



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 600 04 191 T2 2004.04.22**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 171 100 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **600 04 191.3**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/EP00/03022**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **00 922 609.3**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 00/61112**

(86) PCT-Anmeldetag: **05.04.2000**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **19.10.2000**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **16.01.2002**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **30.07.2003**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **22.04.2004**

(51) Int Cl.⁷: **A61K 9/08**
A61K 31/59, A61P 5/00

(30) Unionspriorität:
48699 13.04.1999 DK

(73) Patentinhaber:
LEO PHARMA A/S, Ballerup, DK

(74) Vertreter:
Reitstötter, Kinzebach & Partner (GbR), 81679 München

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

(72) Erfinder:
DIDRIKSEN, Johannes, Erik, DK-2750 Ballerup, DK; GERLACH, Leth, Anette, DK-3450 Allerød, DK

(54) Bezeichnung: **GELÖSTE PHARMAZEUTISCHE ZUSAMMENSETZUNG FÜR DIE PARENTERALE VERABREICHUNG**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft wässrige pharmazeutische Zusammensetzungen zur parenteralen Verwendung, welche eine therapeutisch und/oder prophylaktisch aktive Substanz mit einer geringen wässrigen Löslichkeit enthalten. Des weiteren neigt die aktive Substanz in einer wässrigen, sauren Umgebung zur Zersetzung.

Hintergrund der Erfindung

[0002] Der parenterale Weg ist für viele Wirkstoffsubstanzen ein wichtiger Verabreichungsweg. Erstens werden viele Wirkstoffsubstanzen nicht ausreichend über die gastrointestinale Mucosa absorbiert, um eine ausreichende systemische Konzentration zu ergeben, damit die gewünschte therapeutische und/oder prophylaktische Wirkung erhalten wird. Zweitens wird in vielen Fällen ein relativ schnelles Einsetzen einer therapeutischen Wirkung benötigt, und dann ist die parenterale Verabreichung der fraglichen Wirkstoffsubstanz erste Wahl, besonders die intravenöse Verabreichung.

[0003] Zusammensetzungen zur parenteralen Verabreichung können als wässrige oder ölige Lösungen, Dispersionen, Emulsionen, Suspensionen, usw. vorliegen. Insbesondere dann, wenn eine Zusammensetzung intravenös verabreicht werden soll, ist es bevorzugt, dass die Zusammensetzung eine Lösung ist. Allerdings besitzen eine Vielzahl von Wirkstoffsubstanzen in Wasser eine sehr geringe Löslichkeit, d. h. es kann erforderlich sein, ein Wasser und ein oder mehrere organische Lösungsmittel enthaltendes Lösungsmittelgemisch, wie eine Ethanol-Propylenglykol enthaltende, konventionelle Co-Lösungsmittel-Zusammensetzung, zu verwenden, um eine wässrige Zusammensetzung zu erhalten, die eine Lösung ist.

[0004] Eine weitere Möglichkeit ist der Einsatz eines Lösungsvermittlers (Solubilisators) wie beispielsweise Cremophor® EL. Allerdings hat man zuvor festgestellt, dass die parenterale Verabreichung von Cremophor® EL enthaltenden Zusammensetzungen die Freisetzung von Histamin verursacht (Lorenz, W. et al, in Agents and Actions, 1982, 12 1/2, 64–80 und Ennis, M. et al. in Agents and Actions, 1985, 16 3/4 265– 268). Die resultierenden anaphylaktoiden Reaktionen im Menschen nach der Verabreichung von Wirkstoffsubstanzen, die in Cremophor® EL gelöst sind, stellen ein erhebliches klinisches Problem dar. Eschaliel, A. et al., Cancer Chemother Pharmacol 1988; 21(3): 246–50 haben gezeigt, dass Cremophor® EL und Tween 80, ein weiterer als Lösungsvermittler verwendeter pharmazeutischer Exzipient, eine unspezifische Histaminfreisetzung induzieren. Es wurden daher Versuche unternommen, Lösungsvermittler, die im Wesentlichen keine Histamin-freisetzende Wirkung haben, zu identifizieren und/oder zu entwickeln. Solutol® HS 15, von der BASF, Deutschland, hergestellt, ist als Lösungsvermittler vorgeschlagen worden, welcher nicht toxisch und im Wesentlichen ohne die unerwünschte Histaminfreisetzung Wirkung ist, d. h. er wird als ein Lösungsvermittler mit geringer Histaminfreisetzung angesehen.

[0005] Bekannte Zusammensetzungen, die Solutol® HS 15 enthalten, haben einen relativ hohen Gehalt an Solutol® HS 15; des weiteren finden sich weitere Hilfskomponenten in der Zusammensetzung (z. B. Emulgatoren, organische Lösungsmittel, chelatisierende Agentien, usw.). Bei der Entwicklung pharmazeutischer Zusammensetzungen – besonders bei der Entwicklung von Zusammensetzungen zur parenteralen Verwendung – ist es allerdings Ziel, lediglich nicht-toxische Hilfssubstanzen, die die benötigte Funktion aufweisen, und auch lediglich in einer Menge zu verwenden, die so niedrig wie möglich ist, um die benötigte Funktion zu erfüllen. Es besteht daher noch ein Bedarf für die Entwicklung von Zusammensetzungen zur parenteralen Verabreichung, die im Wesentlichen keine unerwünschte Histamin-freisetzende Nebenwirkung haben und in denen der Gehalt an Lösungsvermittler und weiteren Hilfssubstanzen sehr gering ist. Dieser Bedarf besteht besonders dann, wenn Zusammensetzungen entwickelt werden, die Verbindungen mit einer sehr geringen Löslichkeit in Wasser, wie Vitamin D oder Vitamin-D-Analoga, enthalten.

[0006] GB 899,656 beschreibt eine wässrige Vitamin-D-Lösung, die ein Calciumsalz und ein Lösungsvermittlendes (solubilisierendes) Agens enthält. Das Vitamin D ist ein Vitamin D₂- oder Vitamin D₃-Ester einer Fettsäure mit nicht mehr als 8 Kohlenstoffatomen. Das solubilisierende Agens kann ein Monofettsäureester eines Polyalkylenoxids, ein Partialester aus Fettsäure und apolyhydrichem Alkohol, oder ein mit Polyalkylenoxid veretheretes Anhydrid eines solchen Alkohols sein. Die natürlich vorkommenden Vitamine D₂ und D₃ neigen in wässriger saurer Umgebung nicht besonders zur Zersetzung, und während die Estergruppe aus den Vitamin-D-Fettsäureestern der Hydrolyse unterliegt, hat dies keinen Einfluss auf die Aktivität oder Stabilität der resultierenden Vitamine D₂ oder D₃.

