtigenden Lösungsmitteln erreicht wird. Außerdem besteht das Potential, auf bestimmte organische Lösungsmittel (z.B. Ethanol) in der Infusionslösung zu verzichten. Dadurch könnte der Markt für manche Infusionslösungen auf Länder ausgeweitet werden, in denen das betreffende Lösungsmittel für parenterale Applikationen nicht zugelassen ist (z.B. Japan: Ethanol). Auch auf Hilfsstoffe, die der Infusionslösung gewöhnlicherweise zur Stabilisierung zugesetzt werden, kann verzichtet oder zumindest deren Anteil deutlich reduziert werden.

Die erfindungsgemäße Vorrichtung läßt sich als Spritzgußteil realisieren, wodurch die Möglichkeit einer wirtschaftlichen Massenproduktion resultiert.

Mit Hilfe der Vorrichtung ist es möglich, Fluide mit erheblich unterschiedlicher Viskosität sehr schnell und vollständig zu vermischen. Dadurch wird vermieden, daß lokale Übersättigungen für längere Zeiträume auftreten, die eine Ausfällung des Wirkstoffes zur Folge hätten. Lokal erhöhte Konzentrationen an organischem Lö-

zungsmittel, durch die die Blutgefäße geschädigt werden können, treten ebenfalls nicht auf.

5 Um die Schädigung der Blutgefäße zu vermeiden muß eine homogene Vermischung des Wirkstoffkonzentrats im Verdünnungsmedium erfolgen. Deshalb ist die Überprüfung der Vermischung ein wesentlicher Gesichtspunkt zur Charakterisierung der erfindungsgemäßen Vorrichtung.

10 Zum Nachweis der Funktionsfähigkeit von erfindungsgemäßigem Verfahren und erfindungsgemäßer Vorrichtung wurde die im Fig. 6 im Schema dargestellte Versuchsvorrichtung verwendet. Dabei wurden die in der folgenden Tabelle bezeichneten verschiedenen Mischertypen verwendet:

Mischertyp	Durchmesser		Volumen der Mischkammer
	Düsen	Blende	
-	µm	µm	µl
A	100	100	0.5
B	250	250	1.5
C	CODAN Artikel-Nr. C87/2R		

15 Die Versuchsvorrichtung besteht aus zwei gleichartigen Strängen, die es ermöglichen, die erfindungsgemäße Vorrichtung (3: Mischertyp A und B) direkt mit einem konventionellen Verbindungsstück (17: Mischertyp C) zu vergleichen. Die Wirkstoffkonzentrate (1a, 1c) werden mit Hilfe von Perfusorpumpen (Verwendung von 50 ml Perfusorspritzen) über die Schlauchleitungen 2a, 2c (innerer Durchmesser 2 mm) der
 20 Vorrichtung (3) und dem Verbindungsstück (17) zugeführt. Die Dosierung der Verdünnungsmedien (1b, 1d) erfolgt ebenfalls über Perfusorpumpen und Schlauchleitungen (2b, 2d). Die Gemische (5a, 5b) verlassen die Vorrichtung (3) bzw. das Verbindungsstück (17) und treten direkt in die Glasrohre 14a bzw. 14b (innerer Durchmesser 1.8 mm) ein. Die Gemische verlassen die Glasrohre und werden über Schläuche
 25 (15a, 15b) in Auffanggefäße (16a, 16b) geleitet.

Zur Beurteilung der Mischgüte wurde ein für die parenterale Applikation zugelassenes organisches Lösungsmittel mit einer Viskosität von mehr als 100 mPas (Macrogol 400), und zwar ohne Wirkstoff, verwendet. Das Lösungsmittel wurde mit
5 einigen Tropfen HCl angesäuert, das Verdünnungsmedium Wasser (ca. 1 mPas) mit NaOH basisch gestellt und mit Phenolphthalein rot angefärbt. Die Mengenverhältnisse wurden so gewählt, daß bei dem jeweiligen Mengenverhältnis von Wasser und Lösungsmittel eine Entfärbung eintrat. Der Umschlagpunkt des verwendeten Indikators liegt zwischen pH 8 und pH 10. Die Beurteilung der Mischgüte erfolgte
10 anhand des Entfärbungsverhaltens und der visuellen Prüfung auf gleichmäßige Phasendurchmischung, bzw. nach welcher Strecke in den Glasrohren (14) Entfärbung bzw. gleichmäßige Durchmischung festgestellt wird .

Neben der Sicherstellung einer homogenen Mischung von Wirkstoffkonzentrat und
15 Verdünnungsmedium bestand ein weiteres Ziel darin, sicherzustellen, daß auch bei einem großen Anteil an Verdünnungsmedium in der Infusionslösung innerhalb einer bestimmten Zeit kein Wirkstoff auskristallisiert. Dazu wurden verschiedene Wirkstoffkonzentrate hergestellt, die dann auf die schon beschriebene Weise in der erfindungsgemäßen Vorrichtung (3) mit dem Verdünnungsmedium gemischt wurden.
20 Zunächst wurde durch Beobachtung des Gemisches (5a) im Glasrohr (14a) festgestellt, ob sich im Gemisch sichtbare Partikel befanden (z.B. Auskristallisation aus übersättigter Lösung). War dies nicht der Fall, wurde das Gemisch (5a) unmittelbar hinter der Vorrichtung (3), die zuvor vom Glasrohr abgetrennt wurde, in ein Meßgefäß geleitet und eine Bestimmung der Partikelverteilung (HIAC) durchgeführt.
25 Dazu wird ein Probenvolumen von 10 ml benötigt. Probennahme und Vorbereitung der Messung erfordern ca. 10 min.. Somit ist gewährleistet, daß die Standzeit der Mischung mindestens 10 min beträgt, was in einer Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens der maximalen Zeit zwischen Mischung und Eintritt in den Patienten darstellt. Die in den Tabellen der jeweiligen Beispiele angegebenen
30 Partikelzahlen ergaben sich aus der Mittelung von drei Messungen. Dadurch war es möglich zu überprüfen, ob die maximalen Partikelkonzentrationen gemäß den

Arzneibüchern (USP XXIII: The United States Pharmacopeia 23, January 1995) nicht überschritten wurden. Um im gesamten Volumenstrombereich eine ausreichend gute Vermischung zu gewährleisten bietet es sich an, verschiedene Typen von Vorrichtungen zu verwenden. Die Typen unterscheiden sich im Durchmesser der Düsen und Blenden (siehe Tabelle oben). Dabei werden zunächst in einer Vorrichtung nur Düsen und Blenden mit einheitlichem Durchmesser verwendet. Je nach Mischproblem können die Durchmesser von Düsen und Blenden aber auch individuell angepaßt werden, so daß es in einer bestimmten Vorrichtung auch Düsen bzw. Blenden mit unterschiedlichen Durchmessern gibt. Im folgenden werden die verschiedenen Ausführungsbeispiele beschrieben.

Beispiel 1: Versuche zur Beurteilung der Mischgüte .

