



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 698 37 664 T2** 2008.01.03

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 0 995 435 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **698 37 664.1**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/JP98/01998**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **98 917 756.3**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 1998/051281**

(86) PCT-Anmeldetag: **30.04.1998**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **19.11.1998**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **26.04.2000**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **25.04.2007**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **03.01.2008**

(51) Int Cl.⁸: **A61K 9/10** (2006.01)

A61K 47/32 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

12416697 14.05.1997 JP

(73) Patentinhaber:

Senju Pharmaceutical Co., Ltd., Osaka, JP

(74) Vertreter:

**Patentanwälte von Kreisler, Selting, Werner et col.,
50667 Köln**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

BE, CH, DE, ES, FR, GB, IT, LI

(72) Erfinder:

**YASUEDA, Shin-ichi, Takarazuka-shi, Hyogo
665-0861, JP; MATSUHISA, Keiichi, Himeji-shi,
Hyogo 671-0221, JP; TERAYAMA, Hideo, Itami-shi,
Hyogo 664-0893, JP; INADA, Katsuhiro, Kobe-shi,
Hyogo 651-2242, JP**

(54) Bezeichnung: **WÄSSRIGE SUSPENSIONSPRÄPARATIONEN MIT EXZELLENTER REDISPERSIBILITÄT**

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

Fachgebiet

[0001] Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf eine wässrige Suspension mit guter Redispergierbarkeit.

Technischer Hintergrund

[0002] Wenn man zum Beispiel ein ophthalmisches Präparat, nasales Präparat oder parenterales Präparat herstellt, das eine in Wasser schwerlösliche medizinische Verbindung enthält, ist anzunehmen, dass der Wirkstoff in einem wässrigen Medium suspendiert wird, so dass eine wässrige Suspension entsteht. Wenn eine solche wässrige Suspension lange Zeit aufbewahrt wird, erfährt der als dispergierte Teilchen auftretende Wirkstoff (im Folgenden zuweilen einfach als "dispergierte Teilchen" bezeichnet) häufig eine Aggregation, was zu einer Größenzunahme der dispergierten Teilchen oder zu einer Sedimentation der dispergierten Teilchen und weiterhin zu einer sekundären Aggregation der abgesetzten dispergierten Teilchen, zum Beispiel Zusammenbacken, führt. Daher wurden Anstrengungen unternommen, um die Aggregation oder Sedimentation von dispergierten Teilchen so weit wie möglich zu verhindern oder, wenn eine solche Aggregation oder Sedimentation nicht verhindert werden kann, Suspensionen zu erhalten, die ihren ursprünglichen Zustand leicht wiedererlangen können.

[0003] Ein bereits vorgeschlagenes Verfahren umfasst die Verkleinerung der dispergierten Teilchen, so dass der Unterschied zwischen der relativen Dichte der dispergierten Teilchen und der des Dispersionsmediums abnimmt, und die Erhöhung der Viskosität des Dispersionsmediums, um dadurch zu verhindern, dass die Teilchen sich absetzen. Um in solchen Fällen die Viskosität des Dispersionsmediums zu erhöhen, wurde die Konzentration des Suspendiermittels und/oder Verdickungsmittels, wie eines wasserlöslichen Polymers, im Allgemeinen im Bereich von 0,2 bis 5,0% (w/v: Gewicht/Volumen) gewählt.

[0004] Selbst wenn die Konzentration des Suspendiermittels und/oder Verdickungsmittels jedoch in diesem Bereich liegt, kann die Sedimentation der Teilchen nicht vollständig verhindert werden. Es bleibt das Problem, dass sich dispergierte Teilchen absetzen und ablagern, was ein Zusammenbacken verursacht, das eine Wiederherstellung einer gleichmäßigen Dispersion verhindert.

[0005] Ein weiteres vorstellbares Verfahren umfasst die Vergrößerung der Wirkstoffteilchen, um dadurch ihre Redispergierbarkeit zu verbessern. Im Falle eines ophthalmischen Präparats können größere Teilchen jedoch beim Einträufeln ein Fremdkörpergefühl oder eine Augenreizung verursachen. Im Falle eines nasalen Präparats machen es größere Teilchengrößen unmöglich, dieses aus einer Sprühflasche zu applizieren. Im Falle einer Injektion ist es ein Nachteil, dass es nicht durch eine Nadel verabreicht werden kann.

[0006] JP 52096721 offenbart, dass wasserlösliche Polymere mit Sulfatgruppen eine dispergierende Wirkung auf hydrophobe und hydrophile Teilchen haben und ebenfalls sowohl eine sterisch schützende Wirkung als auch eine elektrisch abstoßende Wirkung ausüben. Die Teilchen sind aus Chloramphenicol, Griseofulvin, Procain, Penicillin G, Bariumsulfat, Cortisonacetat und Sulfadiazin ausgewählt. Die wasserlöslichen Polymere mit Sulfatgruppen sind aus Aminopektin-Natriumsulfat, Chondroitin-Natriumsulfat, Dextran-Natriumsulfat, Algin-säure-Natriumsulfat und Amylase-Natriumsulfat ausgewählt.