[0007] WO 96/36340 beschreibt eine wässrige Zusammensetzung mit einem pH-Wert von 5,8–7,8, welche 1 α ,25-Dihydroxycholecalciferol (Calcitriol), ein solubilisierendes Agens und ein Antioxidans enthält und im Wesentlichen frei von Puffer und einem chelatisierenden Agens ist. Das solubilisierende Agens ist ausgewählt unter einem weiten Bereich von Substanzen, zu denen Dimethylacetamid, Polyethylenglykol, Ethanol, Isopropanol, Propylenglykol, Dimethylsulfoxid, Wasser, Glycerin, Polysorbat, Polyoxyalkylenverbindungen, Partialester von Fettsäuren, Partialester von polyhydrierten Alkoholen und Anhydride von polyhydrierten Alkoholen, die

mit Polyalkylenoxiden verethert sind, gehören. Während gesagt ist, dass nichtionische Lösungsvermittler, wie Polyoxyalkylenverbindungen, Partialester von Fettsäuren oder polyhydricen Alkoholen, oder Anhydride von polyhydricen Alkoholen, die mit Polyalkylenoxiden verethert sind, bevorzugt sind und wenngleich Monofettsäureester von Polyethylenglykol als Beispiele für Polyoxyalkylenverbindungen erwähnt sind, sind in WO 96/36340 keine spezifischen Beispiele für solche Verbindungen angegeben, und es wird auch nicht gesagt, dass diese besonders bevorzugt sind. Es sei bemerkt, dass Calcitriol nicht zur Zersetzung in wässriger, saurer Umgebung neigt und dass der Lösungsvermittler nicht mit dem Ziel ausgewählt wurde, die Stabilität einer säurelabilen aktiven Substanz nicht negativ zu beeinflussen.

[0008] EP 800 825 beschreibt parenterale Zusammensetzungen, die wässrige Solubilisate von Carotenoiden und lipophilen Vitaminen in annähernd gleichen Mengen zur parenteralen Verabreichung enthalten, um einer Vitamindepletion vorzubeugen oder eine solche zu behandeln; was Carotenoide, Tocopherol und Ascorbinsäure angeht, werden diese als Antioxidans beschrieben. Ziel ist es, eine Zerstörung der Mizellenstruktur und eine dadurch bedingte Präzipitation solubilisierter Carotenoide, sofern sie mit wenigstens gleichen Mengen lipophilen Vitamine formuliert sind, zu verhindern. Dieses Ziel wurde erreicht, indem man einen nichtionischen Emulgator, z. B. Solutol® HS 15, in die Zusammensetzungen mit aufnahm.

[0009] GB 1,123,433 beschreibt eine nichtwässrige Zusammensetzung, die Vitamin A und ein öl- und wasserlösliches Polyoxyethylenmaterial enthält und als Vitaminergänzungsmittel für den tierärztlichen Gebrauch dienen soll. Die Zusammensetzung kann zusätzlich Vitamin D und/oder Vitamin E enthalten. Die einzige in der Beschreibung angegebene Vitamin-D-Komponente ist Vitamin D₂, also kein Vitamin-D-Analogon, das in wässriger, saurer Umgebung zur Zersetzung neigt. Es werden mehrere Typen von Polyoxyethylen-Stoffen in der Beschreibung angegeben, wozu Polyethylenglykolester von Fettsäuren gehören.

[0010] GB 710,817 beschreibt ein Verfahren zur Herstellung wässriger Lösungen von lipophilen Vitaminen, insbesondere Vitamin E und Vitamin D (Vitamin D₂ und D₃), wobei man sie in Polyoxyethylenglykol-monoricinoleat mit 30–50 Oxyethylen-Einheiten löst und diese Lösung mit Wasser verdünnt.

[0011] Erfindungsgemäß wurde gefunden, dass eine solubilisierter wässrige pharmazeutische Zusammensetzung, die Seocalcitol als Wirkstoffsubstanz enthält, erhalten werden kann, indem man eine relativ geringe Menge Lösungsvermittler und, erforderlichenfalls oder optional, vergleichsweise geringe Mengen an Hilfssubstanzen verwendet. Derartige Zusammensetzungen sind darüber hinaus in Bezug auf die chemische Stabilität der Wirkstoffsubstanz stabil.

Zusammenfassung der Erfindung

[0012] Die vorliegende Erfindung betrifft daher eine wässrige pharmazeutische Zusammensetzung zur parenteralen Verwendung, wobei die Zusammensetzung beinhaltet: als aktive Substanz Seocalcitol [1(S),3(R)-dihydroxy-20(R)-(5'ethyl-5'-hydroxy-5'-hydroxy-hepta-1'(E),3'(E)-dien-1'-yl)-9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19)-trien]; einen nichtionischen Lösungsvermittler, der die aktive Substanz zu solubilisieren vermag, wobei der Lösungsvermittler eine Substanz mit geringer Histaminfreisetzung ist, d. h. eine Substanz, die beispielsweise in Hunden und Katzen höchstens 1/10 des Histamins im Vergleich zu Cremophor® EL freisetzt, der Lösungsvermittler einen Polyethylenglykol-Fettsäureester gegebenenfalls im Gemisch mit einem Polyethylenglykol enthält und der Lösungsvermittler auf die Stabilität der aktiven Substanz in der fertigen Zusammensetzung keine in der hier beschriebenen Weise zu bestimmende negative Wirkung hat; und ein wässriges Vehikel.

[0013] Die Erfindung betrifft ebenfalls die Verwendung einer erfindungsgemäßen Zusammensetzung zur Herstellung eines Medikaments zur Prävention oder Behandlung zellproliferativer Erkrankungen, Erkrankungen des Calcium-Metabolismus oder neoplastischer Erkrankungen. Die neoplastische Erkrankung ist vorzugsweise ein Hepatom, Pankreas-, Brust-, Colon- oder Prostatakrebs, oder eine hämatologische neoplastische Erkrankung.

Eingehende Beschreibung der Erfindung

[0014] Im vorliegenden Zusammenhang bedeutet der Ausdruck "neigt zur Zersetzung in wässriger, saurer Umgebung", dass die Zersetzungsrate der aktiven Substanz bei einem sauren pH-Wert (z. B. pH 4) wenigstens fünfmal größer ist als bei einem neutral bis schwach basischen pH-Wert (z. B. pH 8) und einer Temperatur von etwa 25°C. Eine solche Zersetzung wurde bei aktiven Substanzen wie Seocalcitol beobachtet, wobei sich eine Korrelation zwischen abnehmendem pH-Wert und zunehmender Geschwindigkeitskonstante der Zersetzung zeigte.

[0015] Des weiteren soll der Ausdruck "keine negative Wirkung auf die Stabilität" bedeuten, dass die Zersetzung von Seocalcitol in einer erfindungsgemäßen Zusammensetzung höchstens in der gleichen Größenordnung liegt wie, oder geringer ist als, die Zersetzung von Seocalcitol in einer herkömmlichen Co-Lösungsmittel-Zusammensetzung, welche die gleiche Menge Seocalcitol wie die erfindungsgemäße Zusammensetzung

enthält und den gleichen pH-Wert wie die erfindungsgemäße Zusammensetzung aufweist. Die hier in Beispiel 3 beschriebene Co-Lösungsmittel-Zusammensetzung, d. h. eine Co-Lösungsmittel-Zusammensetzung, die Ethanol-Propylenglykol in einem Gewichtsverhältnis von etwa 1 : 5 bis etwa 1 : 10 enthält, kann geeigneterweise als Co-Lösungsmittel-Zusammensetzung zum Testen einer etwaigen Wirkung auf die Stabilität verwendet werden.