Im Fall der erfindungsgemäßen Vorrichtungen (Mischertyp A und B) zeigte sich, daß das Gemisch (5) nach dem Austritt aus der Homogenisierblende (10) bereits entfärbt vorlag. Die gleichmäßige Durchmischung der Phasen erfolgte nach dem Durch-

5 laufen einer Mischstrecke (11) von maximal 20 mm innerhalb von 0,4 und 17 Sekunden. Nach Ablauf dieser Verweilzeit ist eine völlige Mischung von Lösungsmittel und Verdünnungsmedium zu erwarten, wodurch Gefäßschädigungen am Patienten vermieden werden.

10

Lösungs- mittel	Volumen- strom	Verdün- nungs- medium	Volumen- strom	Mischer- typ	Ent- färbungs- strecke ²⁾	Misch-- strecke ²⁾	Verweil- zeit ³⁾
-	[ml/h]	-	[ml/h]	-	mm	mm	s
PEG ¹⁾	1	Wasser	10	A	0	≤ 20	≤17,00
PEG ¹⁾	30	Wasser	75	B	0	≤ 20	≤1,80
PEG ¹⁾	30	Wasser	400	B	0	≤ 20	≤0,43
PEG ¹⁾	1	Wasser	10	C	≥ 600	≥ 600	≥500,00
PEG ¹⁾	30	Wasser	75	C	≥ 600	≥ 600	≥53,00
PEG ¹⁾	30	Wasser	400	C	≥ 600	≥ 600	≥13,00

1) PEG: Macrogol 400;

2) Weg im Glasrohr mit einem Durchmesser von 1.8 mm (siehe Bild 6, 14a bzw. 14b);

3) Verweilzeit im Glasrohr bis zur gleichmäßigen Durchmischung .

15

Im Fall des handelsüblichen Verbindungsstücks (Mischertyp C) konnte keine Vermischung von Verdünnungsmedium und Lösungsmittel festgestellt werden. Durch nahezu das gesamte Glasrohr (L=600 mm) verliefen zwei Fluidfäden, einer gefärbt (Verdünnungsmedium), der andere farblos (Lösungsmittel). In manchen Bereichen

20 des Glasrohrs fand eine teilweise Verwirbelung der Fluidfäden ohne Entfärbung statt; eine vollständige Vermischung war in diesem Fall nicht zu beobachten.

Beispiel 2: Formulierung eines Antibiotikums der Oxazolidinon-Klasse (Bay 17-1648) mit Glycofurol als 2 %iges Wirkstoffkonzentrat.

Das Antibiotikum Bay 17-1648 ((5S)-3-(3-Methyl-2-benzothiazolinon-6-yl)-5-(propionylaminomethyl)oxazolidin-2-on, EP 738726) erfordert eine Tagesdosis von ca. 1000 mg. Folgende Daten für die Sättigungskonzentration (M/V) bei 20°C wurden ermittelt:

Lösungsmittel	dynam. Viskosität [mPas]	Sättigungskonzentration	Volumen Lösungsmittel je Dosis (1000mg)
Wasser (W)	1	0,045 % (45 mg/100 ml)	2222 ml
Propylenglycol (PG)	60	0,7 % (700 mg/100 ml)	143 ml
Macrogol 400 (PEG)	100-130	1,6 % (1600 mg/100 ml)	63 ml
Glycofurol (GF)	ca. 50	2,2 % (2200 mg/100 ml)	45 ml

Nimmt man die Sättigungskonzentrationen als Basis für die Formulierungen, so erfordert die Tagesdosis von 1000 mg ein Lösungsmittelvolumen von mindestens 2222 ml W, 143 ml PG, 63 ml PEG oder 45 ml GF. Da für eine stabile Formulierung ein Sicherheitsabstand zur Sättigungskonzentration eingehalten werden muß, um auch Kältestabilität zu gewährleisten, sind die genannten Lösungsmittelvolumina die Untergrenze für eine konventionelle Lösungsmittelformulierung.

Mit GF kann ein 2 %iges Wirkstoffkonzentrat formuliert werden, welches vor Anwendung verdünnt werden muß, um hinreichend verträglich zu sein. Die anwendungsfertige Mischung mit einer Maximalkonzentration von 20-25 % GF erfordert für die Verabreichung in der Klinik mind. 6 h physikalische Stabilität gegen Aus-

kristallisation. Verdünnungsversuche mit wäßrigen Medien, die auf die herkömmliche Weise ohne die Anwendung von erfindungsgemäßem Verfahren und erfindungsgemäßer Vorrichtung durchgeführt wurden, zeigten folgendes Ergebnis:

Konzentration Lösungsmittel	25 % GF	20 % GF
Verdünnungsmedium	Wasser	20 %ige Glucoselösung
Wirkstoff Sättigungskonz. in GM	ca. 200 mg/100 ml (0,2 %)	ca. 100 mg/100 ml (0,1 %)
Wirkstoff Konzentration in GM	500 mg/100 ml (0,5 %)	400 mg/100 ml (0,4 %)
Übersättigung in GM	ca. 2,5-fach	ca. 4-fach
Lösungsmittelmenge pro Dosis	50 g/1000 mg	50 g/1000 mg
Kristallisation	nach 1-2 h	nach 1 h schlechte Verträglichkeit der 20 %igen GF-Lösung im Tierversuch

5

Bei der erfindungsgemäßen Verwendung der Mischvorrichtung werden 50 ml 2 %iges Wirkstoffkonzentrat (GF) und 667 ml Wasser (Verhältnis 1:13) mittels Perfusorpumpe für das Konzentrat und Infusionspumpe für das Verdünnungsmedium über die Vorrichtung zusammengeführt, so daß ein Gesamtvolumenstrom von 430 ml/h erreicht wird. Hierdurch wird die Konzentration des organischen Lösungsmittels Glycofurol in der Gesamtmischung auf 7 % reduziert. Die Applikation der Tagesdosis von 1000 mg Bay 17-1648 erfordert hier ein Infusionsvolumen von 717 ml/Tag. Die Infusionsdauer beträgt dabei ca. 100 min je 1000 mg Bay 17-1648.

10

Die Sättigungslöslichkeit von Bay 17-1648 bei 7 % GF in Wasser liegt bei ca. 20 mg/100 ml. Gegenüber diesem Wert ist die anwendungsfertige Mischung mit 140 mg/100 ml etwa 7fach übersättigt. Wie die Partikelmeßwerte zeigen, ist die Formulierung mindestens 1 min stabil gegen Auskristallisation.