Offenbarung der Erfindung

[0007] Von den vor kurzem entwickelten Wirkstoffen, die wertvolle pharmakologische Wirkungen erzeugen, sind viele schwerlöslich. Um diese in Form von wässrigen Präparaten, wie ophthalmischen, nasalen, parenteralen und anderen Präparaten, zuzuführen, ist es in vielen Fällen unvermeidlich, die Form der wässrigen Suspension einzusetzen. Die wässrigen Suspensionen des Standes der Technik haben jedoch ein Redispergierbarkeitsproblem; in vielen Fällen ist es schwierig, Suspensionen mit gleichmäßiger Konzentration wiederherzustellen, ohne lange Zeit zu schütteln, um die Redispergierung zu bewirken. Daher wären wässrige Wirkstoffsuspensionen, die leicht hergestellt werden können und eine gute Redispergierbarkeit haben, erwünscht. Dementsprechend ist es das primäre Ziel der vorliegenden Erfindung, eine wässrige Suspension bereitzustellen, die eine gute Redispergierbarkeit zeigt, ohne eine Aggregation der dispergierten Teilchen oder ein Zusammenbacken zu erfahren.

[0008] Die Erfinder haben intensive Untersuchungen durchgeführt, um die obigen Probleme zu lösen, und haben als Ergebnis herausgefunden, dass es eine bestimmte Beziehung zwischen der Oberflächenspannung ei-

ner wässrigen Suspension und ihrer Redispergierbarkeit gibt. Auf der Grundlage dieses Ergebnisses haben sie jetzt die vorliegende Erfindung fertiggestellt.

[0009] Die Erfindung betrifft also:

- (1) ein Verfahren zum Reduzieren der Redispersionszeit einer wässrigen Suspension, das das Mischen eines schwerlöslichen Wirkstoffs zusammen mit einem wasserlöslichen Polymer umfasst, wobei
 - a) der schwerlösliche Wirkstoff ein steroidales entzündungshemmendes Mittel oder ein entzündungshemmendes Analgetikum ist;
 - b) das wasserlösliche Polymer wenigstens ein Vertreter ist, der aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Hydroxypropylmethylcellulose, Methylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Polyvinylpyrrolidon und Polyvinylalkohol besteht;
 - c) die Konzentration des wasserlöslichen Polymers im Bereich von 0,0001 bis weniger als 0,01% (w/v) liegt;
 - d) das Verhältnis des wasserlöslichen Polymers zum schwerlöslichen Wirkstoff 0,0005 bis 0,1 Gewichtsteile des ersteren zu 1 Gewichtsteil des letzteren beträgt; und
 - e) die redispergierte Suspension eine gleichmäßige Suspension ohne Aggregation von suspendierten Teilchen ist.

[0010] Wie hier später in Testbeispiel 1 gezeigt wird, beginnt die Oberflächenspannung einer wässrigen Suspension mit zunehmender Menge eines hinzugefügten wasserlöslichen Polymers abzunehmen. Bei Fortsetzung der Zugabe hört die Reduktion der Oberflächenspannung auf, und danach wird eine im Wesentlichen konstante Oberflächenspannung aufrechterhalten. Dagegen wird die Redispergierbarkeit der dispergierten Teilchen einer wässrigen Suspension an dem Punkt gut, an dem die Oberflächenspannung der wässrigen Suspension infolge der Zugabe des wasserlöslichen Polymers abzunehmen beginnt, und die gute Redispergierbarkeit wird aufrechterhalten, bis die Reduktion der Oberflächenspannung aufhört. Wenn danach die Reduktion der Oberflächenspannung aufhört und die Oberflächenspannung konstant wird, wird die Redispergierbarkeit der dispergierten Teilchen allmählich wieder schlechter.

[0011] Wenn kein wasserlösliches Polymer vorhanden ist, aggregieren die dispergierten Teilchen miteinander und schwimmen auf der Oberfläche der Suspension, und daher kann keine gleichmäßige Suspension hergestellt werden.

[0012] Die Konzentration eines wasserlöslichen Polymers, bei der die Oberflächenspannung einer wässrigen Wirkstoffsuspension abzunehmen beginnt, und die Konzentration des wasserlöslichen Polymers, bei der die Reduktion der Oberflächenspannung aufhört, nehmen im Allgemeinen gemäß dem Gehalt des in der wässrigen Suspension verwendeten schwerlöslichen Wirkstoffs zu, variieren aber unter anderem in Abhängigkeit von den physikalischen Eigenschaften, der chemischen Struktur sowie der Konzentration und der Teilchengröße des schwerlöslichen Wirkstoffs. Die Konzentration des wasserlöslichen Polymers, bei der die Oberflächenspannung der Wirkstoffsuspension abzunehmen beginnt, beträgt im Allgemeinen 0,00001 bis 0,01% (w/v), vorzugsweise 0,00005 bis 0,005% (w/v), während die Konzentration des wasserlöslichen Polymers, bei der die Reduktion der Oberflächenspannung der Suspension aufhört, im Allgemeinen 0,0001 bis 0,1% (w/v), vorzugsweise 0,001 bis 0,01% (w/v), beträgt.

[0013] Die wässrige Suspension der vorliegenden Erfindung wird im Allgemeinen bei einer Konzentration des wasserlöslichen Polymers im Bereich von 0,00001 bis 0,1% (w/v), vorzugsweise 0,00005 bis 0,05% (w/v), besonders bevorzugt 0,0001 bis 0,01% (w/v), hergestellt.

[0014] Das Verhältnis des wasserlöslichen Polymers zu dem schwerlöslichen Wirkstoff beträgt im Allgemeinen 0,0001 bis 0,2 Gewichtsteile, vorzugsweise 0,0005 bis 0,1 Gewichtsteile, besonders bevorzugt 0,0005 bis 0,05 Gewichtsteile des ersteren zu 1 Gewichtsteil des letzteren.