[0016] Im vorliegenden Zusammenhang soll der Begriff "Stabilität" bedeuten, dass nach drei Monaten Lagerung bei 40°C eine Zersetzung von Seocalcitol beobachtet wird, die höchstens etwa 10% G/G, wie höchstens etwa 6% G/G oder höchstens etwa 3 G/G, Aktivsubstanz entspricht.

Lösungsvermittler

[0017] Wie oben erwähnt, enthält eine erfindungsgemäße Zusammensetzung einen nichtionischen Lösungsvermittler, der Seocalcitol zu solubilisieren vermag. Der Lösungsvermittler enthält Polyoxyethylengruppen und besitzt keine negativen Wirkungen auf die Stabilität von Seocalcitol in der endgültigen Zusammensetzung. Die endgültige Zusammensetzung liegt als wässrige Lösung vor. Im Allgemeinen ist eine parenterale Verabreichungsform in Form einer Lösung sehr von Vorteil, beispielsweise wegen i) einem schnelleren Wirkungseintritt, ii) einer besseren Reproduzierbarkeit und iii) wegen des geringeren Schmerzes an der Injektionsstelle nach Injektion im Vergleich zu Zusammensetzungen, die ebenfalls als Lösungen vorliegen, aber ein Co-Lösungsmittel enthalten.

[0018] Einige Tenside (d. h. Substanzen, die bei niedrigen Konzentrationen auf den Oberflächen oder Zwischenflächen eines Systems adsorbieren und die freie Oberflächen- oder Zwischenflächenenergie und die Oberflächen- oder Zwischenflächenspannung verändern) besitzen ebenfalls eine Funktion als solubilisierendes Agens.

[0019] Die Herstellung einer thermodynamisch stabilen, isotropen Lösung einer Substanz, die in einem gegebenen Lösungsmittel normalerweise unlöslich oder sehr schlecht löslich ist, durch Zusatz einer zusätzlichen amphiphilen Komponente bzw.

[0020] Komponenten kann man als Solubilisierung definieren. Eine Solubilisierung findet normalerweise statt, indem sich Mizellen bilden (d. h. der Lösungsvermittler muss in einer Konzentration oberhalb der kritischen Mizellenkonzentration zugegen sein), und die solubilisierten Moleküle in einer Mizelle können unter anderem i) auf der Oberfläche der Mizellen-Lösungsmittel-Zwischenfläche, ii) zwischen den hydrophilen Gruppen oder iii) in dem inneren Mizellenkern lokalisiert sein.

[0021] Ein nichtionischer Lösungsvermittler ist ein Lösungsvermittler, dessen hydrophiler Teil zwar keine Ladung trägt, seine Wasserlöslichkeit aber aus hochpolaren Gruppen wie Hydroxyl- oder Polyoxyethylengruppen herleitet.

[0022] Ein nichtionischer Lösungsvermittler zur Verwendung in erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen ist typischerweise eine Substanz mit geringer Histaminfreisetzung, d. h. eine Substanz, die beispielsweise in Hunden und Katzen bei Erstkontakt höchstens 1/10 des Histamins im Vergleich zu Cremophor® EL freisetzt. Für die Bestimmung der Histaminfreisetzung verwendbare Methoden findet man beispielsweise in Lorenz, W. et al. in Agents and Actions, 1982, 12 1/2, 64–80 und in Ennis, M. et al. in Agents and Actions, 1985, 16 3/4, 265–268.

[0023] Ein nichtionischer Lösungsvermittler zur Verwendung in erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen enthält typischerweise einen hydrophoben Teil und einen hydrophilen Teil, beispielsweise etwa 70% G/G eines hydrophoben Teils und etwa 30% G/G eines hydrophilen Teils.

[0024] Ein für die Verwendung in erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen geeigneter nichtionischer Lösungsvermittler ist ein Polyethylenglykolester, gegebenenfalls im Gemisch mit einem Polyethylenglykol. Das Polyethylenglykol und/oder der Polyethylenglykolteil des Polyethylenglykolesters haben im Allgemeinen ein Molekulargewicht von etwa 200 bis etwa 4000.

[0025] Insbesondere ist der Polyethylenglykolester ein Polyethylenglykolhydroxystearat, beispielsweise ein Polyethylenglykol-12-hydroxystearat, und das Polyethylenglykolhydroxystearat kann ein Monoester, ein Diester oder ein Gemisch davon sein.

[0026] Wie oben erwähnt, kann eine erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung des weiteren Polyethylenglykol enthalten. Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung, besitzt das für die Verwendung in erfindungsgemäßen Zusammensetzungen geeignete Polyethylenglykol und/oder der Polyethylenglykolteil des Polyethylenglykolesters ein Molekulargewicht von etwa 200 bis etwa 800.

[0027] Ein für die Verwendung in einer erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzung besonders geeigneter Lösungsvermittler ist ein Lösungsvermittler, der Polyethylenglykol-660-hydroxystearat, wie beispielsweise Solutol® NS 15, umfasst. Solutol® NS 15 wird von der BASF hergestellt, siehe die technische Information ME 151e (977), Juli 1998 (MPM) der BASF Fine Chemicals, und enthält etwa 65–70% Polyglykolester der 12-Hydroxysteararinsäure als hydrophoben Teil und etwa 25–30% Polyethylenglykol als hydrophilen Teil. Die Fettsäure-Hauptkomponente von Solutol® HS 15 ist 12-Hydroxysteararinsäure, worin sowohl Stearin-

als auch Palmitinsäure in nachweisbaren Mengen zugegen sind. Freies Polyethylenglykol ist genauso zugegen wie dessen Mono- und Diester, und weitere 2 bis 3% der 12-Hydroxygruppe sind mit Ethylenoxid verethert. Solutol® HS 15 hat sich als besonders geeignet für die Verwendung als Lösungsvermittler in erfindungsgemäßen Zusammensetzungen erwiesen. Allerdings gehören Kombinationen von Polyethylenglykolestern der 12-Hydroxystearinsäure, Stearinsäure, Palmitinsäure und/oder Polyethylenglykol genauso wie die Verwendung von Polyethylenglykolestern und/oder Polyethylenglykolen mit anderen Molekulargewichten als den für Solutol® HS 15 relevanten selbstverständlich zum Umfang der vorliegenden Erfindung.

[0028] Im Allgemeinen besitzt ein nichtionischer Lösungsvermittler für die Verwendung in erfindungsgemäßen Zusammensetzungen einen HLB-Wert von wenigstens etwa 12.

[0029] Die Konzentration des nichtionischen Lösungsvermittlers in einer erfindungsgemäßen Zusammensetzung soll so niedrig wie möglich sein (um jedweden signifikanten negativen Einfluss nach Verabreichung zu vermeiden) und bewegt sich normalerweise im Bereich von 0,001% bis 30% GN, wie beispielsweise von 0,005 bis 25% GN, von 0,01 bis 20% GN, von 0,01 bis 15% von 0,01% bis 10% GN, von 0,01% bis 8% GN, von 0,05% bis 6% GN, von 0,05% bis 5% GN, von 0,1% bis 3% GN, von 0,2% bis 2% GN, von 0,3% bis 1,5% GN oder von 0,4 bis 1% GN, wie beispielsweise etwa 0,5% GN.

