(19) **Bundesrepublik Deutschland**
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 696 27 835 T2** 2004.02.19

(12) # Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 0 812 187 B1**
(21) Deutsches Aktenzeichen: **696 27 835.9**
(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US96/01845**
(96) Europäisches Aktenzeichen: **96 904 612.7**
(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 96/025150**
(86) PCT-Anmeldetag: **09.02.1996**
(87) Veröffentlichungstag der PCT-Anmeldung: **22.08.1996**
(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **17.12.1997**
(97) Veröffentlichungstag der Patenterteilung beim EPA: **02.05.2003**
(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **19.02.2004**

(51) Int Cl.[7]: **A61K 9/16**

(30) Unionspriorität:
387651 **13.02.1995** **US**

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

(73) Patentinhaber:
Elan Pharma International Ltd., Shannon, IE

(72) Erfinder:
DESIENO, A., Mark, Gilbertsville, US; STETSKO, Gregg, San Diego, US

(74) Vertreter:
Dörries Frank-Molnia & Pohlman, 80538 München

(54) Bezeichnung: **FESTE PHARMAZEUTISCHE ZUSAMMENSETZUNG AUS NANOPARTIKELN**

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

Gebiet der Erfindung

[0001] Diese Erfindung bezieht sich auf nanopartikuläre Wirkstoffpartikel und pharmazeutische Zusammensetzungen, die solche Partikel enthalten. Die Erfindung bezieht sich außerdem auf die Verwendung der Zusammensetzungen als Medikamente.

Hintergrund der Erfindung

[0002] Bioverfügbarkeit ist der Grad, zu dem ein Wirkstoff für das Zielgewebe nach der Verabreichung verfügbar wird. Zahlreiche Faktoren können die Bioverfügbarkeit beeinflussen, einschließlich der Dosierungsform und vieler Eigenschaften, z. B., die Auflösungsgeschwindigkeit des Wirkstoffs. Geringe Bioverfügbarkeit ist ein wichtiges Problem bei der Entwicklung von pharmazeutischen Zusammensetzungen, insbesondere solcher, die einen aktiven Inhaltsstoff enthalten, der in Wasser schwerlöslich ist. In Wasser schwerlösliche Wirkstoffe, d. h., solche mit einer Löslichkeit von weniger als etwa 10 mg/ml, werden tendenziell aus dem Gastrointestinaltrakt eliminiert, bevor sie in den Kreislauf absorbiert werden. Weiterhin sind in Wasser schwerlösliche Wirkstoffe tendenziell unsicher für intravenöse Verabreichungstechniken, die primär in Verbindung mit vollständig löslichen Wirkstoffsubstanzen verwendet werden.

[0003] Es ist bekannt, das die Geschwindigkeit der Auflösung eines partikulären Wirkstoffes mit ansteigender Oberfläche, d. h., abnehmender Partikelgröße, zunehmen kann. Als Folge davon wurden Verfahren zur Herstellung fein zerteilter Wirkstoffe untersucht, und es wurden Anstrengungen unternommen, die Größe und Größenverteilung von Wirkstoffpartikeln in pharmazeutischen Zusammensetzungen zu steuern. Beispielsweise wurden Trockenmahlungsverfahren zur Reduktion der Partikelgröße und dadurch Beeinflussung der Wirkstoffabsorption eingesetzt. Jedoch wird bei gewöhnlicher Trockenmahlung, wie sie von Lachmann et al., The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, Kapitel 2, „Mahlung", Seite 45 (1986), diskutiert wird, die Grenze der Feinheit in der Region von 100 Mikron (100.000 nm) erreicht, wenn das Material an der Mahlkammer anbackt. Lachmann et al. bemerken, dass Nassmahlung zur weiteren Verminderung der Partikelgröße nützlich ist, dass jedoch Flockung die untere Partikelgrenzgröße auf näherungsweise 10 Mikron (10.000 nm) beschränkt. Es scheint jedoch tendenziell eine Voreingenommenheit in der Pharmazie gegen die Nassmahlung zu bestehen, da Bedenken wegen Kontamination bestehen. Herkömmliche Gebläsemahlverfahren haben zu Partikeln in einem Bereich der durchschnittlichen Partikelgröße von etwa 1 bis 50 μm (1.000 – 50.000 nm) geführt.

[0004] Das U. S. Patent Nr. 5,145,684 offenbart Partikel einer Wirkstoffsubstanz, die einen Oberflächenmodifikator an ihrer Oberfläche adsorbiert haben, und Verfahren zu ihrer Herstellung durch Nassmahlung. Diese Partikel wiesen gute pharmazeutische Anwendbarkeit auf. Die beschriebenen verwendbaren Oberflächenstabilisatoren schließen zahlreiche Polymere ein. Die offenbarten Oberflächenstabilisatoren umfassen Pluronic F68 und F108, bei denen es sich um Block-Copolymere von Ethylenoxid und Propylenoxid handelt, Tetronic 908, bei dem es sich um ein tetrafunktionales Block-Copolymer, erhältlich aus sequentieller Zugabe von Propylenoxid und Ethylenoxid zu Ethylendiamin, handelt; Natriumdodecylsulfat, Dialkylester von Natrium-Sulfobernsteinsäure wie Aerosol OT™, Natriumlaurylsulfat, und Triton™ X-200. Pluronic und Tetronic sind Handelsmarken der BASF. Dieses Patent nennt die Schwierigkeit der Herstellung nanopartikulärer wirkstoffhaltiger Zusammensetzungen, die gute Bioverfügbarkeit aufweisen und zugleich umempfindlich gegen Größenwachstum durch Agglomeration der Wirkstoffpartikel sind.

[0005] EP-A2-0 164 967 beschreibt eine pharmazeutische Zusammensetzung umfassend eine Vielzahl von Kügelchen umfassend feste Steroidpartikel, die mit einem wasserlöslichen Bindemittel an einen partikulären Kern gebunden sind.

[0006] EP-A1-0 514 967 bezieht sich auf Zucker- oder Stärkekügelchen, die mit einer Zusammensetzung, bestehend aus einem weniglöslichen Wirkstoff und einem Cellulosederivat, einem Polyethylenglycol oder einem Derivat hiervon und einem wachsartigen festen Copolymer, überzogen sind, und auf ein Verfahren zur Herstellung solcher Kügelchen.

[0007] Es ist wünschenswert, eine pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend einen nanopartikulären Wirkstoff, bereitzustellen, die ohne übermäßigen Verlust von Bioverfügbarkeit durch Agglomeration zu größeren Partikeln über eine gewisse Zeitspanne gelagert werden kann.

Zusammenfassung der Erfindung

[0008] Wir haben nanopartikuläre Wirkstoffpartikel entdeckt, die auf ein Trägerpartikel aufgetragen werden können, um zu pharmazeutischen Zusammensetzungen formuliert zu werden, die hohe Bioverfügbarkeit aufweisen.

[0009] Genauer gesagt, werden in Übereinstimmung mit dieser Erfindung pharmazeutische Zusammenset-

zungen bereitgestellt, die Nanopartikel eines schwerlöslichen Wirkstoffs in Assoziation mit einem sterischen Stabilisator und einem filmdispergierenden Mittel umfassen, wobei die Auflösung des Films zu einer wesentlichen Redispergierung der Wirkstoff-Nanopartikel führt.

[0010] Insbesondere wird in Übereinstimmung mit der Erfindung eine feste nanopartikuläre pharmazeutische Zusammensetzung bereitgestellt, umfassend:

a) eine feste Trägerzusammensetzung, und aufgetragen auf die feste Trägerzusammensetzung

b) eine nanopartikuläre Wirkstoffmatrix-Zusammensetzung, umfassend:

(1) einen nanopartikulären kristallinen Wirkstoff mit einer Löslichkeit in Wasser von weniger als 10 mg/ml;

(2) 0,1% bis 90%, bezogen auf das Gewicht des Wirkstoffs, eines hydrophilen oder amphophilen sterischen Stabilisators, der mit der Oberfläche des nanopartikulären Wirkstoffs assoziiert ist; und

(3) 0,05 % bis 50 %, bezogen auf das Gewicht des Wirkstoffs, eines wasserlöslichen filmdispergierenden Mittels, das mit der Oberfläche des Wirkstoffs verbunden ist;

wobei die Auflösung der festen Trägerzusammensetzung zu einer wesentlichen Redispergierung der nanopartikulären Wirkstoffpartikel führt.