[0015] Das bei der praktischen Durchführung der vorliegenden Erfindung zu verwendende wasserlösliche Polymer kann irgendein pharmazeutisch annehmbares wasserlösliches Polymer sein, unabhängig von seiner Art oder Kategorie. Cellulosederivate und wasserlösliche Polyvinylpolymere sind jedoch für die Verwendung geeignet.

[0016] Als Cellulosederivate seien zum Beispiel Hydroxypropylmethylcellulose, Methylcellulose, Hydroxyethylcellulose und Hydroxypropylcellulose erwähnt. Besonders bevorzugt unter diesen sind Hydroxypropylmethylcellulose und Methylcellulose.

[0017] Als wasserlösliche Polyvinylpolymere seien unter anderem Polyvinylpyrrolidon K25, Polyvinylpyrrolidon

don K30, Polyvinylpyrrolidon K90 und Polyvinylalkohol (partiell hydrolysiertes Produkt, vollständig hydrolysiertes Produkt) erwähnt.

[0018] Der hier verwendete Ausdruck "schwerlöslicher Wirkstoff" umfasst in seiner Bedeutung solche Wirkstoffe, die in der Löslichkeitsklassifikation zu einer der Gruppen "sparingly soluble", "slightly soluble", "very slightly soluble" und "practically insoluble" gehören, wie sie in der japanischen Pharmakopöe definiert sind. Er umfasst also alle Wirkstoffe, die in der endgültigen Darreichungsform von wässrigen Suspensionen bereitgestellt werden können.

[0019] Als spezielle Beispiele für den schwerlöslichen Wirkstoff, der bei der praktischen Durchführung der vorliegenden Erfindung verwendet werden soll, seien unter anderem steroidale entzündungshemmende Mittel, entzündungshemmende Analgetika, Chemotherapeutika, synthetische antibakterielle Mittel, antivirale Mittel, Hormone, Antikataraktmittel, Neovaskularisierungshemmer, Immunsuppressiva, Protease-Inhibitoren und Aldose-Reductase-Inhibitoren erwähnt. Zu den steroidalen entzündungshemmenden Mitteln gehören unter anderem Cortisonacetat, Hydrocortisonacetat, Betamethason, Prednisolon, Fluticasonpropionat, Dexamethason, Triamcinolon, Loteprednol, Fluorometholon, Difluprednat, Momethasonfuroat, Clobetasolpropionat, Diflorasondiacetat, Diflucortolonvalerat, Fluocinonid, Amcinonid, Halcinonid, Fluocinolonacetonid, Triamcinolonacetonid, Flumetasonpivalat und Clobetasonbutyrat. Zu den entzündungshemmenden Analgetika gehören unter anderem Alclofenac, Aluminoprofen, Ibuprofen, Indomethacin, Epirizol, Oxaprozin, Ketoprofen, Diclofenacnatrium, Diflunisal, Naproxen, Piroxicam, Fenbufen, Flufenamsäure, Flurbiprofen, Fluctafenin, Pentazocin, Metiazinsäure, Mefenamsäure und Mofezolac. Zu den Chemotherapeutika gehören unter anderem Sulfonamide, wie Salazusulfapyridin, Sulfadimethoxin, Sulfamethizol, Sulfamethoxazol, Sulfamethopyrazin und Sulfamonomethoxin, synthetische antibakterielle Mittel, wie Enoxacin, Ofloxacin, Cinoxacin, Sparfloxacin, Thiamphenicol, Nalidixinsäure, Tosufloxacinatosilat, Norfloxacin, Pipemidinsäure-Trihydrat, Piromidinsäure, Fleroxacin und Levofloxacin, antivirale Mittel, wie Aciclovir, Ganciclovir, Didanosin, Didovudin und Vidarabin, sowie Fungizide, wie Itraconazol, Ketoconazol, Fluconazol, Flucytosin, Miconazol und Pimaricin. Zu den Hormonen gehören unter anderem Insulinzink, Testosteronpropionat und Estradiolbenzoat. Zu den Antikataraktmitteln gehören unter anderem Pirenoxin und dergleichen. Zu den Neovaskularisierungshemmern gehören unter anderem Fumagillin und Derivate davon. Zu den Immunsuppressiva gehören unter anderem Ciclosporin, Rapamycin und Tacrolimus. Zu den Protease-Inhibitoren gehören unter anderem [L-3-trans-Ethoxycarbonyloxiran-2-carbonyl]-L-leucin-(3-methylbutyl)amid (E-64-d) und dergleichen. Zu den Aldose-Reductase-Inhibitoren gehören unter anderem 5-(3-Ethoxy-4-pentyloxyphenyl)thiazolidin-2,4-dion und dergleichen.

[0020] Die Konzentration des schwerlöslichen Wirkstoffs, der bei der praktischen Durchführung der Erfindung verwendet werden soll, kann je nach der Wirkstoffspezies, der Indikation, der Dosierung und anderen Faktoren variieren. Im Allgemeinen beträgt sie jedoch 0,01 bis 10,0% (w/v), vorzugsweise 0,1 bis 5,0% (w/v).