Wässriges Vehikel

[0030] Eine erfindungsgemäße Zusammensetzung enthält ein wässriges Vehikel. Das wässrige Vehikel enthält natürlich Wasser, es kann aber auch Agentien zur Einstellung des pH-Werts, Stabilisierungsagentien, ein solubilisierendes Agens (vgl. oben), Agentien zur Einstellung der Isotonie, Lösungsmittel (z. B. organische Lösungsmittel; wie nachstehend diskutiert, wird eine erfindungsgemäße Zusammensetzung am geeignetsten ohne jedweden Gehalt an organischem Lösungsmittel formuliert, aber in manchen Fällen kann es zweckmäßig sein, auch ein organisches Lösungsmittel mit einzubeziehen), etc. enthalten. Die Konzentration an Wasser in einer erfindungsgemäßen Zusammensetzung beträgt normalerweise wenigstens etwa 65% bis 99% G/G.

[0031] Im Gegensatz zu Zusammensetzungen des Standes der Technik ist es nicht zwingend, dass das wässrige Vehikel einer erfindungsgemäßen Zusammensetzung ein chelatisierendes Agens, Ethanol und/oder ein anderes organisches Lösungsmittel enthält.

[0032] Der pH-Wert in einer erfindungsgemäßen Zusammensetzung liegt normalerweise im physiologischen Bereich, d. h. einem Bereich von 7,0 bis 9,0, wie beispielsweise von 7,0 bis 8,5, von 7,0 bis 8,0, von 7,0 bis 7,8, von 7,4 bis 7,6, wie beispielsweise 7,4 oder 7,5.

[0033] Gemäß interessanter Ausführungsformen der Erfindung beinhaltet eine Zusammensetzung 0,0001% bis 0,01% GN Seocalcitol und 0,1% bis 1,5% GN Solutol® HS 15, oder 0,0005% bis 0,008% GN Seocalcitol und 0,2% bis 1,0% GN Solutol® HS 15.

[0034] Eine erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung kann des weiteren ein Antioxidans enthalten. Besonders geeignet sind Oxidantien, die in Wasser eine Löslichkeit besitzen, die wenigstens 1,5-mal größer ist als ihre Löslichkeit in dem nichtionischen Lösungsvermittler. Bedeutende Beispiele sind Natriumascorbat, Natriumbisulfit, Natriumsulfit und Gemische davon.

[0035] Im vorliegenden Zusammenhang ist es wichtig, dass das Antioxidans in Wasser löslich ist. In einer erfindungsgemäßen Zusammensetzung liegt ein Teil des Seocalcitol im wässrigen Medium in löslicher Form vor und jedwede Oxidation findet in diesem Medium statt. Ist das Antioxidans dagegen fettlöslich, nimmt man an, dass das Antioxidans und Seocalcitol um den Raum innerhalb der Mizellen konkurrieren würden, was zu einer geringeren Löslichkeit von Seocalcitol führen würde.

[0036] Die Konzentration eines Antioxidans – wie beispielsweise Natriumascorbat –, sofern in der erfindungsgemäßen Zusammensetzung vorhanden, beträgt 0,2% bis 3% G/V, wie beispielsweise 0,3% bis 2,5% GN, oder 0,4 bis 2,0% G/V, wie beispielsweise etwa 0,5% G/V in der endgültigen Zusammensetzung.

[0037] Wie sich aus den vorliegenden Beispielen ergibt, betrifft eine spezielle Ausführungsform der Erfindung eine pharmazeutische Zusammensetzung, die

10 µg	Seocalcitol
15,4 mg	Dinatriumphosphatdihydrat
2 mg	Natriumdihydrogenphosphatdihydrat
0,8 mg	Natriumchlorid
5 mg	Natriumascorbat
5 mg	Solutol® HS 15
ad 1 ml Wasser zu Injektionszwecken	

enthält.

Verwendung der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen

[0038] Eine Seocalcitol enthaltende erfindungsgemäße Zusammensetzung kann geeigneterweise verwendet werden bei der Behandlung und/oder Prophylaxe von:

- i) Erkrankungen oder Störungen, die durch eine anormale Zelldifferenzierung und/oder Zellproliferation gekennzeichnet sind, wie beispielsweise Psoriasis und weitere Keratinisierungsstörungen, HIV-assoziierte Dermatosen, Wundheilung, neoplastische Erkrankungen und Krebs. Spezielle Beispiele für neoplastische Erkrankungen sind Hepatome, Pankreas-, Brust-, Colon- oder Prostatakrebs genauso wie hämatologische neoplastische Erkrankungen und Hautkrebs; und
- ii) Erkrankungen oder Störungen des Immunsystems, wie Wirt-Transplantat- und Transplantat-Wirt-Reaktionen und Transplantatabstoßung, und Autoimmunerkrankungen wie discoider und systemischer Lupus erythematodes, Diabetes mellitus und chronische Dermatosen vom Autoimmuntyp, z. B. Skleroderma und Pemphigus vulgaris; und
- iii) Inflammatorische Erkrankungen wie rheumatoide Arthritis, genauso wie bei der Behandlung und/oder Prophylaxe einer Reihe weiterer Erkrankungen oder Erkrankungszustände, wozu Hyperparathyreodismus, insbesondere mit Nierenversagen einhergehender Hyperparathyreodismus, kognitive Einschränkungen oder senile Demenz (Alzheimersche Krankheit) und weitere neurodegenerative Erkrankungen, Hypertonie, Akne, Alopezie, Hautatrophie, z. B. Steroid-induzierte Hautatrophie, Hautalterung, Photoalterung eingeschlossen, gehören und bei der Förderung der Osteogenese und Behandlung/Prävention von Osteoporose und Osteomalazie.

[0039] Die erfindungsgemäße Zusammensetzung ist besonders geeignet für die Behandlung zellproliferativer Erkrankungen; Erkrankungen des Calciummetabolismus, wie renale Osteodystrophie, Hyperparathyreodismus, Vitamin-D-resistente hypophosphatämische Rachitis, oder Osteomalazie; oder neoplastischer Erkrankungen, wie Hepatomen, Pankreas-, Brust-, Colon- oder Prostatakrebs, oder hämatologischer neoplastischer Erkrankungen; wobei das Verfahren zur Behandlung beinhaltet, dass man einem Patienten, der der Behandlung bedarf, eine erfindungsgemäße Zusammensetzung verabreicht.

Verabreichungswege für die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen

[0040] Wie im einleitenden Teil erwähnt, ist eine erfindungsgemäße Zusammensetzung für die parenterale Verwendung gedacht, d. h. beispielsweise für eine Injektion in einen tierischen oder menschlichen Körper. Die Verabreichung kann über den intravenösen, intramuskulären oder subkutanen Weg erfolgen, wobei der intravenöse Weg für Zusammensetzungen, die geeigneterweise in Zusammenhang mit neoplastischen Erkrankungen verwendet werden, bevorzugt ist.

[0041] Sofern von Bedeutung, können die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen allerdings auch für andere Verabreichungswege geeigneterweise verwendet werden, wie beispielsweise den oralen Weg, den topischen Weg oder den nasalen Weg. In diesen Fällen kann der Fachmann die Seocalcitol-Konzentration und die übrigen in der Zusammensetzung enthaltenen Zutaten erforderlichenfalls einstellen.