[0011] Diese Erfindung stellt ebenfalls eine stabile pharmazeutische Zusammensetzung bereit, umfassend einen Trägerpartikel, der an seiner Oberfläche einen Film, umfassend Nanopartikel eines schwerlöslichen Wirkstoffs in Assoziation mit einem sterischen Stabilisator und einem filmdispergierenden Mittel aufweist, wobei die Auflösung des Films zu einer wesentlichen Redispergierung der Wirkstoff-Nanopartikel führt.

[0012] In einer besonders wertvollen und wichtigen Ausführungsform der Erfindung wird eine pharmazeutische Zusammensetzung bereitgestellt, umfassend einen Trägerpartikel, der an seiner Oberfläche einen Film, umfassend Nanopartikel eines schwerlöslichen Wirkstoffs in Assoziation mit einem sterischen Stabilisator und einem filmdispergierenden Mittel aufweist, wobei die Auflösung des Films zu einer wesentlichen Redispergierung der Wirkstoff-Nanopartikel führt, und einen Überzug, der über den genannten Film aufgetragen ist, umfassend Polyvinylpyrrolidon/Polyethylenglycol (PVP/PEG).

[0013] Die pharmazeutischen Zusammensetzungen dieser Erifndung sind als Medikamente mit einer Vielzahl von Wirkstoffen verwendbar.

[0014] Es ist eine besonders vorteilhafte Eigenschaft dieser Erfindung, dass die hier beschriebenen pharmazeutischen Zusammensetzungen hohe Bioverfügbarkeit aufweisen.

[0015] Eine andere vorteilhafte Eigenschaft dieser Erfindung ist, dass die Zusammensetzungen gegen Agglomeration der Wirkstoff-Nanopartikel zu größeren Partikeln stabil sind, da die Zusammensetzungen leicht redispergierbar sind.

[0016] Andere vorteilhafte Eigenschaften ergeben sich unmittelbar aus der folgenden Beschreibung der bevorzugten Ausführungsformen.

Beschreibung der bevorzugten Ausführungsformen

[0017] Diese Erfindung beruht teilweise auf der Entdeckung; dass durch Nassmahlung in Gegenwart von Schleifmitteln in Verbindung mit einem Oberflächenmodifikator Wirkstoffpartikel mit einer extrem kleinen effektiven durchschnittlichen Partikelgröße hergestellt werden können, und dass solche Partikel stabil sind und nicht durch Anziehungskräfte zwischen den Partikeln zusehends ausflocken oder agglomerieren, und in pharmazeutische Zusammensetzungen formuliert werden können, die eine unerwartet hohe Bioverfügbarkeit zeigen. Während die Erfindung hier primär im Zusammenhang mit ihrem bevorzugten Gebrauch, d.h., mit Bezug auf nanopartikuläre Wirkstoffsubstanzen zur Verwendung in pharmazeutischen Zusammensetzungen, beschrieben wird, wird ferner angenommen, dass die Erfindung auch in anderen Anwendungen, wie für die Herstellung partikulärer Dispersionen zur Verwendung in bildgebenden oder magnetischen Aufzeichnungselementen, verwendbar ist.

[0018] Die Partikel dieser Erfindung umfassen eine Wirkstoffsubstanz. Die Wirkstoffsubstanz existiert als diskrete, kristalline Phase. Die kristalline Phase unterscheidet sich von einer nichtkristallinen oder amorphen Phase, wie sie aus Ausfällungsverfahren, wie in EP 0 275 796 oben zitiert beschrieben, erhalten wird.

[0019] Die Erfindung kann mit einer großen Vielzahl von Wirkstoffsubstanzen ausgeführt werden. Die Wirkstoffsubstanz liegt bevorzugt in einer im wesentlichen reinen Form vor. Die Wirkstoffsubstanz muss in mindestens einem flüssigen Medium schwerlöslich und dispergierbar sein. Mit „schwerlöslich" ist gemeint, dass die Wirkstoffsubstanz eine Löslichkeit in Wasser von weniger als etwa 10 mg/ml, und bevorzugt von weniger als einem Teil in mehr als 1.000.000 Teilen Wasser, aufweist. Ein bevorzugtes flüssiges Dispersionsmedium ist Wasser. Die Erfindung kann jedoch mit anderen flüssigen Medien ausgeführt werden, in welchen eine Wirkstoffsubstanz schwerlöslich und dispergierbar ist, einschließlich z. B. wässrige Salzlösungen, Safloröl, und Lösungsmitteln wie Ethanol, t-Butanol, Hexan und Glykol. Der pH-Wert der wässrigen Dispersionsmedien kann durch im Stand der Technik bekannte Verfahren eingestellt werden.

[0020] Geeignete Wirkstoffsubstanzen können aus einer Vielzahl von bekannten Wirkstoffklassen ausge-

wählt werden, einschließlich z. B. Analgetika, entzündungshemmende Wirkstoffe, Anthelminthika, antiarrhythmische Wirkstoffe, Antibiotika (einschließlich Penicilline), Antikoagulantien, Antidepressiva, antidiabetische Wirkstoffe, Antiepileptika, Antihistaminika, blutdrucksenkende Wirkstoffe, antimuscarinische Wirkstoffe, antimycobakterielle Wirkstoffe, antineoplastische Wirkstoffe, Immunsuppressiva, antithyreoidale Wirkstoffe, antivirale Wirkstoffe, anxiolytische Sedativa (Hypnotika und Neuroleptika), Adstringentien, beta-Adenorezeptor-blockierende Wirkstoffe, Blutprodukte und Blutersatzmittel, kardial inotrope Wirkstoffe, Kontrastmittel, Corticosteroide, Hustensuppressoren (Expektorantien und Mucolytika), diagnostische Mittel, diagnostische bildgebende Mittel, Diuretika, Dopaminergika (anti-Parkinson-Wirkstoffe), Hämostatika, immunologische Wirkstoffe, lipidregulierende Wirkstoffe, Muskelrelaxantien, Parasympathomimetika, parathyreoidales Calcitonin und Biphosphonate, Prostaglandine, Radiopharmazeutika, Sexualhormone (einschließlich Steroide), anti-allergische Wirkstoffe, Stimulantien und Anorektika, Sympathomimetika, thyreoidale Wirkstoffe, Vasodilatanzien und Xanthine. Bevorzugte Wirkstoffsubstanzen schließen jene ein, die für orale und intravenöse Verabreichung vorgesehen sind. Eine Beschreibung dieser Wirkstoffklassen und eine Auflistung von Verbindungen für jede Klasse ist zu finden in Martindale, The Extra Pharmacopoeia, 29. Auflage, The Pharmaceutical Press, London, 1989, dessen gesamte Offenbarung hierin durch Verweis eingeschlossen wird. Die Wirkstoffsubstanzen sind kommerziell erhältlich und/oder können durch bekannte Verfahren dargestellt werden.

[0021] Bevorzugte und repräsentative illustrierende Spezies von Wirkstoffsubstanzen, die für die Praxis dieser Erfindung verwendbar sind, schließen Danazol, Naproxen und Cyclosporin ein.

[0022] Die Matrix dieser Erfindung umfasst einen sterischen Stabilisator. Der sterische Stabilisator ist eine hydrophile oder amphiphile Verbindung mit sterisch stabilisierenden Eigenschaften, wie etwa ein physikalisch oder chemisch verankertes Molekül mit Hauptkette und Seitenketten, welche eine physikalische Barriere für die Wechselwirkung der kleinen Partikel einbringen. Beispiele für sterische Stabilisatoren können bei Lieberman, Rieger, Banker, Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, Band 1, gefunden werden.