15

Mischertyp	-	B
Vordruck: Verdünnungsmedium (VM)	mbar	100
Vordruck: Wirkstoffkonzentrat (WK)	mbar	120
Lösungsmittel-Konzentration (GM)	g / 100 ml ¹⁾	7
Wirkstoff-Konzentration im Lösungsmittel	g / 100 ml ²⁾	2
Gesamtmenge an infundiertem Lösungsmittel	ml	50
Verdünnungsmedium	-	Wasser
Volumen der Gesamtmischung (GM)	ml	717
Dosierate (Wirkstoff-Gesamtdosis)	mg / min	1000 mg / 100 min
Volumenstrom GM	ml/h	430
Strömungsgeschwindigkeit: Düse WK	m / s	0,17
Strömungsgeschwindigkeit: Düse VM	m / s	2,26
Strömungsgeschwindigkeit: Blende GM	m / s	2,43
Partikelzahl $\geq 10 \mu\text{m}$ [max. 25/ml]	Partikelzahl / ml	19
Partikelzahl $\geq 25 \mu\text{m}$ [max. 3/ml]	Partikelzahl / ml	1

1) Masse an Lösungsmittel bezogen auf 100 ml Gesamtlösung;

2) Masse an Wirkstoff bezogen auf 100 ml Lösungsmittel (Wirkstoffkonzentrat).

5

Während bei dem Versuch der Formulierung einer konventionellen Lösungsmittel-
formulierung keine ausreichende Stabilität der anwendungsbereiten Mischung gegen
Auskristallisation und eine unbefriedigende Verträglichkeit der Lösung erreicht wer-
den konnte, ist erst durch die erfindungsgemäße Anwendung des Verfahrens und der
Vorrichtung eine gut verträgliche Anwendung des Wirkstoffes auf parenteralem
Wege möglich.

10

Beispiel 3: Formulierung eines Antibiotikums der Oxazolidinon-Klasse (Bay 17-1648) mit Macrogol 400 als 1,5 %iges Wirkstoffkonzentrat.

- 5 Die Sättigungslöslichkeit des Antibiotikums Bay 17-1648 in Macrogol 400 (PEG) erlaubt analog zu Beispiel 2 die Formulierung eines 1,5 %igen Wirkstoffkonzentrates, welches ebenfalls vor Anwendung verdünnt werden muß. Die anwendungsfertige Mischung mit einer Maximalkonzentration von 30 % PEG erfordert für die Verabreichung in der Klinik mind. 6 h physikalische Stabilität gegen Auskristallisation.
- 10 Verdünnungsversuche mit Wasser, die auf die herkömmliche Weise ohne die Anwendung von erfindungsgemäßem Verfahren und erfindungsgemäßer Vorrichtung durchgeführt wurden, zeigten folgendes Ergebnis:

Konzentration Lösungsmittel	30 % PEG	17 % PEG	10 % PEG
Verdünnungsmedium	Wasser	Wasser	Wasser
Wirkstoff Sättigungskonz. in GM	150 mg/100 ml (0,15 %)	100 mg/100 ml (0,1 %)	80 mg/100 ml (0,008 %)
Wirkstoff Konzentration in GM	450 mg/100 ml (0,45 %)	250 mg/100 ml (0,25 %)	150 mg/100 ml (0,15 %)
Übersättigung in GM	3-fach	2,5-fach	ca. 2-fach
Lösungsmittelmenge pro Dosis	66,7 g/1000 mg	68 g/1000 mg	66,7 g/1000 mg
Kristallisation	nach 24 h	nach 1 h	nach 1 h

- 15 Die 30 %ige Lösungsmittelkonzentration ist im Tierversuch grenzwertig bezüglich der lokalen Verträglichkeit. Niedrigere Lösungsmittelkonzentrationen zeigen deutlich geringere Stabilität gegen Auskristallisation. Aufgrund der relativ hohen Viskosität des Lösungsmittels ergab sich zudem die Schwierigkeit, bei der Mischung der Lösungskomponenten eine homogene Lösung zu erreichen.

20

Bei der erfindungsgemäßen Verwendung der Mischvorrichtung werden 33,5 ml 1,5 %iges Wirkstoffkonzentrat (PEG) und 430 ml Wasser (Verhältnis 1:13) mittels

Perfusorpumpe für das Konzentrat und Infusionspumpe für das Verdünnungsmedium über die Mischvorrichtung zusammengeführt, so daß ein Gesamtvolumenstrom von 434 ml/h erreicht wird. Hierdurch wird die Konzentration des organischen Lösungsmittels Macrogol 400 in der Gesamtmischung auf 7 % reduziert. Die Applikation der Tagesdosis von 1000 mg Bay 17-1648 erfordert hier ein Infusionsvolumen von 2 x 463,5 ml/Tag. Die Infusionsdauer beträgt dabei 2 x 64 min für insgesamt 1000 mg Bay 17-1648.

Mischertyp	-	B
Vordruck: Verdünnungsmedium (VM)	mbar	100
Vordruck: Wirkstoffkonzentrat (WK)	mbar	170
Lösungsmittel-Konzentration (GM)	g / 100 ml ¹⁾	7
Wirkstoff-Konzentration im Lösungsmittel	g / 100 ml ²⁾	1,5
Gesamtmenge an infundiertem Lösungsmittel	ml	67
Verdünnungsmedium	-	Wasser
Volumen der Gesamtmischung (GM)	ml	927
Dosierate (Wirkstoff-Gesamtdosis)	mg / min	1000 mg / 128 min
Volumenstrom GM	ml/h	434
Strömungsgeschwindigkeit: Düse WK	m / s	0,18
Strömungsgeschwindigkeit: Düse VM	m / s	2,28
Strömungsgeschwindigkeit: Blende GM	m / s	2,46
Partikelzahl $\geq 10 \mu\text{m}$ [max. 25/ml]	Partikelzahl / ml	19
Partikelzahl $\geq 25 \mu\text{m}$ [max. 3/ml]	Partikelzahl / ml	2

10

1) Masse an Lösungsmittel bezogen auf 100 ml Gesamtlösung;

2) Masse an Wirkstoff bezogen auf 100 ml Lösungsmittel (Wirkstoffkonzentrat).

Die Sättigungslöslichkeit von Bay 17-1648 bei 7 % PEG in Wasser liegt bei ca. 70 mg/100 ml. Gegenüber diesem Wert ist die anwendungsfertige Mischung mit

108 mg/100 ml um den Faktor 1,5 übersättigt. Wie die Partikelmeßwerte zeigen, ist die Formulierung über mindestens 1 min stabil gegen Auskristallisation.

Beispiel 4: Formulierung eines Antibiotikums der Oxazolidinon-Klasse (Bay 34-7780) als 5 %iges wäßriges Wirkstoffkonzentrat mit saurem pH-Wert.

Das Antibiotikum Bay 34-7780 ((5*S*)-3-[2-(3-Pyridyl)pyridin-5-yl]-5-(methoxycarbonylaminomethyl)oxazolidin-2-on-Hydrochlorid, EP-789026) weist als Hydrochlorid eine stark pH-abhängige Löslichkeit auf, welche nur die Formulierung eines sauren (pH 2,5) Wirkstoffkonzentrates erlaubt. Die Sättigungskonzentrationen sind wie folgt:

pH-Wert	Sättigungskonzentration
2,5	110 g/l
4	0,4 g/l

Die Formulierung einer verträglichen wäßrigen Infusionslösung mit einem pH Wert von 4,0 wäre demnach bei einer Tagesdosis von 1000 mg mit einem Infusionsvolumen von mindestens 2,5 l verbunden.