[0042] Neben Seocalcitol und einem wässrigen Vehikel, kann eine erfindungsgemäße Zusammensetzung pharmazeutisch oder kosmetisch verträgliche Exzipienten enthalten, wie beispielsweise Konservierungsmittel, z. B. Parabene, wie Methyl-, Ethyl- oder Propyl-p-Hydroxybenzoat, Benzalkoniumchlorid und Benzylalkohol, die zuvor diskutierten Antioxidantien, chelatisierende Agentien, z. B. EDTA, Zitronensäure und Phosphorsäure, geschmackskorrigierende Agentien, Gelbildner, wie beispielsweise wasserlösliche Cellulosederivate und Carbomere.

[0043] Eine erfindungsgemäße Zusammensetzung kann als Dosierungseinheit (z. B. in Ampullen) oder als Zusammensetzung mehrerer Dosierungseinheiten (d. h. in zwei oder mehrere Dosen enthaltenden Vials) dargeboten werden.

Dosierung

[0044] Im Allgemeinen hängt die Seocalcitol-Konzentration in der Zusammensetzung und die Dosis von der zu behandelnden oder zu verhindernden Störung sowie der erwünschten oder erforderlichen Verabreichungshäufigkeit ab. Die Seocalcitol-Konzentration in einer pharmazeutischen Zusammensetzung hängt von der Art der fraglichen zweiten Verbindung, ihrer Stärke, der Schwere der zu verhindernden oder zu behandelnden Erkrankung, und dem Alter und Zustand des Patienten ab. Verfahren, die für die Wahl relevanter Konzentrationen an aktiver Substanz in pharmazeutischen Zusammensetzungen anwendbar sind, sind dem Fachmann hinlänglich bekannt und können im Einklang mit etablierten Richtlinien zur "good clinical practice" (GCP) oder den Regulierungen der "Investigational New Drug Exemption" ("IND"), wie z. B. in CPMC/E.U. Guidelines for Good Clinical Practice 95/135 beschrieben, durchgeführt werden. Unter Verwendung der in Standardwerken, Richt-

linien und Regulierungen – wie oben beschrieben – erläuterten Verfahren und des allgemeinen Fachwissens ist der Fachmann in der Lage, den für jedwede aktive Substanz und Dosierungsform anzuwendenden, exakten Dosierungsplan auszuwählen, indem er lediglich routinemäßige Versuche durchführt.

[0045] Enthalten Ausführungsformen Seocalcitol als aktive Substanz, ist eine Dosierung von etwa 1–100 µg geeignet.

[0046] Es ist verständlich, dass Einzelheiten und Besonderheiten, welche Aspekte der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen betreffen, mit den Einzelheiten und Besonderheiten, die andere Aspekte der Erfindung betreffen, übereinstimmen oder analog dazu sind, und dies bedeutet, dass obige eine pharmazeutische Zusammensetzung betreffenden Aussagen mutatis mutandis für sämtliche Aspekte der Erfindung gelten.

[0047] Die Erfindung wird des weiteren durch die folgenden, nicht beschränkenden Beispiele veranschaulicht.

Beispiele

Beispiel 1

Herstellung einer erfindungsgemäßen wässrigen pharmazeutischen Zusammensetzung

[0048] Eine wässrige Lösung zur parenteralen Verabreichung wird wie folgt hergestellt:

Zutaten (allesamt rein nach Pharmacopöe)	pro ml
Seocalcitol (aktive Substanz)	10 µg
Dinatriumphosphatdihydrat (Puffer)	15,4 mg
Natriumdihydrogenphosphatdihydrat (Puffer)	2 mg
Natriumchlorid	0,8 mg
Natriumascorbat (Antioxidans)	5 mg
Solutol® HS 15 der BASF (Lösungsvermittler)	5 mg
Wasser zu Injektionszwecken	ad 1 ml

[0049] Man löst Solutol® NS 15 in Wasser zu Injektionszwecken, indem man es auf höchstens 80°C erwärmt. Es wird eine Stickstoff-Schutzschicht verwendet. Man gibt die Puffersubstanzen und das Natriumchlorid zu und kühlt die Lösung dann auf höchstens 30°C ab. Dann gibt man Natriumascorbat zu und löst schließlich Seocalcitol in der erhaltenen Lösung.

[0050] Die Lösung wird steril filtriert und bei einer geeigneten Zeit-Temperatur-Bedingung autoklaviert.

Beispiel 2

Chemische Stabilität von Seocalcitol in wässrigen pharmazeutischen Zusammensetzungen.

[0051] Man untersuchte die chemische Stabilität von Seocalcitol in wässrigen Zusammensetzungen, um zu bestimmen, ob im Allgemeinen verwendete pharmazeutisch verträgliche Exzipienten einen Einfluss auf die Stabilität ausüben. Der pH-Wert der vorliegenden wässrigen Lösungen wurde auf pH = 7,5 eingestellt. In Gegenwart von Ascorbat aber ohne N₂-Schutzschicht fiel der pH-Wert innerhalb kurzer Zeit auf 7,1–7,2.

[0052] Seocalcitol ist ein Vitamin-D-Analogon, welches in wässriger, saurer Umgebung zur Zersetzung neigt. Die Zersetzungsgeschwindigkeit ist daher um einen Faktor von etwa 25 niedriger, wenn der pH-Wert vom sauren pH-Bereich in den neutralen bis schwach basischen pH-Bereich verschoben wird. Ist Säure zugegen, kann Seocalcitol durch eine Allyl-Inversion zersetzt oder kann Seocalcitol abgebaut werden.

[0053] Man verfolgte die Abnahme von Seocalcitol mit Hilfe eines HPLC-Verfahrens, wobei man eine mit LiChrospher RP-18,5 µm gefüllte Säule (125 mm × 4 mm) und eine mobile Phase aus Acetonitril : 0,01 M Phosphatpuffer, pH 6,0 (60 : 40) verwendete. Die Durchflussgeschwindigkeit betrug 2 ml/min, man injizierte 500 µl einer Probe und das Eluat wurde bei UV-264 nm verfolgt.

[0054] Der Einfluss auf die Zersetzung von Seocalcitol wurde für die folgenden Exzipienten bestimmt:

Lösungsvermittler:	Tween 20 und Solutol® HS 15
Konzentration des Lösungsvermittlers:	5 mg/ml und 10 mg/ml
Natriumascorbat (Antioxidans)	0 mg/ml und 10 mg/ml
EDTA (chelatisierendes Agens)	0 mg/ml und 1 mg/ml
Stickstoff-Schutzschicht	-(0) und +(1)

[0055] Die folgenden Experimente wurden durchgeführt:

Tabelle 1
Abbau in % nach 3-monatiger Lagerung bei 25°C

Batch-Nr.	Lösungsvermittler	Lösungsvermittler Konz. mg/ml	Ascorbat mg/ml	EDTA mg/ml	Stickstoff	Zersetzung (%) bei 25 °C
9625813	Tween 20	10	10	0	0	0
9625814	Tween 20	5	0	0	0	13,57
9625815	Tween 20	10	10	1	1	0,68
9625816	Tween 20	5	10	0	1	0
9625817	Tween 20	5	10	1	0	0,3
9625818	Tween 20	5	0	1	1	17,4
9625819	Tween 20	10	0	1	0	27,05
9625820	Tween 20	10	0	0	1	8,73
9617911	Solutol HS 15	10	10	0	0	0
9617912	Solutol HS 15	5	0	0	0	5,79
9617913	Solutol HS 15	10	10	1	1	0,35
9617914	Solutol HS 15	5	10	0	1	0
9617915	Solutol HS 15	5	10	1	0	1,27
9617916	Solutol HS 15	5	0	1	1	5,42
9617917	Solutol HS 15	10	0	1	0	8,62
9617918	Solutol HS 15	10	0	0	1	3,17