[0023] Bevorzugte sterische Stabilisatoren sind Gelatine, Casein, Lecithin, Akaziengummi, Cholesterol, Traganth, Sorbitanester, Polyoxyethylenalkylester, Polyoxyethylen-Ricinusöl-Derivate, Polyoxyethylen, Sorbitanfettsäureester, Polyethylenglycole, Polyoxyethylenstearate, Carboxymethylcellulose-Calcium, Carboxymethylcellulose-Natrium, Methylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Phthalat, nichtkristalline Cellulose, Polyvinylalkohol und Polyvinylpyrrolidon.

[0024] d-Alpha-Tocopheryl-Polyethylenglycol-1000-succinat wird vom Hersteller (Eastman Chemical Products, Inc., eine Tochter der Eastman Kodak Company, Kingsport, Tennessee 37622) in einer Produktbroschüre vom 4. Februar 1983 als „dargestellt aus kristallinem d-Alpha-Tocopherylsäuresuccinat NF durch Veresterung der Säurefunktion mit Polyethylenglycol 1000" und auch als „Vitamin E-TPGS" bezeichnet, als „blassgelber, wachsartiger Feststoff mit einer relativen Dichte von näherungsweise 1,06 bei 45°C und einem Schmelzpunkt von näherungsweise 40°C, und nach Meinung des Herstellers als „als sicher anerkannt („GRAS") bei der Verwendung als Nahrungsergänzungsmittel von Vitamin E" beschrieben.

[0025] Der bevorzugte Gehalt von jedem der Bestandteile Cellulosederivate, Polyethylenglykol oder seiner Derivate und wachsartigem Feststoff in der ersten Zusammensetzung gemäß der Erfindung beträgt etwa 5 Gewichts-% bis etwa 30 Gewichts-% der Überzugszusammensetzung.

[0026] Der bevorzugte Gehalt von jedem der Bestandteile Hydroxypropylmethylcellulose, Polyethylenglykol und Polyoxyethylen-Polyoxypropylen-Polyoxyethylen-Block-Copolymer in der bevorzugten ersten Zusammensetzung gemäß der Erfindung beträgt etwa 5 Gewichts-% bis etwa 15 Gewichts-% der Überzugszusammensetzung.

[0027] Der meistbevorzugte sterische Stabilisator ist Polyvinylpyrrolidon.

[0028] Die Film-Matrix umfasst weiterhin ein filmdispergierendes Mittel. Das filmdispergierende Mittel ist eine wasserlösliche Verbindung, die mit der Oberfläche des Nanopartikels assoziiert ist. Filmdispergierende Mittel sind die Materialien, die der Bindungsfähigkeit des Films durch Erhöhung der Filmlöslichkeit oder durch Quellen und Reißen der Filme entgegenwirken, wenn sie einer wässrigen Umgebung ausgesetzt werden.

[0029] Bevorzugte filmdispergierende Mittel sind Mannitol, Natriumlaurylsulfat, Mono- und Disaccharide. Natriumlaurylsulfat ist besonders bevorzugt. Natriumlaurylsulfat wird auch als „Natriumsalz des Schwefelsäuremonododecylesters; Natriumstärkeglycolat; Croscarmellose-Natrium" und „Natriummonododecylsulfat" bezeichnet und wird als beschrieben als „... eine Mischung von Natriumalkylsulfaten, hauptsächlich bestehend aus Natriumlaurylsulfat [$CH_3(CH_2)_{10}OSO_3Na$]. Der kombinierte Gehalt an Natriumchlorid und Natriumsulfat ist nicht höher als 8,0 Prozent."

[0030] Im Auflösungsschritt des Verfahrens gemäß der Erfindung kann die Aufwärm-Temperatur in einem Bereich von Raumtemperatur bis etwa 100 °C liegen und hat bevorzugt einen Wert im Bereich von 50°C bis 60°C. Etwa 80% des gesamten benötigten Wassers wird für die Auflösungs- und Suspensionsschritte gebraucht, und der Rest wird zum Abspülen der letzten Reste von Lösung und Suspension von den Geräten benötigt. Bevorzugterweise werden zuerst das Polyethylenglykol oder sein Derivat und der wachsartige Feststoff aufgelöst, und das Cellulosederivat wird danach zugefügt und aufgelöst. Der schwerlösliche Wirkstoff wird unter Rühren zu der erhaltenen Lösung hinzugegeben, um eine Suspension zu bilden. Die Auflösungs- und Suspensions-

schritte werden mit konventionellen Mischgeräten durchgeführt. Vorteilhafterweise wird die Suspension vor dem Überzugsschritt durch eine Kolloidmühle geführt, und das Rühren wird während des Überzugsschritts aufrechterhalten. Die Überzugsund Trocknungsschritte werden bevorzugt in einem Wirbelbettreaktor durchgeführt, wobei die Temperatur der eingelassenen Luft sich im Bereich von 50°C bis 70°C bewegt, und die Zucker- oder Zucker/Stärke-Kügelchen vorgeheizt werden. Nach der Trocknung werden die beschichteten Kügelchen gesiebt, um beschichtete Kügelchen der gewünschten Größe, bevorzugt 16–60 mesh, zu erhalten.

[0031] Bevorzugte Film-Matrizen umfassen Nanopartikel eines schwerlöslichen Wirkstoffs, wobei an der Oberfläche der Nanopartikel etwa 0,1 % bis etwa 60 % eines sterischen Stabilisators und etwa 0,05 % bis etwa 50 % eines filmdispergierenden Mittels, bezogen auf das Gewicht des schwerlöslichen Wirkstoffs, assoziiert sind.

[0032] In einer besonders bevorzugten Ausführungsform dieser Erfindung ist die Film-Matrix mit Polyvinylpyrrolidon (PVP)/Polyethylenglycol (PEG) überzogen. Dieser Überzug erzeugt eine erhöhte Stabilität der pharmazeutischen Zusammensetzung.

[0033] Der Überzug wird durch Gießen von PVP, wie etwa Povidon, mit verschiedenen Typen und Einheiten von PEG, wie etwa PEG 600, PEG 1000 und PEG 1450 und Mischungen davon, hergestellt. Polyethylenglykol wird beschrieben als „ein Additionspolymer von Ethylenoxid und Wasser, dargestellt durch die Formel $H(OCH_2CH_2)_nOH$, worin n die durchschnittliche Anzahl von Oxyethylengruppen angibt." Die Varianten werden durch den „Nominalwert" des „durchschnittlichen Molekulargewichts" bestimmt, der wie folgt erklärt wird: Das durchschnittliche Molekulargewicht beträgt nicht weniger als 95,0 Prozent und nicht mehr als 105,0 Prozent des bezeichneten Nominalwertes, wenn der bezeichnete Nominalwert unterhalb von 1000 liegt; es beträgt nicht weniger als 90,0 Prozent und nicht mehr als 110,0 Prozent des bezeichneten Nominalwertes, wenn der bezeichnete Nominalwert zwischen 1000 und 7000 liegt; es beträgt nicht weniger als 87,5, Prozent und nicht mehr als 112,5 Prozent des bezeichneten Nominalwertes, wenn der bezeichnete Nominalwert über 7000 liegt.

[0034] Polyethylenglykole mit nominalen durchschnittlichen Molekulargewichten im Bereich von 300 bis 8000 sind beschrieben. Polyethylenglykol 3350 ist das bevorzugte Polyethylenglykol der vorliegenden Erfindung.

[0035] Providone, USP ist der USAN Name für 2-Pyrrolodinon, 1-Ethenyl-Homopolymer von 1-Vinyl-2-pyrrolidinon-Polymer. Es wird unter den Handelsnamen KOLIDON (BASF), PLASDONE (International Specialty Products) und VINISIL (Abbott) verkauft.

[0036] Das Gewichtsverhältnis von PEG/PVP beträgt generell 1 bis etwa 5. Die pharmazeutische Film-Matrix wird durch Auflösen von PEG und PVP in einem geeigneten Lösungsmittel erzeugt.