Für die angestrebte Tagesdosis von 1000 mg bei einem maximalen Infusionsvolumen von 500 ml kann nur eine Formulierung mit pH 2,5 hergestellt werden. Diese muß vor Applikation auf einen pH von mindestens 4,0 eingestellt werden. Durch Überschreiten der Sättigungskonzentration um den Faktor 5 kommt es dabei nach kurzer Standzeit zur Auskristallisation.

Der pKa-Wert des Wirkstoffs liegt bei 4,2 für eine mittelstarke Säure. Werden 50 % der Säure durch Basenzusatz neutralisiert, so stellt sich entsprechend der Henderson-Hasselbalchschen Gleichung ein pH-Wert entsprechend dem pKa-Wert von 4,2 ein.

Bei der erfindungsgemäßen Verwendung der Mischvorrichtung werden 20 ml 5 %iges wäßriges Wirkstoffkonzentrat pH 2,5 und 480 ml Natronlauge pH 10,5 (Verhältnis 1:24) mittels Perfusorpumpe für das Konzentrat und Infusionspumpe für das Verdünnungsmedium über die Mischvorrichtung zusammengeführt, so daß ein Gesamtvolumenstrom von 500 ml/h erreicht wird. Hierdurch wird der pH-Wert der Lösung auf ca. pH 4 gebracht. Die Applikation der Tagesdosis von 1000 mg Bay 34-7780 erfordert ein Infusionsvolumen von 500 ml/Tag. Die Infusionsdauer beträgt dabei 60 min für 1000 mg Bay 34-7780.

Die Sättigungslöslichkeit von Bay 34-7780 bei pH 4 liegt bei ca. 40 mg/100 ml. Gegenüber diesem Wert ist die anwendungsfertige Mischung mit 200 mg/100 ml mit dem Faktor 5 übersättigt. Durch erfindungsgemäße Verwendung der Homogenisiervorrichtung kann eine Lösung mit ausreichend verträglichem pH-Wert verabreicht werden.

Mischertyp	-	B
Vordruck: Verdünnungsmedium (VM)	mbar	120
Vordruck: Wirkstoffkonzentrat (WK)	mbar	< 100
Wirkstoff-Konzentration im Lösungsmittel	g / 100 ml ¹⁾	5
Gesamtmenge an infundiertem Lösungsmittel	ml	20 (pH 2,5)
Verdünnungsmedium	-	NaOH (pH 10,5)
Volumen der Gesamtmischung (GM)	ml	500
Dosierate (Wirkstoff-Gesamtdosis)	mg / min	1000 mg / 60 min
Volumenstrom GM	ml/h	500
Strömungsgeschwindigkeit: Düse WK	m / s	0,11
Strömungsgeschwindigkeit: Düse VM	m / s	2,72
Strömungsgeschwindigkeit: Blende GM	m / s	2,83
Partikelzahl $\geq 10 \mu\text{m}$ [max. 25/ml]	Partikelzahl/ml	17
Partikelzahl $\geq 25 \mu\text{m}$ [max. 3/ml]	Partikelzahl/ml	1

1) Masse an Wirkstoff bezogen auf 100 ml Lösungsmittel (Wirkstoffkonzentrat).

Beispiel 5: Formulierung eines Dihydropyridins (Bay y 5959, Ca-Promotor) mit Macrogol 400 als 0,5 %iges und 0,2 %iges Wirkstoffkonzentrat.

- 5 Das Dihydropyridin Bay y 5959 ((-)-(R)-Isopropyl-2-amino-5-cyano-1,4-dihydro-6-methyl-4-(3-phenyl-chinolin-5-yl)-pyridin-3-carboxylat, Ca-Promotor, EP-0 515 940 A1) ist mit ca. 0,1 µg/100 ml sehr schwer wasserlöslich, jedoch mit ca. 10 g/100 ml gut löslich in Macrogol 400 (PEG).
- 10 Eine 30 %ige PEG-Lösung mit einem Wirkstoffgehalt von 100 mg / 100 ml, die auf die herkömmliche Weise ohne die Anwendung von erfindungsgemäßem Verfahren und erfindungsgemäßer Vorrichtung angefertigt wurde, ist zwar über 12h stabil gegen Auskristallisation, die Anwendung von Bay y 5959 erfordert jedoch eine wiederholte Applikation über 5 Tage Therapiedauer. In dieser Langzeitanwendung
- 15 erwies sich die 30 %ige PEG-Konzentration als schlecht venenverträglich. Daher muß die Konzentration organischer Lösungsmittel in der Applikationsmischung auf max. ca 15 % PEG beschränkt werden.

Konzentration Lösungsmittel	30 % PEG
Verdünnungsmedium	Wasser
Wirkstoff Sättigungskonz. in GM	ca. 4 mg/100 ml (0,004 %)
Wirkstoff Konzentration in GM	100 mg/100 ml (0,1 %)
Übersättigung in GM	ca. 25-fach
Lösungsmittelmenge pro Dosis	30 g/100 mg
Kristallisation	nach 12 h

20 **Beispiel 5.1**

Bei der erfindungsgemäßen Verwendung der Mischvorrichtung werden 20 ml 0,5 %iges Wirkstoffkonzentrat und 100 ml Wasser (Verhältnis 1:5) mittels Perfusorpumpe für das Konzentrat und Infusionspumpe für das Verdünnungsmedium über die

Mischvorrichtung zusammengeführt, so daß ein Gesamtvolumenstrom von 180 ml/h erreicht wird. Hierdurch wird die Konzentration des organischen Lösungsmittels Macrogol 400 in der Gesamtmischung auf 16,7 % reduziert. Die Applikation der Dosis von 100 mg Bay y 5959 erfordert hier ein Infusionsvolumen von 120 ml. Die Infusionsdauer beträgt dabei 40 min für 100 mg Bay y 5959.

5

Mischertyp	-	B
Vordruck: Verdünnungsmedium (VM)	mbar	< 100
Vordruck: Wirkstoffkonzentrat (WK)	mbar	< 100
Lösungsmittel-Konzentration (GM)	g / 100 ml ¹⁾	16,7
Wirkstoff-Konzentration im Lösungsmittel	g / 100 ml ²⁾	0,5
Gesamtmenge an infundiertem Lösungsmittel	ml	20
Verdünnungsmedium	-	Wasser
Volumen der Gesamtmischung (GM)	ml	120
Dosierate (Wirkstoff-Gesamtdosis)	mg / min	100 mg / 40 min
Volumenstrom GM	ml/h	180
Strömungsgeschwindigkeit: Düse WK	m / s	0,17
Strömungsgeschwindigkeit: Düse VM	m / s	0,85
Strömungsgeschwindigkeit: Blende GM	m / s	1,02
Partikelzahl $\geq 10 \mu\text{m}$ [max 25/ml]	Partikelzahl / ml	8
Partikelzahl $\geq 25 \mu\text{m}$ [max 3/ml]	Partikelzahl / ml	1

1) Masse an Lösungsmittel bezogen auf 100 ml Gesamtlösung

2) Masse an Wirkstoff bezogen auf 100 ml Lösungsmittel (Wirkstoffkonzentrat).