Tabelle 2
Zersetzung in % nach 3 Monaten bei 25°C in Formulierungen ohne Ascorbat

Batch-Nr.	Lösungsvermittler	Lösungsvermittler Konz. mg/ml	Ascorbat mg/ml	EDTA mg/ml	Stickstoff	Zersetzung (%) bei 25 °C
9625814	Tween 20	5	0	0	0	13,57
9625818	Tween 20	5	0	1	1	17,4
9625819	Tween 20	10	0	1	0	27,5
9625820	Tween 20	10	0	0	1	8,73
9617912	Solutol HS 15	5	0	0	0	5,79
9617916	Solutol HS 15	5	0	1	1	5,42
9617917	Solutol HS 15	10	0	1	0	8,62
9617918	Solutol HS 15	10	0	0	1	3,17

Tabelle 3
Zersetzung in % nach 3 Monaten bei 25°C in Formulierungen mit Ascorbat

Batch-Nr.	Lösungsvermittler	Lösungsvermittler Konz. mg/ml	Ascorbat mg/ml	EDTA mg/ml	Stickstoff	Zersetzung (%) bei 25 °C
9625813	Tween 20	10	10	0	0	0
9625815	Tween 20	10	10	1	1	0,66
9625816	Tween 20	5	10	0	1	0
9625817	Tween 20	5	10	1	0	0,3
9617911	Solutol HS 15	10	10	0	0	0
9617913	Solutol HS 15	10	10	1	1	0,35
9617914	Solutol HS 15	5	10	0	1	0
9617915	Solutol HS 15	5	10	1	0	1,27

Zersetzung nach 3 Monaten bei 25 °C (Tabelle 1–3):

[0056] Die Resultate zeigen, dass Solutol® HS 15 enthaltende Lösungen stabiler sind als Lösungen, die Tween 20 als Lösungsvermittler enthalten. So betrug beispielsweise die Abnahme des Seocalcitol in Lösungen ohne jedweden Gehalt an Ascorbat, EDTA und ohne jedwede Stickstoff-Schutzschicht, die aber 5 mg/ml Tween 20 bzw. Solutol® HS 15 enthielten, 13,57% bzw. 5,79%.

[0057] Außerdem zeigen die Ergebnisse, dass sich EDTA auf die Stabilität von Seocalcitol in Lösungen, die Solutol® HS 15 als Lösungsvermittler und Ascorbat enthalten, negativ auswirkt (siehe z. B. Tabelle 3 und vergleiche die Ergebnisse aus Batch-Nr. 9615817 mit den Ergebnissen aus Batch-Nr. 9167915). Normalerweise wird EDTA in Lösungen verwendet, die Substanzen enthalten, welche zur oxidativen Zersetzung neigen, um eine Komplexbildung jedweder Metalle, welche die oxidative Zersetzung beschleunigen können, zu ermöglichen. Die erhaltenen Ergebnisse zeigen allerdings, dass Solutol® HS 15 enthaltende Zusammensetzungen gegen oxidative Zersetzung durch die Verwendung von Ascorbat ausreichend stabilisiert und damit jedwede weitere stabilisierende Agentien in der Lösung vermieden werden können. Mit anderen Worten zeigen die Er-

gebnisse, dass es möglich ist, eine Zusammensetzung in löslicher Form mit einem Gehalt an sehr wenigen pharmazeutisch verträglichen Exzipienten zu formulieren. Solche Zusammensetzungen werden natürlich besonders benötigt in den Fällen, in denen die Zusammensetzungen direkt in das Kreislaufsystem injiziert werden sollen (jedwede Nebenwirkung eines Exzipienten wird natürlich verstärkt, wenn eine den Exzipienten enthaltende Zusammensetzung direkt in das Kreislaufsystem injiziert wird).

[0058] Kurzum zeigen die Ergebnisse, dass Natriumascorbat enthaltende Lösungen zu einer wesentlich geringeren Zersetzung von Seocalcitol führen. Das Gleiche gilt für Lösungen, die Solutol® NS 15 enthalten, wohingegen EDTA enthaltende Lösungen sich nicht positiv auf die Stabilität von Seocalcitol auswirken.

Schlussfolgerung

[0059] Um eine zweckmäßige Stabilität von Seocalcitol sicherzustellen, ist Natriumascorbat erforderlich. Bei 25°C wirkt sich Solutol® HS 15 insbesondere bei Lösungen ohne Natriumascorbat auf die Stabilität wesentlich besser aus als Tween 20.

Beispiel 3

Verbesserung der chemischen Stabilität von Seocalcitol - Vergleich der Stabilität zweier unterschiedlicher Zusammensetzungen von Seocalcitol.

[0060] Die Stabilität der Zusammensetzungen aus Beispiel 2, in denen Seocalcitol in einem wässrigen Vehikel ohne jedweden Gehalt an organischem Lösungsmittel solubilisiert war und die Solutol® HS 15 als Lösungsvermittler enthielten (Tabelle 4), wurde verglichen mit der Stabilität von Seocalcitol-Zusammensetzungen, die Ethanol-Propylenglykol als Co-Lösungsmittel enthielten (Tabelle 5) und einen Seocalcitol-Gehalt von 10 oder 30 µg aufwiesen. Die Co-Lösungsmittel enthaltenden Zusammensetzungen wurden auf einen speziellen pH-Wert (in einem Bereich von 6,8–9,2) eingestellt, um den Einfluss des pH-Wertes auf die Stabilität der Zusammensetzungen zu untersuchen. Die Bestandteile einer Zusammensetzung mit Co-Lösungsmittel und einem pH von etwa 9 können beispielsweise wie folgt angegeben werden:

Seocalcitol	10 oder 30 µg
Dinatriumphosphatdihydrat	1,8 mg
Natriumchlorid	3,88 mg
Benzylalkohol	15,675 mg
Ethanol 99,9%	79,2 mg
Propylenglycol	414 mg
Wasser zu Injektionszwecken	auf 1 ml

[0061] Die Stabilität der verschiedenen Zusammensetzungen wurde nach 3-monatiger Lagerung bei einer Temperatur von 40°C bestimmt; die Ergebnisse sind in den nachfolgenden Tabellen 4–5 angegeben.