[0037] Geeignete Träger umfassen Zuckerkugeln, Maltodextrin, mikrokristalline Cellulose, mikrokristalline Cellulose/Carboxymethylcellulose-Natrium, körnige Dextrose, Dicalciumphosphat, Tricalciumphosphat, Monosaccharide und Disacchariden. Die bevorzugten Träger sind Zuckerkugeln. Zuckerkugeln werden beschrieben als enthaltend „nicht weniger als 62,5 Prozent und nicht mehr als 91,5 Prozent an Saccharose ($C_{12}H_{22}O_{11}$) bezogen auf das Trockengewicht, der Rest hauptsächlich aus Stärke bestehend"; und als bestehend aus „näherungsweise sphärischen Partikeln einer bezeichneten nominalen Größenverteilung" und entsprechen den Zucker- oder Zucker/Stärke-Kügelchen der Erfindung. Diese können auch Granalien, Partikel, Pellets oder „Nonpareils" sein oder als solche bezeichnet werden und haben vor dem Beschichten Durchmesser oder größte Längen von etwa 2 Millimetern oder etwa 10 mesh bis etwa 0,2 Millimeter oder etwa 80 mesh; bevorzugt von etwa 20 mesh bis etwa 70 mesh. Nach der Beschichtung beträgt der bevorzugte Durchmesser oder die bevorzugte größte Länge etwa 16 mesh bis etwa 60 mesh.

[0038] Der Überzug kann über den Film durch Versprühen der Lösung auf das Substrat unter Verwendung einer ventilierten Pfanne oder einer Wirbelbettbeschichtungseinheit mit einer Lufteinlasstemperatur zwischen 40–80°C aufgebracht werden.

[0039] Die Dispersion von oberflächenmodifizierten Nanopartikeln kann durch Sprühen auf die Zuckerkugeln oder auf einen pharmazeutischen Träger in einem Wirbelbett aufgeschichtet werden. Der Sprühüberzug wird nach bekannten Verfahren durchgeführt. Zuckerkugeln werden beschrieben als enthaltend „nicht weniger als 62,5 Prozent und nicht mehr als 91,5 Prozent an Saccharose ($C_{12}H_{22}O_{11}$), bezogen auf das Trockengewicht, der Rest hauptsächlich aus Stärke. bestehend", und als bestehend aus „näherungsweise sphärischen Partikeln eines bezeichneten nominalen Größenbereichs" und entsprechen den Zucker- oder Zucker/Stärke-Kügelchen der Erfindung. Diese können auch Granalien, Partikel, Pellets oder „Nonpareils" sein oder als solche bezeichnet werden und haben vor dem Beschichten Durchmesser oder größte Längen von etwa 2 Millimetern oder etwa 10 mesh bis etwa 0,2 Millimeter oder etwa 80 mesh; bevorzugt von etwa 20 mesh bis etwa 70 mesh. Nach der Beschichtung beträgt der bevorzugte Durchmesser oder die bevorzugte größte Länge etwa 16 mesh bis etwa 60 mesh.

[0040] Die Zusammensetzung kann in eine Kapselhülle eingeschlossen werden. Die Kapselhülle dieser Stoff-Zusammensetzung kann jede pharmazeutisch verträgliche Kapselhülle sein, ist jedoch bevorzugt eine Gelatine-Kapselhülle und kann eine Weichgelatine- oder Hartgelatine-Kapselhülle sein, ist jedoch bevorzugt eine Hartgelatine-Kapselhülle und weist eine geeignete Größe auf, um zwischen etwa 0,5 Milligramm und etwa 700 Milligramm der Stoff-Zusammensetzung zu enthalten. Es können die üblichen Maschinen und Verfahren

zum Füllen von Kapselhüllen verwendet werden.

[0041] Die Partikel dieser Erfindung können in einem Verfahren hergestellt werden, welches die Schritte der Dispergierung einer Wirkstoffsubstanz in einem flüssigen Dispersionsmedium und Anwendung mechanischer Mittel in Gegenwart von Schleifmitteln zu Reduktion der Partikelgröße der Wirkstoffsubstanz auf eine effektive durchschnittliche Partikelgröße von weniger als etwa 400 nm umfasst. Die Partikel können in Gegenwart eines Oberflächenmodifikators in der Größe reduziert werden. Alternativ können die Partikel nach der Mahlung mit einem Oberflächenmodifikator in Kontakt gebracht werden.

[0042] Ein generelles Verfahren zur Herstellung der Partikel dieser Erfindung ist unten dargelegt. Die ausgewählte Wirkstoffsubstanz wird in einer konventionellen Rohform kommerziell erworben und/oder auf im Stand der Technik bekannte Weise dargestellt. Es ist bevorzugt, aber nicht zwingend notwendig, dass die Partikelgröße der ausgewählten rohen Wirkstoffsubstanz weniger als etwa 100 μm, bestimmt durch Siebanalyse, beträgt. Wenn die rohe Partikelgröße der Wirkstoffsubstanz größer als etwa 100 μm ist, dann werden unter Verwendung einer konventionellen Mahlungsmethode wie Gebläsemahlung oder Fragmentierungsmahlung die Partikel der Wirkstoffsubstanz in der Größe auf weniger als 100 μm reduziert.

[0043] Die ausgewählte rohe Wirkstoffsubstanz kann dann zu einem flüssigen Medium, in dem sie im wesentlichen unlöslich ist, unter Bildung einer Vormischung zugegeben werden. Die Konzentration der Wirkstoffsubstanz in dem flüssigen Medium kann von etwa 0,1–60% variieren und beträgt bevorzugt von 5 bis 30% (w/w). Es ist bevorzugt, aber nicht zwingend notwendig, dass der Oberflächenmodifikator in der Vormischung anwesend ist. Die Konzentration des Oberflächenmodifikators kann von etwa 0,1 Gewichts-% bis etwa 90 Gewichts-% variieren und beträgt bevorzugt 1–75 Gewichts-%, mehr bevorzugt 20–60 Gewichts-%, bezogen auf das kombinierte Gesamtgewicht von Wirkstoffsubstanz und Oberflächenmodifikator. Die scheinbare Viskosität der Vormischungssuspension beträgt bevorzugt weniger als etwa 1000 Centipoise.

[0044] Die Vormischung kann direkt verwendet werden, indem mechanische Mittel auf sie einwirken, um die durchschnittliche Partikelgröße in der Dispersion auf weniger als 400 nm zu reduzieren. Es ist bevorzugt, dass die Vormischung direkt verwendet wird, wenn zur Mahlung eine Kugelmühle eingesetzt wird. Alternativ kann die Wirkstoffsubstanz und gegebenenfalls der Oberflächenmodifikator in dem flüssigen Medium durch Anwendung geeigneter Agitation, z. B. durch eine Rollmühle oder einen Mixer vom Cowles-Typ, dispergiert werden, bis eine homogene Dispersion beobachtet wird, in der mit dem bloßen Auge keine großen Agglomerate sichtbar sind. Es ist bevorzugt, dass die Vormischung einem solchen Vormahlungs-Dispergierungsschritt unterworfen wird, wenn eine Schleifmittelmühle mit Rezirkulation für die Mahlung eingesetzt wird.

[0045] Die mechanischen Mittel, die zur Verringerung der Partikelgröße der Wirkstoffsubstanz eingesetzt werden, haben üblicherweise die Form einer Dispersionsmühle. Geeignete Dispersionsmühlen schließen eine Kugelmühle, eine Reibmühle, eine Vibrationsmühle, und Schleifmittelmühlen, wie eine Sandmühle und eine Perlmühle, ein. Eine Schleifmittelmühle ist wegen der relativ kürzeren Mahlungszeiten, die zur Erzielung des gewünschten Resultats, d. h., der gewünschten Verringerung der Partikelgröße, benötigt werden, bevorzugt. Für das Schleifmittelmahlen beträgt die scheinbare Viskosität der Vormischung von etwa 100 bis etwa 1000 Centipoise. Für die Kugelmahlung beträgt die scheinbare Viskosität der Vormischung bevorzugt von etwa 1 bis etwa 100 Centipoise. Derartige Bereiche bieten tendenziell eine optimale Balance zwischen effizienter Partikelfragmentierung und Schleifmittelerosion.