Beispiel 5.2

In einem weiteren Beispiel werden 50 ml 0,2 %iges Wirkstoffkonzentrat und 283 ml Wasser (Verhältnis 1:5,7) mittels Perfusorpumpe für das Konzentrat und Infusionspumpe für das Verdünnungsmedium über die Mischvorrichtung zusammengeführt, so daß ein Gesamtvolumenstrom von 200 ml/h erreicht wird. Hierdurch wird die Konzentration des organischen Lösungsmittels Macrogol 400 in der Gesamtmischung auf 15 % reduziert. Die Applikation der Dosis von 100 mg Bay y 5959 erfordert hier ein Infusionsvolumen von 333 ml. Die Infusionsdauer beträgt dabei 100 min für 100 mg Bay y 5959.

Mischertyp	-	B
Vordruck: Verdünnungsmedium (VM)	mbar	< 100
Vordruck: Wirkstoffkonzentrat (WK)	mbar	< 100
Lösungsmittel-Konzentration (GM)	g / 100 ml ¹⁾	15
Wirkstoff-Konzentration im Lösungsmittel	g / 100 ml ²⁾	0,2
Gesamtmenge an infundiertem Lösungsmittel	ml	50
Verdünnungsmedium	-	Wasser
Volumen der Gesamtmischung (GM)	ml	333
Dosierate (Wirkstoff-Gesamtdosis)	mg / min	100 mg / 100 min
Volumenstrom GM	ml/h	200
Strömungsgeschwindigkeit: Düse WK	m / s	0,17
Strömungsgeschwindigkeit: Düse VM	m / s	0,96
Strömungsgeschwindigkeit: Blende GM	m / s	1,13
Partikelzahl $\geq 10 \mu\text{m}$ [max. 25/ml]	Partikelzahl / ml	6
Partikelzahl $\geq 25 \mu\text{m}$ [max. 3/ml]	Partikelzahl / ml	1

1) Masse an Lösungsmittel bezogen auf 100 ml Gesamtlösung;

2) Masse an Wirkstoff bezogen auf 100 ml Lösungsmittel (Wirkstoffkonzentrat).

Mit Bay y 5959 werden folgende Übersättigungsraten erzielt:

Konzentration des LM (PEG)	Wirkstoff Sättigungskonzentration in GM	Wirkstoffkonzentration in GM	Übersättigung in GM	PEG-Menge pro 100 mg Wirkstoffdosis
30,0 %	0,0040 g/100 ml	0,10 g/100 ml	25-fach	30 g
16,7 %	ca. 0,0012 g/100 ml	0,08 g/100 ml	67-fach	21 g
15,0 %	ca. 0,0012 g/100 ml	0,03 g/100 ml	25-fach	50 g

LM = Lösungsmittel; GM = Gesamtmischung

5

Durch die erfindungsgemäße Verwendung der Vorrichtung lassen sich bis 67-fach übersättigte Infusionslösungen zur Anwendung bringen, ohne daß der Wirkstoff im Applikationssystem auskristallisiert. In diesem Fall ist neben der Reduktion der Lösungsmittelkonzentration unter Verbesserung der lokalen Verträglichkeit auch die

10 deutliche Verringerung der Lösungsmittelmenge pro Dosis erreicht, wodurch die systemische Verträglichkeit gesteigert wird.

Beispiel 6: Formulierung des Dihydropyridins Nifedipin (Adalat®) mit Macrogl 400 als 0,2 %iges Wirkstoffkonzentrat.

15

Nifedipin ist als i.v.-Formulierung als 0,01 %ige wäßrige Lösung mit 15 % Ethanol und 15 % Macrogl 400 (PEG) im Handel. Die Formulierung beruht auf der geringen Wasserlöslichkeit von Nifedipin. Durch die Verwendung von Ethanol und PEG ist die Verträglichkeit nicht optimal und eine Zulassung in Japan wegen des Ethanol-

20 gehaltes nicht möglich.

Konzentration Lösungsmittel	30 % (15 % PEG + 15 % Ethanol)
Verdünnungsmedium	Wasser
Wirkstoff Sättigungskonz. in GM	ca. 42 mg/100 ml (0,042 %)
Wirkstoff Konzentration in GM	10 mg/100 ml (0,1 %)
Übersättigung in GM	keine
Lösungsmittelmenge pro Dosis	15 g/5 mg (7,5 g PEG + 7,5 g Ethanol)
Kristallisation	keine

Durch die erfindungsgemäße Verwendung der Mischvorrichtung kann formulier-
seitig analog zu Beispiel 5 eine Lösung des Nifedipins in PEG eingesetzt und auf
5 Ethanol verzichtet werden.

Es werden 2,5 ml 0,2 %iges Wirkstoffkonzentrat und 25,5 ml Wasser (Verhältnis
1:10) mittels zweier Perfusorpumpen über die Mischvorrichtung zusammengeführt,
so daß ein Gesamtvolumenstrom von 6,6 ml/h erreicht wird. Hierdurch wird die
10 Konzentration des organischen Lösungsmittels PEG in der Gesamtmischung auf
8,9 % reduziert. Die Applikation der Dosis von 5 mg Nifedipin erfordert ein Infu-
sionsvolumen von 28 ml, die Infusionsdauer beträgt dabei 255 min, entsprechend
einer therapeutischen Dosierrate von ca. 1,2 mg/h.

Mischertyp	-	A
Vordruck: Verdünnungsmedium (VM)	mbar	< 100
Vordruck: Wirkstoffkonzentrat (WK)	mbar	< 100
Lösungsmittel-Konzentration (GM)	g / 100 ml ¹⁾	8,9
Wirkstoff-Konzentration im Lösungsmittel	g / 100 ml ²⁾	0,2
Gesamtmenge an infundiertem Lösungsmittel	ml	2,5
Verdünnungsmedium	-	Wasser
Volumen der Gesamtmischung (GM)	ml	28
Dosierate (Wirkstoff-Gesamtdosis)	mg / min	5 mg / 255 min
Volumenstrom GM	ml/h	6,6
Strömungsgeschwindigkeit: Düse WK	m / s	0,02
Strömungsgeschwindigkeit: Düse VM	m / s	0,21
Strömungsgeschwindigkeit: Blende GM	m / s	0,23
Partikelzahl $\geq 10 \mu\text{m}$ [max. 25/ml]	Partikelzahl / ml	12
Partikelzahl $\geq 25 \mu\text{m}$ [max. 3/ml]	Partikelzahl / ml	1

1) Masse an Lösungsmittel bezogen auf 100 ml Gesamtlösung;

2) Masse an Wirkstoff bezogen auf 100 ml Lösungsmittel (Wirkstoffkonzentrat).