[0021] Die wässrige Suspension der vorliegenden Erfindung kann neben dem schwerlöslichen Wirkstoff und dem wasserlöslichen Polymer auch bekannte Verbindungen enthalten, wie einen Puffer (z.B. Carbonatsalz, Phosphatsalz, Acetatsalz, Glutaminsäure, Citratsalz, ϵ -Aminocapronsäure), ein Isotonisierungsmittel (z.B. Glycerin, Mannit, Sorbit, Propylenglycol, Natriumchlorid, Kaliumchlorid, Borsäure), einen Stabilisator (z.B. Natriumedetat, Natriumcitrat), ein Tensid (z.B. Polysorbat 80, Polyoxyethylen(60)-hydriertes-Ricinusöl, Tyloxapol, Benzalkoniumchlorid), ein Konservierungsmittel (p-Hydroxybenzoat und seine Analoga, Benzalkoniumchlorid, Benzethoniumchlorid, Chlorbutanol), einen pH-Regulator (z.B. Salzsäure, Natriumhydroxid, Phosphorsäure) und andere Additive.

[0022] In Fällen, bei denen ein Additiv, das die Oberflächenspannung der wässrigen Suspension beeinflussen kann, zum Beispiel ein Tensid, verwendet wird, wird die Messung der Oberflächenspannung vorzugsweise vor der Zugabe des Tensids durchgeführt, und das Tensid wird nach der Auswahl der Konzentration des wasserlöslichen Polymers hinzugefügt.

[0023] Der pH-Wert der wässrigen Suspension der vorliegenden Erfindung ist nicht entscheidend, beträgt jedoch im Allgemeinen 4 bis 9, vorzugsweise 5 bis 8. Vorzugsweise wird die Oberflächenspannung gemäß dem beabsichtigten pH-Wert der wässrigen Suspension ausgewählt.

[0024] Die wässrige Suspension der Erfindung hat eine gute Redispergierbarkeit, ohne dass es zu einer Aggregation oder einem Zusammenbacken der dispergierten Teilchen kommt, und daher kann sie mit Vorteil zum Beispiel als ophthalmisches Präparat, Präparat für die nasale Applikation, Injektion, Präparat für die orale Verabreichung oder Lotion verwendet werden.

Kurzbeschreibung der Zeichnungen

[0025] [Fig. 1](#) ist eine graphische Darstellung der Beziehungen zwischen der HPMC-Konzentration und der Oberflächenspannung und Redispersionszeit für eine 0,1%ige (w/v) Fluorometholon-Suspension, wie man sie in Testbeispiel 1 findet. In der Figur zeigt —●— die Oberflächenspannung an, und —◆— zeigt die Redispersionszeit an.

Bester Modus zur Durchführung der Erfindung

[0026] Die folgenden Testbeispiele und Arbeitsbeispiele veranschaulichen die Erfindung ausführlicher. Sie schränken jedoch keineswegs den Umfang der Erfindung ein.

Testbeispiel 1: Oberflächenspannung-Redispergierbarkeits-Test

[Verfahren]

[0027] Zuerst wurden Lösungen hergestellt, die ein Suspendiermittel in Konzentrationen im Bereich von 0,000001 bis 0,5% (w/v) enthalten. Ein Testwirkstoff wurde zu den Lösungen gegeben, um wässrige Suspensionen herzustellen. Die Oberflächenspannung jeder so hergestellten wässrigen Suspension wurde mit dem Du-Noüy-Tensiometer K122 (Krüss) gemessen. Dann wurden die Suspensionen in farblose 5-ml-Polypropylenflaschen gefüllt und 4 Tage lang bei 25 °C stehen gelassen. Jede Flasche wurde auf dem variablen Mischungsrotor VMR-5 (60 U/min, hergestellt von Iuchi) rotieren gelassen (60 U/min), und die für die Redisper-sion erforderliche Zeit wurde gemessen. Außerdem wurde der Zustand der redispergierten Teilchen visuell untersucht.

[0028] Als Suspendiermittel wurde Hydroxypropylmethylcellulose [Metolose 60SH (TC-5E); hergestellt von Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.; im Folgenden als HPMC abgekürzt], Methylcellulose (Metolose SM-25; hergestellt von Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.; als MC abgekürzt) oder Polyvinylpyrrolidon (K30; hergestellt von BASF; als PVP abgekürzt) verwendet. Als Testwirkstoff wurde Fluorometholon 0,05% (w/v) oder 0,1% (w/v) oder Indomethacin 0,2% (w/v) oder 1,0% (w/v) verwendet.

[Ergebnisse]

(1) Beziehung der Konzentration von HPMC zur Oberflächenspannung und Redispersionszeit einer 0,1%igen (w/v) Fluorometholon-Suspension.

[0029] Die Beziehung zwischen der Oberflächenspannung und der Redispergierbarkeit einer 0,1%igen (w/v) Fluorometholon-Suspension ist in [Fig. 1](#) gezeigt.

[0030] Im Falle von HPMC begann die Oberflächenspannung bei 0,0001% (w/v) abzunehmen, und die Abnahme der Oberflächenspannung hörte bei 0,01% (w/v) fast auf. Andererseits betrug die für die Redisper-sion erforderliche Zeit innerhalb des Konzentrationsbereichs von 0,000005 bis 0,0001% (w/v) HPMC 2 Sekunden, aber die dispergierten Teilchen aggregierten und schwammen und ergaben somit keine gleichmäßige Suspension. Über den Bereich von 0,0001 bis 0,01% (w/v) HPMC betrug die Redispersionszeit weniger als 4 Sekunden, und ohne Aggregation der suspendierten Teilchen wurde eine gleichmäßige Suspension erhalten. Wenn die Konzentration von HPMC über 0,01% (w/v) lag, überschritt die Redispersionszeit 5 Sekunden, was anzeigte, dass die Redispergierbarkeit beeinträchtigt ist.