[0046] Die Schleifmittel für den Partikelgrößenverringerungsschritt können aus harten Medien, bevorzugt in sphärischer oder partikulärer Form, mit einer durchschnittlichen Größe von weniger als 3 mm, und bevorzugt von weniger als 1 mm, ausgewählt werden. Derartige Medien können erwünschterweise die erfindungsgemäßen Partikel mit kürzeren Bearbeitungszeiten bereitstellen und bewirken geringere Abnutzung des Mahlungsgeräts. Die Auswahl des Materials für die Schleifmittel wird nicht als. kritisch angesehen. Es wurde gefunden, dass Zirkoniumoxid, wie 95%iges ZrO stabilisiert mit Magnesiumoxid, Zirkoniumsilikat, und Glas-Schleifmittel zu Partikeln mit Gehalten an Verunreinigungen führen, die als vertretbar für die Herstellung pharmazeutischer Zusammensetzungen angesehen werden. Jedoch werden auch andere Medien, wie rostfreier Stahl, Titanoxid; Aluminiumoxid, und 99 %iges ZrO stabilisiert mit Yttrium, als geeignet angesehen. Bevorzugte Medien haben eine Dichte größer als etwa 3 g/cm^3.

[0047] Die Mahlungszeit kann weithin variieren und hängt in erster Linie von den speziellen mechanischen Mitteln und gewählten Bearbeitungsbedingungen ab. Für Kugelmühlen können Bearbeitungszeiten von bis zu fünf Tagen und länger benötigt werden. Andererseits ergaben Bearbeitungszeiten von weniger als einem Tag (Verweilzeiten von einer Minute bis zu mehreren Stunden) bei Verwendung einer hochscherenden Schleifmittelmühle die gewünschten Resultate.

[0048] Die Partikel müssen bei einer Temperatur größenreduziert werden, welche die Wirkstoffsubstanz nicht wesentlich abbaut. Gewöhnlich sind Bearbeitungstemperaturen von weniger als etwa 30–40°C bevorzugt. Falls gewünscht, können die Bearbeitungsgeräte mit konventionellen Kühlern gekühlt werden. Das Verfahren wird geeigneterweise bei Raumtemperatur und unter Bearbeitungsdrücken, die für den Mahlungsprozess sicher und effektiv sind, durchgeführt. Beispielsweise ist Umgebungsdruck als Bearbeitungsdruck typisch für Kugelmühlen, Reibmühlen und Vibrationsmühlen. Bearbeitungsdrücke bis zu etwa 20 psi (1,4 kg/cm^2) sind ty-

pisch für das Schleifmittelmahlen.

[0049] Falls der Oberflächenmodifikator nicht in der Vormischung vorhanden ist, muss er der Dispersion nach dem Mahlungsvorgang in einer Menge, wie oben für die Vormischung beschrieben, zugesetzt werden. Danach kann die Dispersion, z. B. durch kräftiges Schütteln, durchmischt werden. Gegebenenfalls kann die Dispersion einem Beschallungsschritt, z. B. unter Verwendung einer Ultraschallquelle, unterworfen werden. Beispielsweise kann die Dispersion einer Ultraschallenergie mit einer Frequenz von 20–80 kHz für eine Zeit von etwa 1 bis 120 Sekunden ausgesetzt werden.

[0050] Der relative Gehalt von Wirkstoffsubstanz und Oberflächenmodifikator kann weit variieren, und der optimale Gehalt an Oberflächenmodifikator kann beispielsweise von der speziell ausgewählten Wirkstoffsubstanz und dem speziell ausgewählten Oberflächenmodifikator, der kritischen Mizellenkonzentration des Oberflächenmodifikators, wenn er Mizellen bildet, etc. abhängig sein. Der Oberflächenmodifikator ist bevorzugt in einer Menge von etwa 0,1–10 mg pro Quadratmeter Oberfläche der Wirkstoffsubstanz anwesend. Der Oberflächenmodifikator kann in einer Menge von 0,1–90 Gewichts-%, bevorzugt 20–60 Gewichts-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der trockenen Partikel, anwesend sein.

[0051] Wie durch die folgenden Beispiele gezeigt wird, ergibt nicht jede Kombination von Oberflächenmodifikator und Wirkstoffsubstanz die erwünschten Resultate. Als Folge davon haben die Anmelder ein einfaches Screening-Verfahren entwickelt, mit dem kompatible Oberflächenstabilisatoren und Wirkstoffsubstanzen ausgewählt werden können, welche stabile Dispersionen der erwünschten Partikel ergeben. Zunächst werden Rohpartikel einer ausgewählten interessierenden Wirkstoffsubstanz in einer Flüssigkeit, in welcher der Wirkstoff im wesentlichen unlöslich ist, z. B. Wasser in 5 Gewichts-%, dispergiert und 60 Minuten in einer DYNO-MILL Mühle unter Standard-Mahlungsbedingungen, die im folgenden Beispiel I näher erläutert werden, gemahlen. Das gemahlene Material wird dann in aliquote Teile aufgeteilt, und Oberflächenmodifikatoren werden in Konzentrationen von 2, 10 und 50 Gewichts-%, basierend auf dem kombinierten Gesamtgewicht der Wirkstoffsubstanz und des Oberflächenmodifikators, zugesetzt. Die Dispersionen werden dann beschallt (1 Minute, 20 kHz), um Agglomerate zu dispergieren, und einer Partikelgrößenanalyse unter einem optischen Mikroskop (1000-fache Vergrößerung) unterworfen. Wenn eine stabile Dispersion beobachtet wird, kann das Verfahren zur Herstellung der Kombination aus partikuläre Wirkstoffsubstanz und Oberflächenmodifikator gemäß den oben gegebenen Lehren optimiert werden. Mit „stabil" ist gemeint, dass die Dispersion für mindestens 15 Minuten, und bevorzugt für mindestens zwei Tage oder länger, nach der Herstellung keine für das bloße Auge sichtbare Ausflockung oder Partikelagglomeration zeigt.

[0052] Die resultierende erfindungsgemäße Dispersion ist stabil und besteht aus dem flüssigen Dispersionsmedium und den oben beschriebenen Partikeln. Die Dispersion aus oberflächenmodifizierten Wirkstoff-Nanopartikeln kann nach bekannten Verfahren in einem Wirbelbett-Spritzdüsenreaktor auf Zuckerkugeln oder einen pharmazeutischen Träger aufgesprüht werden.

[0053] Erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung schließen die oben beschriebenen Partikel und einen pharmazeutisch verträglichen Träger dafür ein. Geeignete pharmazeutisch . verträgliche Träger sind dem Fachmann bekannt. Sie schließen ungiftige, physiologisch verträgliche Träger, Hilfsstoffe oder Vehikel für die parenterale Injektion, für die orale Verabreichung in flüssiger oder fester Form, für die rektale Verabreichung, und dergleichen, ein. Ein Verfahren zur Behandlung eines Säugetiers gemäß dieser Erfindung umfasst den Schritt der Verabreichung einer effektiven Menge der oben beschriebenen pharmazeutischen Zusammensetzung an ein Säugetier, das einer derartigen Behandlung bedarf. Der für die Behandlung gewählte Dosierungsgrad der Wirkstoffsubstanz ist ausreichend, um eine erwünschte therapeutische Reaktion auf eine spezielle Zusammensetzung und ein spezielles Verabreichungsverfahren zu erreichen. Der gewählte Dosierungsgrad hängt daher von der speziellen Wirkstoffsubstanz, dem gewünschten therapeutischen Effekt, dem Weg der Verabreichung, der gewünschten Behandlungsdauer und anderen Faktoren ab. Wie bereits bemerkt ist es eine besonders vorteilhafte Eigenschaft, dass die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen eine unerwartet hohe Bioverfügbarkeit aufweisen, wie in den folgenden Beispielen gezeigt wird. Es wird weiterhin erwogen, dass die erfindungsgemäßen Wirkstoffpartikel ein schnelleres Einsetzen der Wirkstoffwirkung und eine verringerte gastrointestinale Reizung bewirken.