5

Es ist dabei möglich nach Verdünnung auf Anwendungskonzentration unter Verwendung der Vorrichtung eine 0,02 %ige Lösung, also doppelt so konzentriert wie die Handelsformulierung, zu erhalten. Ein weiterer Vorteil besteht in der Möglichkeit, eine Lösungsmittelkonzentration von 8,9 % zu realisieren; dies entspricht einer Reduzierung der Konzentration auf ein Drittel gegenüber der Handelsformulierung. Je Dosis von 5 mg Nifedipin müssen bei Verwendung der Erfindung gegenüber der Handelsware mit 7,5 g Macrogol und 7,5 g Ethanol nur 2,5 ml Macrogol 400 infundiert werden.

10

Anhand der Beispiele konnte gezeigt werden, daß die vorliegende Erfindung die folgenden Vorteile bietet:

- 5 1. Möglichkeit der parenteralen Verabreichung schwerlöslicher Arzneimittel in hohen Konzentrationen.
2. Möglichkeit der zuverlässigen, reproduzierbaren und sicheren Applikation übersättigter Infusionslösungen, bei denen eine hohe Neigung zur Kristallisation des Wirkstoffes besteht, durch in-situ-Formulierung.
- 10 3. Vermeidung des Stabilitätsproblems übersättigter Lösungen.
4. Vermischung von Fluiden bei extrem geringen Volumenströmen.
- 15 5. Vermischung von Fluiden mit erheblich verschiedener Viskosität bei geringen Volumenströmen.
6. Verringerung der Menge an applizierten Hilfsstoffen.
- 20 7. Gänzliche Vermeidung von Hilfsstoffen oder Verringerung deren Konzentration.
8. Verringerung des infundierten Volumens an organischen Lösungsmitteln.
- 25 9. Durch die kleinen Abmessungen der Vorrichtung der Erfindung ist die direkte Anbringung am Patienten möglich.

Patentansprüche

1. Verfahren zur in-situ-Formulierung einer Arzneistofflösung zur parenteralen Applikation, bei dem mindestens zwei dosierte Teilströme mit Hilfe eines Mischers kontinuierlich zu einem wirkstoffhaltigen Gesamtvolumenstrom zusammengeführt werden, dadurch gekennzeichnet, daß eine Arzneistofflösung entsteht, die sich nicht im thermodynamischen Gleichgewicht befindet und daß der resultierende Gesamtvolumenstrom nach der Mischung 0,2 ml/h bis 500 ml/h, vorzugsweise 5 ml/h bis 500 ml/h beträgt.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die beiden Teilströme in einem Mischkammervolumen von 0,2 µl bis 2 µl, vorzugsweise 0,4 µl bis 1,5 µl zusammengeführt werden.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei den dosierten Teilströmen um mindestens eine wirkstoffhaltige Lösung und mindestens ein wirkstofffreies Verdünnungsmedium handelt und daß es sich bei der nicht im thermodynamischen Gleichgewicht befindlichen Lösung um eine übersättigte Lösung handelt.
4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei der wirkstoffhaltigen Lösung um ein Wirkstoffkonzentrat handelt und daß das Wirkstoffkonzentrat ein organisches oder organisch-wäßriges Wirkstoffkonzentrat und das Verdünnungsmedium ein wäßriges oder wäßrig-organisches Verdünnungsmedium ist.
5. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei der wirkstoffhaltigen Lösung um ein wäßriges oder wäßrig-organisches Wirkstoffkonzentrat handelt und daß es sich bei dem wirkstofffreien Verdünnungsmedium um ein wäßriges oder wäßrig-organisches Verdünnungsmedium handelt, deren pH-Werte so aufeinander abgestimmt werden, daß der nach der

Mischung resultierende Gesamtvolumenstrom einen physiologisch verträglichen pH-Wert im Bereich von 3 bis 10, vorzugsweise 5-8 aufweist.

- 5 6. Verfahren nach Anspruch 3 - 5, dadurch gekennzeichnet, daß eine wirkstoffhaltige Lösung mit einer Viskosität $\leq 500 \text{ mPa}\cdot\text{s}$, vorzugsweise mit einer Viskosität im Bereich von $50 \text{ mPa}\cdot\text{s}$ bis $150 \text{ mPa}\cdot\text{s}$ und ein wäßriges wirkstofffreies Verdünnungsmedium mit einer Viskosität im Bereich von $1 \text{ mPa}\cdot\text{s}$ bis $10 \text{ mPa}\cdot\text{s}$ miteinander vermischt werden.
- 10 7. Verfahren nach Anspruch 1 - 6, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff eine Löslichkeit in Wasser bei 20°C von weniger als 1 Gew.-% aufweist.
- 15 8. Verfahren nach Anspruch 1 - 7, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff ausgewählt wird aus der Gruppe, die aus Dihydropyridinen, Anästhetika, Antibiotika, Antimykotika, Immunsuppressiva, ZNS-wirksame Mittel, Onkologika, Steroide, Barbiturate und Vitamine besteht.
- 20 9. Verfahren nach Anspruch 1 - 8, dadurch gekennzeichnet, daß als Wirkstoff Paclitaxel, Docetaxel oder deren verwandte Substanzen oder Ciclosporin verwendet wird.
10. Verfahren nach Anspruch 1 - 9, dadurch gekennzeichnet, daß ein totaumentfreier Mischer eingesetzt wird.
- 25 11. Verfahren nach Anspruch 1 - 10, dadurch gekennzeichnet, daß die Verweilzeit der Mischung in der Mischstrecke weniger als 10 min, vorzugsweise weniger als 5 min beträgt.
- 30 12. Verfahren nach Anspruch 1 - 11, dadurch gekennzeichnet, daß als Mischer ein Düsenmischer verwendet wird, bei dem die Teilströme jeweils durch eine Düse mit einem hydraulischen Durchmesser zwischen $1 \mu\text{m}$ und $500 \mu\text{m}$,

vorzugsweise zwischen 100 µm und 250 µm geleitet werden, anschließend mit entgegengesetzt gerichteten Geschwindigkeitskomponenten in einer Mischkammer aufeinanderprallen und die gebildete Mischung als Gesamtvolumenstrom abgeführt wird.

5

13. Verfahren nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß der Gesamtvolumenstrom über mindestens eine der Mischkammer nachgeschaltete Blende abgeführt wird.

10

14. Verfahren nach Anspruch 12 - 13, dadurch gekennzeichnet, daß der Düsendurchmesser so gewählt wird, daß die Strömungsgeschwindigkeit in den Düsen 0,01 bis 15 m/s, vorzugsweise 0,01 bis 3 m/s beträgt.

15

15. Vorrichtung zur in-situ-Formulierung einer Wirkstofflösung zur parenteralen Applikation, mit mindestens zwei Zuleitungen, in der jeweils ein Vorratsbehälter und eine Dosiervorrichtung hintereinander geschaltet sind und die Zuleitungen stromabwärts der Dosiervorrichtungen in eine Infusionsleitung münden, dadurch gekennzeichnet, daß die Zuleitungen mit einem Düsenmischer verbunden sind, der aus einer mit der Infusionsleitung verbundenen Mischkammer und zwei in den Zuleitungen angeordneten, einander gegenüberstehenden und in die Mischkammer einmündenden Düsen besteht.