[0031] Als bevorzugtes Verhältnis von HPMC zu Fluorometholon erwies sich 0,001 bis 0,1 Gewichtsteile des ersteren zu 1 Gewichtsteil des letzteren.

(2) Beziehung der Konzentration von HPMC zur Oberflächenspannung einer 0,05%igen (w/v) Fluorometholon-Suspension

[0032] Mit HPMC begann die Oberflächenspannung bei 0,0001% (w/v) (Oberflächenspannung: 65,1 mN/m) abzunehmen, und die Abnahme der Oberflächenspannung hörte bei 0,002% (w/v) HPMC fast auf (Oberflächenspannung: 50,5 mN/m). Die für die Redisper-sion von Fluorometholon erforderliche Zeit betrug in diesem Konzentrationsbereich von HPMC etwa 6 Sekunden, und der Zustand der Dispersion war befriedigend.

[0033] Das bevorzugte Verhältnis von HPMC zu Fluorometholon betrug 0,002 bis 0,04 Gewichtsteile des ers-

teren zu 1 Gewichtsteil des letzteren.

- (3) Beziehung der Konzentration von MC zur Oberflächenspannung und Redispersionszeit einer 0,1%igen (w/v) Fluorometholon-Suspension.

[0034] Bei einer MC-Konzentration von 0,0001% (w/v) und darunter war die Oberflächenspannung fast konstant bei 72,5 mN/m. Die Oberflächenspannung begann bei 0,0001% (w/v) MC abzunehmen, und die Abnahme der Oberflächenspannung hörte bei 0,01% (w/v) fast auf, als ein Spannungswert von 54,5 mN/m aufgezeichnet wurde. Wenn die MC-Konzentration andererseits 0,0001% (w/v) oder weniger betrug, betrug die Redispersionszeit nur 2 Sekunden oder weniger, aber die dispergierten Teilchen aggregierten und schwammen und ergaben somit keine gleichmäßige Suspension. Innerhalb des Konzentrationsbereichs von 0,0001 bis 0,01% (w/v) MC betrug die notwendige Redispersionszeit 9 bis 10,7 Sekunden, wobei die Redisperion schnell und ohne Aggregation der dispergierten Teilchen stattfand. Wenn die MC-Konzentration über 0,01% (w/v) lag, wurde eine Redispersionszeit von beinahe 20 Sekunden gefunden, wobei die Redispergierbarkeit beeinträchtigt war.

[0035] Das bevorzugte Verhältnis von MC zu Fluorometholon betrug 0,001 bis 0,1 Gewichtsteile des ersteren zu 1 Gewichtsteil des letzteren.

- (4) Beziehung der Konzentration von HPMC zur Oberflächenspannung und Redispersionszeit einer 0,2%igen (w/v) Indomethacin-Suspension.

[0036] Wenn die Konzentration von HPMC kleiner als 0,0001% (w/v) war, war die Oberflächenspannung fast konstant bei 72 mN/m. Die Oberflächenspannung begann bei 0,0001% (w/v) HPMC abzunehmen, und die Abnahme der Oberflächenspannung hörte bei 0,01% (w/v) fast auf, wobei ein Spannungswert von 48 mN/m aufgezeichnet wurde. Wenn die HPMC-Konzentration andererseits unter 0,0001% (w/v) lag, betrug die Redispersionszeit nur 7 Sekunden oder weniger, aber die dispergierten Teilchen aggregierten und schwammen und ergaben somit keine gleichmäßige Suspension. Innerhalb des Konzentrationsbereichs von 0,0001 bis 0,01% (w/v) HPMC betrug die Redispersionszeit 6,3 bis 8,3 Sekunden, wobei der Wirkstoff schnell und ohne Aggregation redispergiert wurde. Wenn die HPMC-Konzentration über 0,01% (w/v) lag, zeigte sich, dass sich die Redispergierbarkeit verschlechterte, wobei die Redispersionszeit 12 Sekunden überstieg.

[0037] Das bevorzugte Verhältnis von HPMC zu Indomethacin betrug 0,0005 bis 0,05 Gewichtsteile des ersteren zu 1 Gewichtsteil des letzteren.

- (5) Beziehung der Konzentration von HPMC zur Oberflächenspannung und Redispersionszeit einer 1,0%igen (w/v) Indomethacin-Suspension.

[0038] Wenn die Konzentration von HPMC kleiner als 0,0005% (w/v) war, war die Oberflächenspannung fast konstant bei 72,73 mN/m. Die Oberflächenspannung begann bei 0,0005% (w/v) HPMC abzunehmen, und die Abnahme der Oberflächenspannung hörte bei 0,005% (w/v) fast auf, wobei bei dieser Konzentration ein Spannungswert von 49,7 mN/m aufgezeichnet wurde. Wenn die HPMC-Konzentration andererseits unter 0,0005% (w/v) lag, betrug die Redispersionszeit nicht länger als 7 Sekunden, aber die dispergierten Teilchen aggregierten und schwammen und ergaben somit keine gleichmäßige Suspension. Innerhalb des Konzentrationsbereichs von 0,0005 bis 0,005% (w/v) HPMC betrug die Redispersionszeit 7,3 bis 16 Sekunden, wobei die Wirkstoffteilchen schnell und ohne Aggregation redispergiert wurden. Wenn die HPMC-Konzentration 0,005% (w/v) überschritt, wurde die Redispersionszeit auf mehr als 20 Sekunden verlängert, wobei sich die Redispergierbarkeit verschlechterte.