[0054] Es wird erwogen, dass die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen für orale und parenterale, einschließlich intravenöse, Verabreichung besonders geeignet sind. Es wird erwartet, dass schwer wasserlösliche Wirkstoffsubstanzen, welche vor dieser Erfindung nicht intravenös verabreicht werden konnten, in Übereinstimmung mit dieser Erfindung sicher intravenös verabreicht werden können. Weiterhin können in Übereinstimmung mit dieser Erfindung solche Wirkstoffsubstanzen effektiv verabreicht werden, die wegen ihrer geringen Bioverfügbarkeit nicht oral verabreicht werden konnten.

[0055] Die folgende Zusammensetzung gemäß dem ersten Aspekt der Erfindung wurde unter Verwendung des erfindungsgemäßen Verfahrens hergestellt.

Beispiel 1

Bestandteil	Menge (kg)
(5α,17α)-1'-(Methylsulfonyl)-1'H-pregn-20-ino[3,2-c]pyrazol-17-ol	0,720
Poloxamer 188, NF	0,0900
Polyethylenglykol 3350, NF	0,144
Hydroxypropylmethylcellulose, USP	0,100
Zuckerkugeln (30, 35 mesh), NF	0,450
Gereinigtes Wasser, USP (während des Prozesses entfernt)	2,46
Gesamtgehalt an trockenen Bestandteilen	1,500

[0056] Eine Menge dieser Zusammensetzung, welche ausreicht, um 200 mg des Steroidwirkstoffs bereitzustellen, wenn sie in eine Hartgelatinekapsel gefüllt wird, hat die folgende Zusammensetzung:

Bestandteil	mg / Kapsel
(5α,17α)-1'-(Methylsulfonyl)-1'H-pregn-20-ino[3,2-c]pyrazol-17-ol	200
Poloxamer 188, NF	25,0
Polyethylenglykol 3350, NF	40,0
Hydroxypropylmethylcellulose, USP	27,8
Zuckerkugeln (30, 35 mesh), NF	125
Gesamtgewicht der Kapselfüllung	418

[0057] Die Menge an Wirkstoff pro Kapsel kann durch Variation der Kapselfüllmenge, der Menge an Wirkstoff in der Überzugszusammensetzung oder der Menge an Überzugszusammensetzung, die auf die Zucker- oder Zucker/Stärke-Kügelchen aufgetragen wird, variiert werden.
[0058] Es wurde gezeigt, dass die Zusammensetzung gemäß Beispiel 1 eine verbesserte Bioverfügbarkeit im Vergleich mit einer üblichen Tablettenzusammensetzung desselben Wirkstoffs im Hund hat. Die folgende übliche Tablettenzusammensetzung wurde unter Verwendung eines üblichen Tablettenherstellungsverfahrens hergestellt.

Vergleichsbeispiel:

Bestandteil	mg / Tablette
(5α,17α)-1'-(Methylsulfonyl)-1'H-pregn-20-ino[3,2-c]pyrazol-17-ol	50,0
Mikrokristalline Cellulose, NF (Avicel pH 101)	60,0
Poloxamer 188, NF	6,0
Lactose, NF (sprühgetrocknet)	161,5
Croscarmellose-Natrium, FN (Ac-Di-Sol)	15,0
Magnesiumstearat, NF	1,5
Providone, USP (PVP, K29-32)	6,0
Gesamt	300,0

Beispiel 2: Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung

[0059] Zwei Danazol-Dispersionen wurden durch Auflösen von PVP in Wasser, Dispergieren der Danazol-Substanz, und Mahlung unter Verwendung einer rührenden Perlmühle hergestellt. Die Dispersion wurde bis zu einer endgültigen Durchschnitts-Partikelgröße zwischen 150–250 nm gemahlen.
[0060] Die pharmazeutischen Zusammensetzungen wurden durch Sprühbeschichtung auf 5 verschiedene feste Träger (Zuckerkügelchen, körniger Zucker, Maltodextrin, Avicel pH 200 und Avicel CL 611) mit folgenden verschiedenen Gehalten von filmdispergierendem Mittelzusatz und Danazol hergestellt. (Avicel ist eine Marke von FMC.)

Tabelle 1:

Lfd. Nr.	Zusätze	Verhältnis Zusatz/Danazol (mg/g)	Gramm Danazol/m^2 Substrat	Substrat
1	Blg-1186-074	niedrig	niedrig	Zuckerkügelchen
2	Blg-1186-063	hoch	hoch	Maltodextrin
3	Blg-1186-075	niedrig	niedrig	Körniger Zucker
4	Blg-1186-060	hoch	hoch	Körniger Zucker
5	Blg-1186-069	niedrig	hoch	Zuckerkügelchen
6	Blg-1186-072	niedrig	hoch	Avicel PH200
7	Blg-1186-076	niedrig	niedrig	Avicel PH200
8	Blg-1186-073	niedrig	hoch	Avicel CL611
9	Blg-1186-061	hoch	hoch	Avicel PH200
10	Blg-1186-071	niedrig	hoch	Maltodextrin
11	Blg-1186-065	hoch	niedrig	Körniger Zucker
12	Blg-1186-077	niedrig	niedrig	Avicel CL611
13	Blg-1186-066	hoch	niedrig	Avicel PH200
14	Blg-1186-068	hoch	niedrig	Maltodextrin
15	Blg-1186-078	niedrig	niedrig	Maltodextrin
16	Blg-1186-059	hoch	hoch	Zuckerkügelchen
17	Blg-1186-067	hoch	niedrig	Avicel CL611
18	Blg-1186-070	niedrig	hoch	Körniger Zucker
19	Blg-1186-062	hoch	hoch	Avicel CL611
20	Blg-1186-064	hoch	niedrig	Zuckerkügelchen

[0061] Die Kügelchen wurden auf die Auflösungsgeschwindigkeit in Wasser unter Verwendung eines Distek 6-Auflösungsbad-Behälters bei 37°C unter Rühren mit Rührschaufeln bei 300 Umdrehungen pro Minute getestet. Testmedium war ein Liter destilliertes, auf 37 °C eingestelltes Wasser. Ein Probennehmer aus rostfreiem Stahl wurde mit Tygonschläuchen verbunden, und eine Ismatec SA-Rollkolbenpumpe wurde verwendet, um einen Fluss von ca. 0,18 ml/min einzustellen. Ein 0,020 µm-Inlinefilter wurde verwendet, um partikuläres Danazol und Trägerreste zu entfernen und sicherzustellen, dass das nachgewiesene Danazol sich tatsächlich in Lösung befand. Für jedes Testgefäß wurde ein neuer Filter benutzt. Eine Menge der Formulierung, die 20 mg Danazol äquivalent war, wurde in das Testgefäß gegeben, und die Absorption bei 285 nm wurde kontinuierlich für 20 Minuten mit einem Waters 990-Photodioden-Array-System gemessen. Anschließend wurde die Waters 990-Software benutzt, um eine Geschwindigkeitskurve durch Aufnahme der Änderung der Absorption gegen die Zeit darzustellen. Das Maximum der Geschwindigkeitskurve wurde als die Maximalgeschwindigkeit der Auflösung in Wasser angesehen. Die zwei Avicel-Träger, die in dieser Studie verwendet wurden, waren beide unlöslich. Das Avicel PH 200 wies eine Größe von etwa 60 µm (unbeschichtet) auf und verblieb in dieser Form als ein unlösliches Partikel während des Auflösungsprozesses. Wegen seiner Größe wurde ein 10 µm-Lösungsmittelfilter am Ende des stählernen Probensammlers platziert, um eine Verstopfung des Probensammlers und des 0.020 µm-Inlinefilters zu verhindern.