Seocalcitol-Injektion

[0062] Stabilitätsdaten für solubilisierete und Co-Lösungsmittel-Formulierungen

Tabelle 4
Solutol® NS 15

Batch-Nr.	pH	Ascorbat zugegeben mg/ml	Zersetzung (%) nach 3 Monaten bei 40 °C	Anmerkungen
9617911	7,2	10	1,09	30 mcg aktiv/ml; ohne Stickstoff
9617913	7,4	10	1,5	30 mcg aktiv/ml; mit Stickstoff; + EDTA
9617914	7,4	10	0	30 mcg aktiv/ml; mit Stickstoff
9617915	7,2	10	3,5	30 mcg aktiv/ml; ohne Stickstoff; + EDTA
9634916	7,5	5	0	10 mcg aktiv/ml; ohne Stickstoff
9634917	7,2	5	0,14	30 mcg aktiv/ml; ohne Stickstoff
9822012	7,5	5	2,2	10 mcg aktiv/ml; mit Stickstoff; autoklaviert
9634915	7,3	1	0	10 mcg aktiv/ml; ohne Stickstoff
9634918	7,3	1	2,2	30 mcg aktiv/ml; ohne Stickstoff

Tabelle 5
Co-Lösungsmittel

Batch-Nr.	pH des Wasseranteils	Abbau (%) nach 3 Monaten bei 40 °C	Anmerkungen
9524911	6,83	16	10 mcg aktiv/ml
9524912	7,55	6,23	10 mcg aktiv/ml
9524913	9,16	0,39	10 mcg aktiv/ml
9524214	6,78	6,18	10 mcg aktiv/ml
9608211	9,04	1,59	10 mcg aktiv/ml
9608711	8,97	1,23	10 mcg aktiv/ml
9626611A	8,99	2,66	10 mcg aktiv/ml; autoklaviert
9626611B	8,99	2,07	10 mcg aktiv/ml; autoklaviert
9530211	7,5	4,53	30 mcg aktiv/ml
9530212	7,58	3,73	30 mcg aktiv/ml
9605911	9,01	2,2	30 mcg aktiv/ml
9606511	9,17	0,78	30 mcg aktiv/ml

[0063] Die Ergebnisse zeigen, dass die Co-Lösungsmittel enthaltenden Zusammensetzungen mehr zur Zersetzung neigen als Zusammensetzungen ohne Co-Lösungsmittel (d. h. einen Lösungsvermittler enthaltende Zusammensetzungen, insbesondere Solutol® HS 15 enthaltende Zusammensetzungen). Um ein vergleichsweise niedriges Ausmaß an Seocalcitol-Zersetzung zu erhalten, sollte somit der pH der Co-Lösungsmittel enthaltenden Zusammensetzungen etwa 9 betragen. Im Gegensatz dazu ist ein pH von etwa 7–7,5 für Solutol® NS 15 enthaltende Zusammensetzungen akzeptabel, um ein niedriges Ausmaß an Seocalcitol-Zersetzung zu erhalten (siehe **Fig. 1**).

[0064] Mit anderen Worten ist es durch den Einsatz eines Lösungsvermittlers wie Solutol® HS 15 möglich, wässrige Lösungen einer aktiven Substanz mit einer vergleichsweise niedrigen Löslichkeit in Wasser zu erhalten, und die Zusammensetzungen können ohne jedweden Gehalt an organischem Lösungsmittel sein (d. h. es ist möglich, Zusammensetzungen ohne jedweden Gehalt an organischem(n) Lösungsmittel(n) zu erhalten, oder es ist möglich, den hohen Gehalt an organischem(n) Lösungsmittel(n), der sich in einer herkömmlichen Zusammensetzung mit Co-Lösungsmittel findet, zu reduzieren). Ertüchtigungsgemäße Zusammensetzungen, d. h. Lösungsvermittler enthaltende Zusammensetzungen, können im Vergleich mit ein organisches Lösungsmittel (z. B. in vergleichsweise großer Menge) enthaltenden Zusammensetzungen sehr vorteilhaft für die parenterale Verwendung eingesetzt werden, da in Zusammensetzungen, die parenteral verabreicht werden sollen, ein organisches Lösungsmittel normalerweise zu Nebenwirkungen wie Schmerz (in Zusammenhang mit der Verabreichung) und Gewebnekrose führt.

[0065] Außerdem zeigen die Ergebnisse, dass Solutol® HS 15 sich auf Seocalcitol stabilisierend auswirkt. Bei pH 7,5 beträgt die Zersetzung von Seocalcitol nach 3-monatiger Lagerung bei 40°C 2,2% für eine Zusammensetzung, die Solutol® NS 15 enthält, wohingegen die Zersetzung 4,53% für eine Co-Lösungsmittel enthaltende Zusammensetzung (d. h. ohne jedweden Lösungsvermittler) beträgt. Bei Co-Lösungsmittel enthaltenden Zusammensetzungen scheint es erforderlich zu sein, den pH auf über 9 anzuheben, um eine Seocalcitol-Zersetzung von weniger als 1% nach 3-monatiger Lagerung bei 40°C zu erhalten (siehe Fig. 2).

Schlussfolgerung

[0066] Mit anderen Worten besitzt Solutol® HS 15 bei dem verwendeten pH (pH 7,5) nicht nur die Funktion eines Lösungsvermittlers, sondern scheinbar auch die Funktion eines stabilisierenden Agens, das die chemische Stabilität von Seocalcitol verbessert.

Patentansprüche

1. Wässrige pharmazeutische Zusammensetzung zur parenteralen Verwendung, wobei die Zusammensetzung umfasst:

- i) Seocalcitol [1(S),3(R)Dihydroxy-20(R)-(5'-ethyl-5'-hydroxy-hepta-1'(E),3'(Edien-1-yl)9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19trien),
- ii) einen nichtionischen Lösungsvermittler, der die aktive Substanz zu solubilisieren vermag, wobei der Lösungsvermittler eine Substanz mit geringer Histaminfreisetzung ist, d. h. eine Substanz, die beispielsweise in Hunden und Katzen höchstens 1/10 des Histamins im Vergleich zu Cremophor® EL freisetzt, der Lösungsvermittler einen Polyethylenglykol-Fettsäureester gegebenenfalls im Gemisch mit einem Polyethylenglykol enthält und der Lösungsvermittler keine negative Wirkung auf die Stabilität der aktiven Substanz in der fertigen Zusammensetzung – wie hier bestimmt – hat, und
- iii) ein wässriges Vehikel.

2. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1, worin der nichtionische Lösungsvermittler ein Polyethylenglykol-Fettsäureester im Gemisch mit einem Polyethylenglykol ist und worin das Polyethylenglykol und/oder der Polyethylenglykolteil des Fettsäurepolyethylenglykolesters ein Molekulargewicht von 200 bis 4000 besitzt.

3. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 2, worin der Polyethylenglykol-Fettsäureester ein Polyethylenglykolhydroxystearat, z. B. ein Polyethylenglykol-12-hydroxystearat, ist.

4. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 3, worin das Polyethylenglykolhydroxystearat ein Monoester, ein Diester oder ein Gemisch davon ist.

5. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 2 bis 4, worin das Polyethylenglykol und/oder der Polyethylenglykolteil des Polyethylenglykolesters ein Molekulargewicht von 200 bis 800 besitzt.

6. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, worin der nichtionische Lösungsvermittler ein Polyethylenglykol-660-hydroxystearat umfasst.

7. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 6, worin der nichtionische Lösungsvermittler Solutol NS 15 ist, das in der technischen Information ME 151 e (977) Juli 1998 (MPM) der BASF Fine Chemicals beschrieben ist.

8. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1, worin der nichtionische Lösungsvermittler einen

HLB-Wert $\geq$ 12 besitzt.

9. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1, worin der nichtionische Lösungsvermittler Solutol® NS 15 oder Polyethylenglykol-660-hydroxystearat ist.

10. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, worin die Konzentration des nichtionischen Lösungsvermittlers im Bereich von 0,001% GN bis 30% GN; vorzugsweise im Bereich von 0,005 GN bis 25 GN; oder vorzugsweise im Bereich von 0,01% GN bis 20% GN, bevorzugt bis 15%, bevorzugter bis 10% GN, am bevorzugtesten bis 8% GN; bevorzugter im Bereich von 0,05% GN bis 6% GN, bevorzugt bis 5% GN; oder bevorzugter im Bereich von 0,1% GN bis 3% GN, oder bevorzugter im Bereich von 0,2% GN bis 2% GN; und am bevorzugtesten im Bereich von 0,3% GN bis 1,5% GN; oder am bevorzugtesten im Bereich von 0,4% GN bis 1% GN liegt; oder die Konzentration des nichtionischen Lösungsvermittlers vorzugsweise etwa 0,5% GN beträgt.

11. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 10, wobei die Zusammensetzung 0,0001% GN bis 0,01% GN Seocalcitol und 0,1% GN bis 1,5% GN Solutol® HS 15, vorzugsweise 0,0005% GN bis 0,008% GN Seocalcitol und 0,2% bis 1,0% GN Solutol® HS 15 umfasst.

12. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 11, die weiterhin weniger als 1% G/G, vorzugsweise weniger als 0,05% G/G, bevorzugter 0,025% G/G, am bevorzugtesten 0,01% G/G eines chelatisierenden Agens umfasst.

13. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 12, worin das wässrige Vehikel weniger als 5% G/G, vorzugsweise weniger als 4% G/G, vorzugsweise weniger als 3% G/G, bevorzugter weniger als 2% G/G, oder am bevorzugtesten weniger als 1% G/G eines organischen Lösungsmittels umfasst.

14. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 13, worin das organische Lösungsmittel Polyethylenglykol oder Polypropylenglykol ist.

15. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 14, worin der pH der Zusammensetzung im Bereich von 7,0 bis 9,0, vorzugsweise im Bereich von 7,0 bis 8,5, bevorzugter im Bereich von 7,0 bis 8,0, am bevorzugtesten im Bereich von 7,0 bis 7,8 liegt.

16. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 15, die weiterhin ein Antioxidans umfasst, das eine Löslichkeit in Wasser aufweist, die wenigstens 1,5-mal größer ist als die Löslichkeit des nichtionischen Lösungsvermittlers.

17. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 16, worin das Antioxidans ausgewählt ist unter Natriumascorbat, Natriumbisulfit und Natriumsulfit.

18. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 17, worin die Konzentration des Natriumascorbats in der fertigen Zusammensetzung 0,2% GN bis 3% GN, vorzugsweise 0,3% GN bis 2,5% GN, bevorzugter 0,4 GN bis 2,0% GN, am bevorzugtesten etwa 0,5% GN beträgt.

19. Verwendung einer pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 18 bei der Herstellung eines Medikaments zur Prävention oder Behandlung zellproliferativer Erkrankungen, Erkrankungen des Calcium-Metabolismus oder neoplastischer Erkrankungen.

20. Verwendung nach Anspruch 19, wobei die neoplastische Erkrankung ein Hepatom; Pankreas-, Brust-, Colon- oder Prostatakrebs; oder eine hämatologische neoplastische Erkrankung ist.

21. Verwendung nach Anspruch 19, wobei die Erkrankung des Calcium-Metabolismus renale Osteodystrophie, Hyperparathyreoidismus, Vitamin-D-resistente hypophosphatämische Rachitis oder Osteomalazie ist.

Es folgen 2 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

	Zersetzung in %	
pH	40 °C, 3 Monate	40 °C, 3 Monate
pH	Co-Lösungsmittel	Solutol
6,83	16	
7,55	6,23	
9,16	0,39	
6,78	6,18	
9,04	1,59	
8,97	1,23	
8,99	2,66	
8,99	2,07	
7,5	4,53	
7,58	3,73	
9,01	2,2	
9,17	0,78	
7,15		1,09
7,4		1,5
7,4		0
7,15		3,5
7,5		0
7,2		0,14
7,5		0
7,3		0
7,3		0

Fig. 1

Seocalcitol-Zersetzung in Abhängigkeit vom pH und dem Formulationstyp

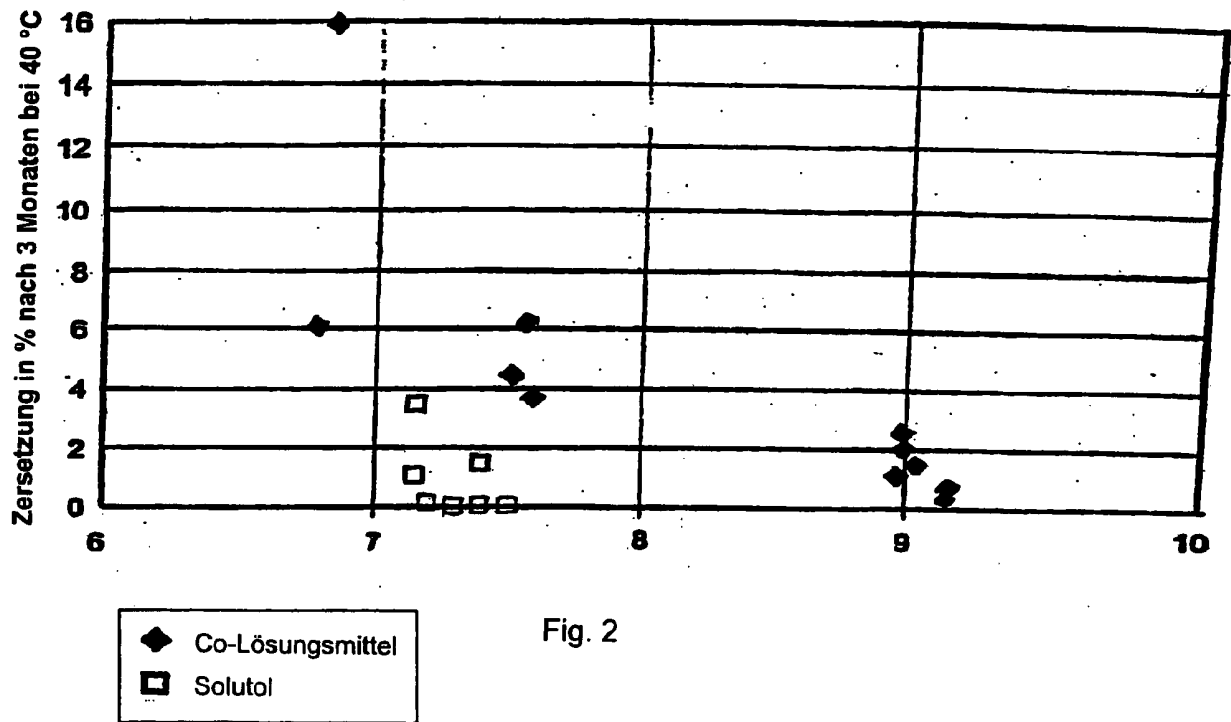


Fig. 2