[0039] Das bevorzugte Verhältnis von HPMC zu Indomethacin betrug 0,0005 bis 0,005 Gewichtsteile des ersteren zu 1 Gewichtsteil des letzteren.

- (6) Beziehung der Konzentration von PVP zur Oberflächenspannung einer 0,05%igen (w/v) Fluorometholon-Suspension

[0040] Die Oberflächenspannung begann bei 0,0002% (w/v) PVP abzunehmen (Oberflächenspannung: 72,3 mN/m), und die Abnahme der Oberflächenspannung hörte bei 0,001% (w/v) fast auf (Oberflächenspannung: 69,5 mN/m).

[0041] Das bevorzugte Verhältnis von PVP zu Fluorometholon betrug 0,004 bis 0,02 Gewichtsteile des erste-

ren zu 1 Gewichtsteil des letzteren.

(7) Beziehung der Konzentration von PVP zur Oberflächenspannung einer 0,1%igen (w/v) Fluorometholon-Suspension

[0042] Wenn die Konzentration von PVP kleiner als 0,0003% (w/v) war, war die Oberflächenspannung fast konstant bei 72,5 mN/m. Die Oberflächenspannung begann bei 0,0003% (w/v) abzunehmen, und die Abnahme der Oberflächenspannung hörte bei 0,002% (w/v) fast auf, wobei ein Spannungswert von 69,5 mN/m aufgezeichnet wurde. Die für die Redispersion von Fluorometholon in diesem Konzentrationsbereich notwendige Zeit betrug etwa 6 Sekunden, und der Zustand der Dispersion war befriedigend. Wenn die PVP-Konzentration 0,002% (w/v) überschritt, wurde die Redispersionszeit auf 18 Sekunden oder mehr verlängert, wobei sich zeigte, dass sich die Redispergierbarkeit verschlechterte.

[0043] Das bevorzugte Verhältnis von PVP zu Indomethacin betrug 0,003 bis 0,02 Gewichtsteile des ersteren zu 1 Gewichtsteil des letzteren.

[0044] Die obigen Ergebnisse weisen darauf hin, dass, obwohl die Oberflächenspannung der wässrigen Suspension von der Art des hinzugefügten wasserlöslichen Polymers und der Art und Konzentration des schwerlöslichen Wirkstoffs abhängt, Suspensionen von schwerlöslichen Wirkstoffen mit guter Redispergierbarkeit innerhalb des Konzentrationsbereichs des wasserlöslichen Polymers von dem Wert, bei dem die Oberflächenspannung abzunehmen beginnt, bis zu dem Wert, bei dem die Abnahme der Oberflächenspannung aufhört, unabhängig von der Art des wasserlöslichen Polymers hergestellt werden können.

Testbeispiel 2

Redispergierbarkeitstest unter beschleunigten Bedingungen

[Verfahren]

[0045] Ophthalmische Präparate wurden gemäß den unten angegebenen Beispielen 2 und 4 hergestellt, und jedes Präparat wurde in eine 5-ml-Polypropylenflasche gefüllt. Nachdem die Flasche 10 Minuten lang bei 200 × g zentrifugiert wurde, um die Sedimentation der suspendierten Teilchen zu erzwingen, wurde sie auf dem variablen Mischungsrotor VMR-5 (60 U/min, Iuchi) rotieren gelassen (60 U/min), und die Redispersionszeit wurde gemessen.

[Ergebnisse]

[0046] Die Redispersionszeiten der ophthalmischen Präparate von Beispiel 2 und 4 betrugen 4 Sekunden bzw. 7 Sekunden. Die flüchtige Beobachtung jeder redispergierten Suspension zeigte eine gleichmäßige Dispersion von feinen Teilchen.

[0047] Die obigen Ergebnisse weisen darauf hin, dass im Falle der wässrigen Suspension gemäß der Erfindung deren Redispergierbarkeit auch unter der schweren Bedingung einer erzwungenen Sedimentation der Teilchen durch Zentrifugation gut erhalten bleibt und weder durch den Puffer noch durch die konservierenden Bestandteile beeinflusst wird.

Beispiel 1: Ophthalmisches Präparat

Fluorometholon	0,1 g
Methylcellulose	0,0006 g
Natriumchlorid	0,85 g
Dinatriumhydrogenphosphat-Dodecahydrat	0,1 g
Benzalkoniumchlorid	0,005 g
0,1 N Salzsäure	q.s. auf pH 7,0
gereinigtes Wasser	q.s. auf 100 ml.

[0048] Methylcellulose wurde in etwa 80 ml gereinigtem Wasser gelöst, indem man eine Dispersion unter Erwärmen durchführte, woraufhin auf Raumtemperatur abgekühlt wurde. Natriumchlorid, Dinatriumhydrogenphosphat-Dodecahydrat und Benzalkoniumchlorid wurden hinzugefügt und aufgelöst. Der pH-Wert wurde durch Zugabe von Salzsäure auf 7 eingestellt. Fluorometholon wurde hinzugefügt, und eine gleichmäßige Sus-

pension wurde mit Hilfe eines Homogenisators erreicht. Gereinigtes Wasser wurde hinzugefügt, so dass ein Gesamtvolumen von 100 ml erreicht wurde. So wurde ein ophthalmisches Präparat in Form einer Fluorometholon-Suspension hergestellt.