[0062] Der Avicel CL 611-Träger war von etwas geringerer Größe als der Avicel PH 200 in Pulverform, quoll

jedoch in Gegenwart von Wasser sofort auf eine Größe von etwa 60 µm auf. Während des Auflösungstests bewirkte die konstante Agitation und die Temperatur von 37 °C ein Aufbrechen des Avicel CL 611 zu gelatinösen Partikeln im Größenbereich von 200 nm. Alle Versuche, diese Partikel auszufiltern, scheiterten. Die gelatinöse Form von Avicel CL 611 verstopfte schnell und sicher die 0,2 µm- und 0,1 µm-Filter, die inline vor den 0,02 µm-Filter geschaltet wurden. Aus diesem Grunde wurden keine Auflösungsdaten in Wasser für die Formulierungen mit Avicel CL 611 erhalten.

Probenaufbereitung für die Partikelgrößenanalyse bei wässriger Redispersion

[0063] Hoch Danazol-haltige Formulierungen: Eine Menge der Formulierung, die zu 50 mg Danazol äquivalent war, wurde in eine 4 ml-Glasampulle eingewogen, in die 1 ml destilliertes Wasser {Raumtemperatur) gegeben wurde. Die Ampulle wurde verschlossen und der Inhalt für 10 Sekunden gründlich auf dem Vortex behandelt. Die vorbereitete Probe wurde dann für 10 Minuten mit einem LabLine Shaker Inkubator bei 37°C und 300 Umdrehungen pro Minute geschüttelt, wonach die Partikelgrößenmessung durchgeführt wurde. Alle Proben wurden zweifach hergestellt.
[0064] Niedrig Danazol-haltige Formulierungen: Eine Menge der Formulierung, die zu 50 mg Danazol äquivalent war, wurde in ein 20 ml-Szintillationsgefäß aus Glas eingewogen, in das 5 ml destilliertes Wasser (Raumtemperatur) gegeben wurden. Das Gefäß wurde verschlossen und der Inhalt für 10 Sekunden gründlich auf dem Vortex behandelt. Die vorbereitete Probe wurde dann für 10 Minuten mit einem LabLine Shaker Inkubator bei 37 °C und 300 Umdrehungen pro Minute geschüttelt., wonach die Partikelgrößenmessung durchgeführt wurde. Alle Proben wurden zweifach hergestellt.
[0065] Spezielle Anmerkung zu den Avicel PH 200-Proben: Der Avicel PH 200-Träger wurde durch Filtration durch ein 5 µm-Filter unmittelbar vor der Größenmessung entfernt.
[0066] Spezielle Anmerkung zu den Avicel CL 611-Proben: Da der Avicel CL 611-Träger selbst auf den Nanometergrößenbereich des Danazols zerbrach, wurden keine verwendbaren Redispersions-Größenmessungen für diese Formulierungen erhalten.
[0067] Größenmessung unter Verwendung des Zetasizer III: Die Proben wurden mit filtriertem (0,45 µm) destilliertem Wasser verdünnt und vor der Analyse entgast. Die AZ4-Zelle wurde für alle Größenmessungen verwendet. Laufzeit für die Größenbestimmung war typischerweise 120 Sekunden. Mittels des Zetasizer III wurde eine Durchschnitts-Partikelgröße in nm und ein 90%< Wert erhalten.
[0068] Größenmessung unter Verwendung des Coulter N4MD: Die Proben wurden kurz auf dem Vortex behandelt, dann wurden 10 µl mit filtriertem (0,22 µm) entionisiertem Wasser auf etwa 15 ml verdünnt. Die verdünnten Proben wurden geschüttelt, um eine homogene Suspension zu erhalten. Eine 4,5 ml-Küvette wurde gereinigt und filtriertes (0,22 µm) entionisiertes Wasser, zur Hälfte mit filtriertem Wasser gefüllt und zur Entfernung von Luftblasen für etwa 5 Sekunden beschallt. Eine minimale Menge der verdünnten Probe wurde dann zugefügt, um eine leichte Trübung des Inhalts der Küvette zu erreichen. Die Küvette wurde verschlossen und mehrere Male um 180° gekippt, um eine gute Durchmischung zu erreichen. Die Außenseite der Küvette wurde vollständig abgetrocknet und gesäubert und in die Größenmesskammer eingesetzt, die auf 37°C thermostatisiert war. Die Viskositätseinstellung betrug 0,693 cp, und der Brechungsindex wurde auf 1,331 eingestellt. Die Küvetteninhalte wurden so eingestellt, wie es nötig war, um eine Probenintensität im Bereich von $1,5 \times 10^5$ bis $2,5 \times 10^5$ Impulsen/Sekunde zu erreichen. Messzeit für die Größenbestimmung war typischerweise 200 Sekunden. Es wurde eine Durchschnitts-Partikelgröße in nm, Standardabweichung und ein %-Staubwert erhalten.

Formulierungen mit Zuckerkügelchen

[0069] Maximale wässrige Auflösungsgeschwindigkeiten und die Daten für die Größenbestimmung der redispergierten Teilchen sind Tabelle 2 zu entnehmen. Die Daten zeigen deutlich, dass die Formulierungen mit dem „hohen" Verhältnis an Additiv (Versuche 20 und 16) höhere maximale wässrige Auflösungsgeschwindigkeiten und kleinere Partikelgrößen bei Redispersion in Wasser aufwiesen als die korrespondierenden Beispiele mit „niedrigem" Verhältnis an Additiv.

Formulierungen mit körniger Dextrose

[0070] Maximale wässrige Auflösungsgeschwindigkeiten und die Daten für die Größenbestimmung der redispergierten Teilchen sind Tabelle 3 zu entnehmen. Es scheint, dass bei der körnigen Matrix ein kleiner Unterschied in den maximalen wässrigen Auflösungsgeschwindigkeiten zwischen den vier Formulierungen besteht. Es ist jedoch erkennbar, dass die Formulierungen mit „hohem" Verhältnis an Additiv (Versuche 11 und 4) bei Redispersion im Vergleich mit den Formulierungen mit „niedrigem" Verhältnis an Additiv geringere Partikelgrößen ergeben.

Formulierungen mit Maltodextrin

[0071] Maximale wässrige Auflösungsgeschwindigkeiten und die Daten für die Größenbestimmung der redispergierten Teilchen sind Tabelle 4 zu entnehmen. Es wird dasselbe Muster beobachtet wie bei den Formulierungen mit körniger Dextrose. Die maximalen wässrigen Auflösungsgeschwindigkeiten sind alle hoch und ähnlich. Die Formulierungen mit „hohem" Verhältnis an Additiv (Versuche 14 und 2) ergaben geringere Größen der redispergierten Teilchen als die Formulierungen mit „niedrigem" Verhältnis an Additiv.

Formulierungen mit Avicel PH 200

[0072] Maximale wässrige Auflösungsgeschwindigkeiten und die Daten für die Größenbestimmung der redispergierten Teilchen sind Tabelle 5 zu entnehmen. Die Ergebnisse für die Formulierungen mit Avicel PH 200-Matrix ähneln stark den Ergebnissen für diejenigen Formulierungen auf der Zuckerkügelchen-Matrix. Die Formulierungen mit „hohem" Verhältnis an Additiv (Versuche 13 und 9) ergaben höhere maximale wässrige Auflösungsgeschwindigkeiten im Vergleich zu den Formulierungen mit „niedrigem" Verhältnis an Additiv, und ihre Größen der redispergierten Teilchen waren ebenfalls wesentlich geringer, in Übereinstimmung mit dem Trend, der für die ersten drei Matrizen beobachtet wurde.