20

16. Vorrichtung nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß die Mischkammer ein Volumen von 0,2 µl bis 2 µl, vorzugsweise 0,4 µl bis 1,5 µl hat und die Düsen einen hydraulischen Durchmesser von 1 µm bis 500 µm, vorzugsweise 100 µm bis 250 µm haben.

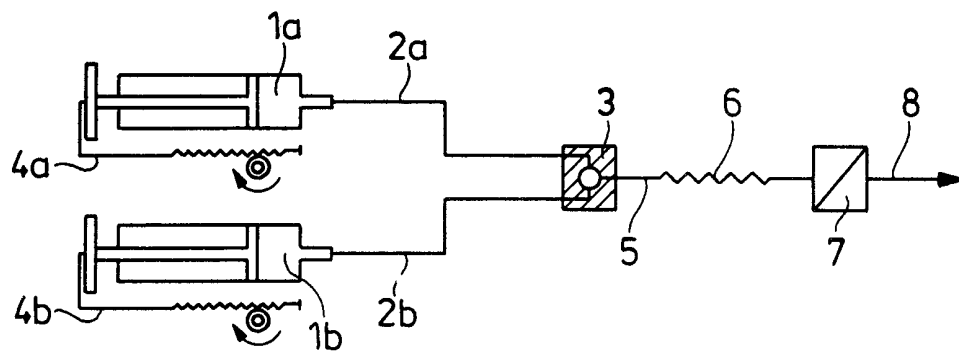
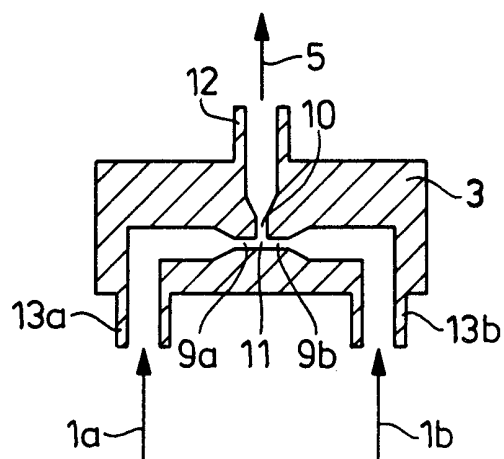
25

17. Vorrichtung nach Anspruch 15 - 16, dadurch gekennzeichnet, daß am Ausgang der Mischkammer eine Homogenisierblende mit einem hydraulischen Durchmesser von 1 bis 500 µm, vorzugsweise 100 bis 250 µm angeordnet ist.

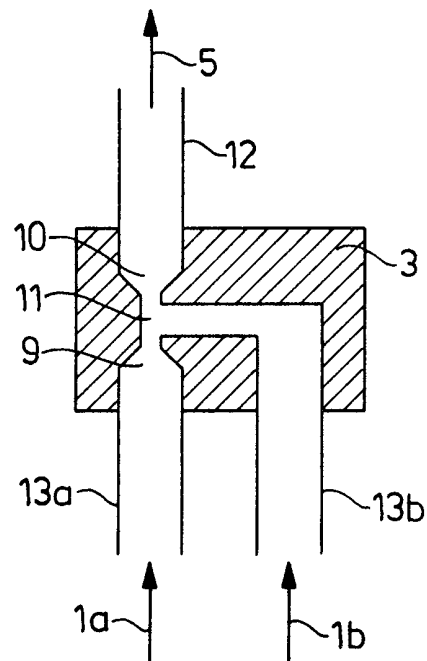
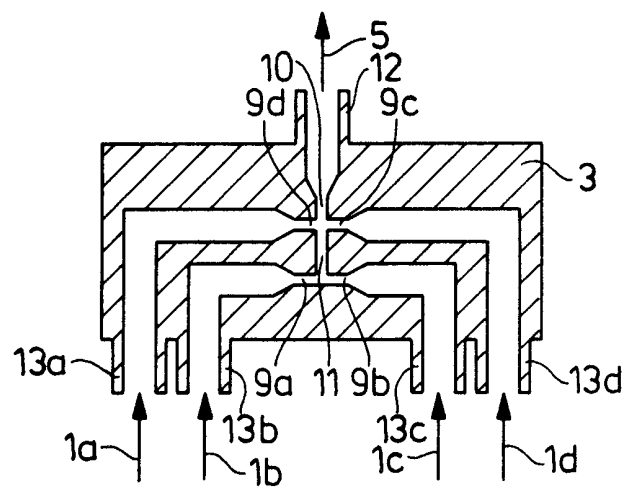
30

18. Vorrichtung nach Anspruch 15 - 17, dadurch gekennzeichnet, daß die Strömungswege in den beiden Zuleitungen einschließlich der Dosiervorrichtungen und der Düsen symmetrisch aufgebaut sind.
- 5 19. Vorrichtung nach Anspruch 15 - 18, dadurch gekennzeichnet, daß der Düsenmischer aus einem spritzgußfähigen Kunststoff, vorzugsweise aus Polycarbonat, besteht.
- 10 20. Wirkstoffverabreichungs-Set, zur Durchführung des Verfahrens nach Anspruch 1 - 14, bestehend aus einer Packung mit einer Vorrichtung nach den Ansprüchen 15 - 19 und einem Vorratsbehälter zumindest für das Wirkstoffkonzentrat.
- 15 21. Wirkstoffverabreichungs-Set nach Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, daß die Packung zusätzlich einen Vorratsbehälter mit dem Verdünnungsmedium enthält.
- 20 22. Wirkstoffverabreichungs-Set nach Anspruch 20 - 21, dadurch gekennzeichnet, daß die Packung zusätzlich Schlauchleitungen für die Verbindungen zur Vorrichtung und zu den Dosiervorrichtungen enthält.
23. Wirkstoffverabreichungs-Set nach Anspruch 20 - 22, worin der Wirkstoff eine Löslichkeit in Wasser bei 20°C von weniger als 1 Gew.-% aufweist.
- 25 24. Wirkstoffverabreichungs-Set nach Anspruch 20 - 23, worin der Wirkstoff ausgewählt wird aus der Gruppe, die aus Dihydropyridinen, Anästhetika, Antibiotika, Antimykotika, Immunsuppressiva, ZNS-wirksame Mittel, Onkologica, Steroide, Barbiturate und Vitamine besteht.
- 30 25. Wirkstoffverabreichungs-Set, worin der Wirkstoff Paclitaxel, Docetaxel oder deren verwandte Substanzen oder Ciclosporin ist.