Beispiel 2: Ophthalmisches Präparat

Fluorometholon	0,05 g
Methylcellulose	0,0003 g
Natriumchlorid	0,85 g
Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat	0,1 g
Benzalkoniumchlorid	0,005 g
0,1 N Salzsäure	q.s. auf pH 7,0
gereinigtes Wasser	q.s. auf 100 ml.

[0049] Ein ophthalmisches Präparat in Form einer Fluorometholon-Suspension wurde in derselben Weise wie in Beispiel 1 hergestellt.

Beispiel 3: Ophthalmisches Präparat

Fluorometholon	0,02 g
Methylcellulose	0,0001 g
Natriumchlorid	0,85 g
Dinatriumhydrogenphosphat-Dodecahydrat	0,1 g
Benzalkoniumchlorid	0,005 g
0,1 N Salzsäure	q.s. auf pH 7,0
gereinigtes Wasser	q.s. auf 100 ml.

[0050] Ein ophthalmisches Präparat in Form einer Fluorometholon-Suspension wurde in derselben Weise wie in Beispiel 1 hergestellt.

Beispiel 4: Ophthalmisches Präparat

Fluorometholon	0,05 g
Polyvinylpyrrolidon K30	0,0015 g
Natriumchlorid	0,9 g
Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat	0,1 g
Benzalkoniumchlorid	0,005 g
0,1 N Natriumhydroxid	q.s. auf pH 7,0
gereinigtes Wasser	q.s. auf 100 ml.

[0051] Polyvinylpyrrolidon, Natriumchlorid, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat und Benzalkoniumchlorid wurden zu etwa 80 ml gereinigtem Wasser gegeben und darin aufgelöst. Der pH-Wert wurde durch Zugabe von 0,1 N Natriumhydroxid auf 7 eingestellt. Fluorometholon wurde hinzugefügt, und eine gleichmäßige Suspension wurde mit Hilfe von Ultraschall erreicht. Durch Zugabe von gereinigtem Wasser wurde ein Gesamtvolumen von 100 ml erreicht. So wurde ein ophthalmisches Präparat in Form einer Fluorometholon-Suspension hergestellt.

Beispiel 5: Ophthalmisches Präparat

Sulfamonomethoxin	0,1 g
Hydroxypropylmethylcellulose	0,001 g
Natriumacetat	0,1 g
Benzalkoniumchlorid	0,005 g
Natriumchlorid	0,9 g
0,1 N Salzsäure	q.s. auf pH 5,0
gereinigtes Wasser	q.s. auf 100 ml.

[0052] Hydroxypropylmethylcellulose wurde in etwa 80 ml gereinigtem Wasser gelöst, indem man eine Dispersion unter Erwärmen durchführte, woraufhin auf Raumtemperatur abgekühlt wurde. Natriumchlorid, Natriumacetat, und Benzalkoniumchlorid wurden hinzugefügt und aufgelöst. Der pH-Wert wurde durch Zugabe von Salzsäure auf 5 eingestellt. Sulfamonomethoxin wurde hinzugefügt, und eine gleichmäßige Suspension wurde

mit Hilfe einer Mühle erreicht. Durch Zugabe von gereinigtem Wasser wurde ein Gesamtvolumen von 100 ml erreicht. So wurde ein ophthalmisches Präparat in Form einer Sulfamonomethoxin-Suspension hergestellt.

Beispiel 6: Nasentropfen

Hydrocortisonacetat	0,1 g
Hydroxypropylmethylcellulose	0,0008 g
Natriumdihydrogenphosphat	0,1 g
Methylparaben	0,026 g
Propylparaben	0,014 g
konzentriertes Glycerin	2,6 g
0,1 N Natriumhydroxid	q.s. auf pH 7,0
gereinigtes Wasser	q.s. auf 100 ml.

[0053] Methylparaben und Propylparaben wurden unter Erwärmen in etwa 80 ml gereinigtem Wasser gelöst. Hydroxypropylmethylcellulose wurde in der warmen Lösung dispergiert, um es darin aufzulösen, und anschließend wurde auf Raumtemperatur abgekühlt. Konzentriertes Glycerin und Natriumdihydrogenphosphat wurden hinzugefügt und aufgelöst. Der pH-Wert wurde durch Zugabe von Natriumhydroxid auf 7 eingestellt. Hydrocortisonacetat wurde hinzugefügt, und eine gleichmäßige Suspension wurde mit Hilfe eines Mixers erreicht. Durch Zugabe von gereinigtem Wasser wurde ein Gesamtvolumen von 100 ml erreicht. So wurde ein Präparat für die nasale Applikation in Form einer Hydrocortisonacetat-Suspension hergestellt.

Beispiel 7: Parenterales Präparat (Injektion)

Estradiolbenzoat	5,0 g
Hydroxypropylcellulose	0,03 g
Chlorbutanol	0,3 g
Natriumchlorid	0,9 g
gereinigtes Wasser	q.s. auf 100 ml.

[0054] Chlorbutanol wurde unter Erwärmen in etwa 80 ml gereinigtem Wasser gelöst. Hydroxypropylcellulose wurde in der Lösung aufgelöst, indem man unter Erwärmen eine Dispersion durchführte, und anschließend wurde auf Raumtemperatur abgekühlt. Natriumchlorid wurde hinzugefügt und aufgelöst, Estradiolbenzoat wurde hinzugefügt, und eine gleichmäßige Suspension wurde mit Hilfe eines Homogenisators erreicht. Durch Zugabe von gereinigtem Wasser wurde ein Gesamtvolumen von 100 ml erreicht. So wurde eine Estradiolbenzoat-Suspension für die parenterale Verabreichung hergestellt.

Beispiel 8: Präparat für die orale Verabreichung

Mefenamsäure	3,0 g
Methylcellulose	0,01 g
Sorbit	20 g
5% Ethylparabenlösung	1 ml
gereinigtes Wasser	q.s. auf 100 ml.

[0055] Methylcellulose wurde in etwa 50 ml gereinigtem Wasser gelöst, indem man eine Dispersion unter Erwärmen durchführte, woraufhin auf Raumtemperatur abgekühlt wurde. Sorbit und 5%ige Ethylparabenlösung wurden hinzugefügt und aufgelöst. Mefenamsäure wurde hinzugefügt, und eine gleichmäßige Suspension wurde mit Hilfe eines Homogenisators erreicht. Durch Zugabe von gereinigtem Wasser wurde ein Gesamtvolumen von 100 ml erreicht. So wurde eine Mefenamsäure-Suspension für die orale Verabreichung hergestellt.

Beispiel 9: Lotion

Indomethacin	7,5 g
Hydroxypropylcellulose	0,04 g
dl-Campher	0,5 g
gereinigtes Wasser	q.s. auf 100 ml.

[0056] Hydroxypropylcellulose wurde in etwa 50 ml gereinigtem Wasser gelöst, indem man eine Dispersion unter Erwärmen durchführte, woraufhin auf Raumtemperatur abgekühlt wurde. dl-Campher wurde hinzugefügt und aufgelöst. Indomethacin wurde hinzugefügt, und eine gleichmäßige Suspension wurde mit Hilfe von Ultra-

schall erreicht. Durch Zugabe von gereinigtem Wasser wurde ein Gesamtvolumen von 100 ml erreicht. So wurde eine Lotion in Form einer Indomethacin-Suspension hergestellt.

Gewerbliche Anwendbarkeit

[0057] Die wässrige Suspension der vorliegenden Erfindung hat eine gute Redispergierbarkeit und kann daher als ausgezeichnetes wässriges Suspensionspräparat verwendet werden, zum Beispiel als ophthalmisches Präparat, Nasentropfen, parenterales Präparat, orales Präparat, Lotion und dergleichen.

Patentansprüche

1. Verfahren zum Reduzieren der Redispersionszeit einer wässrigen Suspension, das das Mischen eines schwerlöslichen Wirkstoffs zusammen mit einem wasserlöslichen Polymer umfasst, wobei

- a) der schwerlösliche Wirkstoff ein steroidales entzündungshemmendes Mittel oder ein entzündungshemmendes Analgetikum ist;
- b) das wasserlösliche Polymer wenigstens ein Vertreter ist, der aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Hydroxypropylmethylcellulose, Methylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Polyvinylpyrrolidon und Polyvinylalkohol besteht;
- c) die Konzentration des wasserlöslichen Polymers im Bereich von 0,0001 bis weniger als 0,01% (w/v) liegt;
- d) das Verhältnis des wasserlöslichen Polymers zum schwerlöslichen Wirkstoff 0,0005 bis 0,1 Gewichtsteile des ersteren zu 1 Gewichtsteil des letzteren beträgt; und
- e) die redispergierte Suspension eine gleichmäßige Suspension ohne Aggregation von suspendierten Teilchen ist.

2. Verfahren gemäß Anspruch 1, wobei das steroidale entzündungshemmende Mittel wenigstens ein Vertreter ist, der aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Cortisonacetat, Hydrocortisonacetat, Betamethason, Prednisolon, Fluticasonpropionat, Dexamethason, Triamcinolon, Loteprednol, Fluorometholon, Difluprednat, Momethasonfuroat, Clobetasolpropionat, Diflorasondiacetat, Diflucortolonvalerat, Fluocinonid, Amcinonid, Halcinonid, Fluocinolonacetonid, Triamcinolonacetonid, Flumetasonpivalat und Clobetasonbutyrat besteht.

3. Verfahren gemäß Anspruch 1, wobei das entzündungshemmende Analgetikum wenigstens ein Vertreter ist, der aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Alclofenac, Aluminopropfen, Ibuprofen, Indomethacin, Epirizol, Oxaprozin, Ketoprofen, Diclofenac-Natrium, Diflunisal, Naproxen, Piroxicam, Fenbufen, Flufenamsäure, Flurbiprofen, Floctafenin, Pentazocin, Metiazinsäure, Mefenamsäure und Mofezolac besteht.

4. Verfahren gemäß Anspruch 1, wobei das wasserlösliche Polymer wenigstens ein Vertreter ist, der aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Hydroxypropylmethylcellulose, Methylcellulose und Polyvinylpyrrolidon besteht.

5. Verfahren gemäß Anspruch 1, wobei es sich bei dem steroidalen entzündungshemmenden Mittel um Fluorometholon handelt.

6. Verfahren gemäß Anspruch 1, wobei es sich bei dem entzündungshemmenden Analgetikum um Indomethacin handelt.

7. Verfahren gemäß Anspruch 1, wobei die wässrige Suspension ein topisches Augenpräparat ist.

Es folgt ein Blatt Zeichnungen

Fig. 1