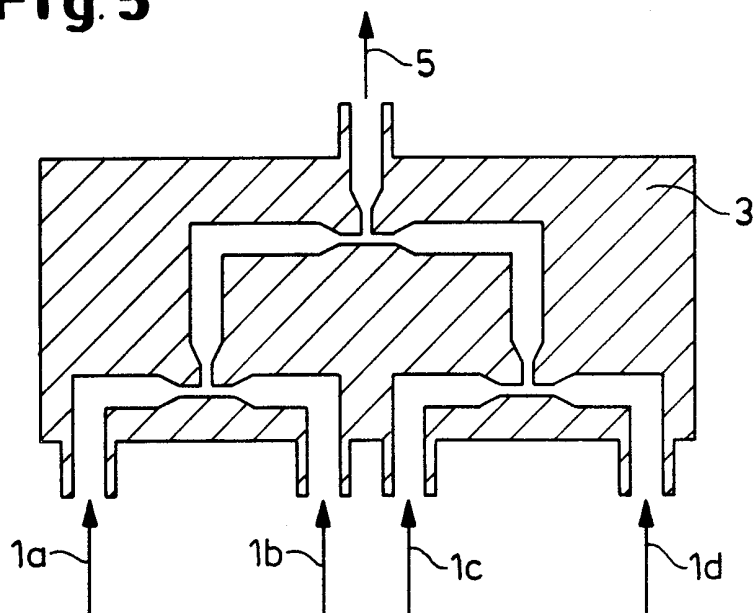
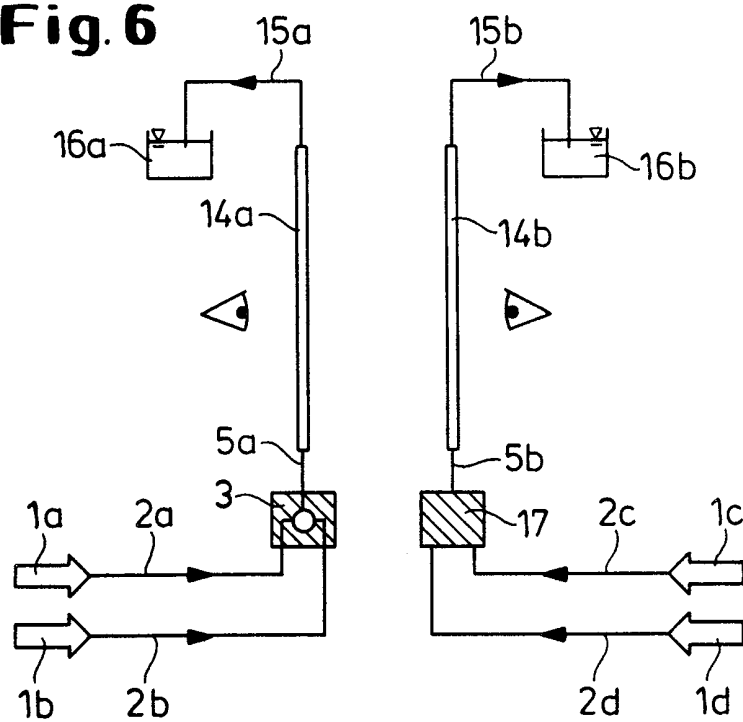
- 1 / 3 -

Fig. 1**Fig. 2**

- 2 / 3 -

Fig. 3**Fig. 4**

- 3 / 3 -

Fig. 5**Fig. 6**

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internati	Application No
PCT/EP 98/08014	

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 6 A61M5/168 A61M5/14 B01F5/02 A61K9/00

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)

IPC 6 A61M B01F

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)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 650 739 A (MEDRAD, INC.) 3 May 1995 see column 5, line 21 - column 7, line 20 see figure 1	1
Y	----	15, 20-22
Y	US 4 886 369 A (HANKISON) 12 December 1989 see column 5, line 59 - line 68 see figure 6	15, 20-22
A	----	12
A	DE 22 63 769 B (HEWLETT-PACKARD GMBH) 28 February 1974 see page 4, line 9 - line 30 see figure 1	15
A	US 4 802 630 A (KROMREY ET AL.) 7 February 1989 see figures 1, 2	12, 15

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

☒ Patent family members are listed in 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

25 May 1999

Date of mailing of the international search report

15/06/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Schönleben, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 98/08014

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 4 802 630 A (KROMREY ET AL.) 7 February 1989 see Figures 1, 2 -----	12,15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 98/08014

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 650739	A	03-05-1995	US 5806519 A	15-09-1998
			US 5885216 A	23-03-1999
US 4886369	A	12-12-1989	AU 616816 B	07-11-1991
			AU 4464389 A	15-11-1990
			CA 1316913 A	27-04-1993
			DE 4008943 A	15-11-1990
			GB 2231280 A,B	14-11-1990
			JP 2303530 A	17-12-1990
DE 2263769	B	28-02-1974	CH 568093 A	31-10-1975
			GB 1420036 A	07-01-1976
			JP 49092654 A	04-09-1974
			US 3905395 A	16-09-1975
US 4802630	A	07-02-1989	AU 590345 B	02-11-1989
			AU 6438286 A	21-05-1987
			CA 1269410 A	22-05-1990
			JP 1867530 C	26-08-1994
			JP 62225234 A	03-10-1987
			KR 9513981 B	20-11-1995

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/08014

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 A61M5/168 A61M5/14 B01F5/02 A61K9/00

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 A61M B01F

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)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 650 739 A (MEDRAD, INC.) 3. Mai 1995 siehe Spalte 5, Zeile 21 - Spalte 7, Zeile 20 siehe Abbildung 1	1
Y	----	15,20-22
Y	US 4 886 369 A (HANKISON) 12. Dezember 1989 siehe Spalte 5, Zeile 59 - Zeile 68 siehe Abbildung 6	15,20-22
A	----	12
A	DE 22 63 769 B (HEWLETT-PACKARD GMBH) 28. Februar 1974 siehe Seite 4, Zeile 9 - Zeile 30 siehe Abbildung 1	15
	----- -/-	

☒ 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

25. Mai 1999

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

15/06/1999

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Schönleben, J

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internat. Aktenzeichen

PCT/EP 98/08014

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	US 4 802 630 A (KROMREY ET AL.) 7. Februar 1989 siehe Abbildungen 1,2 -----	12,15

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internatic s Aktenzeichen

PCT/EP 98/08014

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
EP 650739	A	03-05-1995	US	5806519 A	15-09-1998
			US	5885216 A	23-03-1999
US 4886369	A	12-12-1989	AU	616816 B	07-11-1991
			AU	4464389 A	15-11-1990
			CA	1316913 A	27-04-1993
			DE	4008943 A	15-11-1990
			GB	2231280 A,B	14-11-1990
			JP	2303530 A	17-12-1990
DE 2263769	B	28-02-1974	CH	568093 A	31-10-1975
			GB	1420036 A	07-01-1976
			JP	49092654 A	04-09-1974
			US	3905395 A	16-09-1975
US 4802630	A	07-02-1989	AU	590345 B	02-11-1989
			AU	6438286 A	21-05-1987
			CA	1269410 A	22-05-1990
			JP	1867530 C	26-08-1994
			JP	62225234 A	03-10-1987
			KR	9513981 B	20-11-1995