Tabelle 2
Formulierungen mit Kügelchen
Versuch 1

Niedrig/ Niedrig	Maximale wässrige Auflösungs-geschwindigkeit ($\times 10^5$ AU/min)	Zeit bis zum Geschwindigkeits-maximum (min)	Größe (nm)	90%<Wert (nm)	Coulter N4MD Größe (nm)	Standard-abweichung	% Staub
	5,3	3,6	299	670	371	180	17
	3,4	3,4	308	680	347	150	8
	4,6	3,8					
Durch-schnitt	4,4	3,6	304		359		
Standard-abweichung	1,0	0,2	6		17		

Versuch 5

Niedrig/ Niedrig	Maximale wässrige Auflösungs-geschwindigkeit ($\times 10^5$ AU/min)	Zeit bis zum Geschwindigkeits-maximum (min)	Größe (nm)	90%<Wert (nm)	Coulter N4MD Größe (nm)	Standard-abweichung	% Staub
	3,1 3,6 3,1	4,4 3,8 4,2	271 283	580 620	274 >3µm	45	18
Durch-schnitt	3,3	4,1	277		>3µm		
Standard-abweichung	0,3	0,3	8				

Versuch 20

Niedrig/ Niedrig	Maximale wässrige Auflösungs-geschwindigkeit ($\times 10^5$ AU/min)	Zeit bis zum Geschwindigkeits-maximum (min)	Größe (nm)	90%<Wert (nm)	Coulter N4MD Größe (nm)	Standard-abweichung	% Staub
	6,4 8,4 8,7	2,0 1,8 2,4	223 224	430 455	268 279	100 50	0 0
Durch-schnitt	7,8	2,1	224		274		
Standard-abweichung	1,3	0,3	1		8		

Versuch 16

Niedrig/ Niedrig	Maximale wässrige Auflösungs-geschwindigkeit ($\times 10^5$ AU/min)	Zeit bis zum Geschwindigkeits-maximum (min)	Größe (nm)	90%<Wert (nm)	Coulter N4MD Größe (nm)	Standard-abweichung	% Staub
	8,0	2,6	213	410	240	37	6
	8,8	2,6	215	420	224	63	12
	7,4	2,8					
Durch-schnitt	8,1	2,7	214		232		
Standard-abweichung	0,7	0,1	1		11		

Tabelle 3
Formulierungen mit körniger Dextrose
Versuch 3

Niedrig/ Niedrig	Maximale wässrige Auflösungs-geschwindigkeit ($\times 10^5$ AU/min)	Zeit bis zum Geschwindigkeits-maximum (min)	Größe (nm)	90%<Wert (nm)	Coulter N4MD Größe (nm)	Standard-abweichung	% Staub
	7,4	2,8	241	500	262	48	9
	6,6	2,8	239	520	255	66	7
	6,0	2,6					
Durch-schnitt	6,7	2,7	240		259		
Standard-abweichung	0,7	0,1	1		5		

Versuch 18

Niedrig/ Niedrig	Maximale wässrige Auflösungs-geschwindigkeit ($\times 10^5$ AU/min)	Zeit bis zum Geschwindigkeits-maximum (min)	Größe (nm)	90%<Wert (nm)	Coulter N4MD Größe (nm)	Standard-abweichung	% Staub
	8,4	2,8	306	700	289	36	10
	5,8	2,8	315	710	272	50	16
	6,5	3,0					
Durch-schnitt	6,9	2,9	311		281		
Standard-abweichung	1,3	0,1	6		12		

Versuch 11

Niedrig/ Niedrig	Maximale wässrige Auflösungs-geschwindigkeit ($\times 10^5$ AU/min)	Zeit bis zum Geschwindigkeits-maximum (min)	Größe (nm)	90%<Wert (nm)	Coulter N4MD Größe (nm)	Standard-abweichung	% Staub
	6,0	2,8	210	380	229	26	0
	7,0	3,0	205	400	224	62	8
	6,7	2,8					
Durch-schnitt	6,6	2,9	208		227		
Standard-abweichung	0,5	0,1	4		4		

Versuch 4

Niedrig/ Niedrig	Maximale wässrige Auflösungs-geschwindigkeit ($\times 10^5$ AU/min)	Zeit bis zum Geschwindigkeits-maximum (min)	Größe (nm)	90%<Wert (nm)	Coulter N4MD Größe (nm)	Standard-abweichung	% Staub
	9,0 7,2 9,0	2,8 2,6 2,4	214 216	390 420	211 240	29 42	5 1
Durch-schnitt	8,4	2,6	215		226		
Standard-abweichung	1,0	0,2	1		21		

Tabelle 4
Formulierungen mit Maltodextrin
Versuch 15

Niedrig/ Niedrig	Maximale wässrige Auflösungs-geschwindigkeit ($\times 10^5$ AU/min)	Zeit bis zum Geschwindigkeits-maximum (min)	Größe (nm)	90%<Wert (nm)	Coulter N4MD Größe (nm)	Standard-abweichung	% Staub
	7,0 7,5 7,5	3,0 2,6 2,7	972 1282	2200 3200	>3µm >3µm		
Durch-schnitt	7,3	2,8	1127		>3µm		
Standard-abweichung	0,3	0,2	219				

Versuch 10

Niedrig/ Niedrig	Maximale wässrige Auflösungs-geschwindigkeit ($\times 10^5$ AU/min)	Zeit bis zum Geschwindigkeits-maximum (min)	Größe (nm)	90%<Wert (nm)	Coulter N4MD Größe (nm)	Standard-abweichung	% Staub
	8,0 7,8 7,0	2,3 2,5 2,6	653 530	1150 1300	>3µm >3µm		
Durch-schnitt	7,6	2,5	592		>3µm		
Standard-abweichung	0,5	0,2	87				

Versuch 14

Niedrig/ Niedrig	Maximale wässrige Auflösungs-geschwindigkeit ($\times 10^5$ AU/min)	Zeit bis zum Geschwindigkeits-maximum (min)	Größe (nm)	90%<Wert (nm)	Coulter N4MD Größe (nm)	Standard-abweichung	% Staub
	6,9 6,5 7,4	3,0 2,8 2,7	307 326	680 720	331 286	120 35	7 5
Durch-schnitt	6,9	2,8	317		309		
Standard-abweichung	0,5	0,2	13		32		

Versuch 2

Niedrig/ Niedrig	Maximale wässrige Auflösungs-geschwindigkeit ($\times 10^5$ AU/min)	Zeit bis zum Geschwindigkeits-maximum (min)	Größe (nm)	90%<Wert (nm)	Coulter N4MD Größe (nm)	Standard-abweichung	% Staub
	8,3	2,6	343	730	267	46	7
	9,0	2,4	247	520	281	39	0
Durch-schnitt	8,7	2,5	295		274		
Standard-abweichung	0,5	0,1	68		10		

Tabelle 5
Formulierungen mit Avicel PH200
Versuch 7

Niedrig/ Niedrig	Maximale wässrige Auflösungs-geschwindigkeit ($\times 10^5$ AU/min)	Zeit bis zum Geschwindigkeits-maximum (min)	Größe (nm)	90%<Wert (nm)	Coulter N4MD Größe (nm)	Standard-abweichung	% Staub
	5,0	3,1	250	490	278	41	0
	3,0	3,0	255	420	251	43	6
Durch-schnitt	4,0	3,1	253		265		
Standard-abweichung	1,4	0,1	4		19		

Versuch 6

Niedrig/ Niedrig	Maximale wässrige Auflösungs-geschwindigkeit ($\times 10^5$ AU/min)	Zeit bis zum Geschwindigkeits-maximum (min)	Größe (nm)	90%<Wert (nm)	Coulter N4MD Größe (nm)	Standard-abweichung	% Staub
	3,2	3,2	254	525	254	44	5
	2,9	3,3	256	500	258	45	4
Durch-schnitt	3,1	3,3	255		256		
Standard-abweichung	0,2	0,1	1		3		

Versuch 13

Niedrig/ Niedrig	Maximale wässrige Auflösungs-geschwindigkeit ($\times 10^5$ AU/min)	Zeit bis zum Geschwindigkeits-maximum (min)	Größe (nm)	90%<Wert (nm)	Coulter N4MD Größe (nm)	Standard-abweichung	% Staub
	6,2	3,0	214	400	219	21	4
	5,0	3,6	209	370	214	37	4
Durch-schnitt	5,6	3,3	212		217		
Standard-abweichung	0,8	0,4	4		4		

Versuch 9

Niedrig/ Niedrig	Maximale wässrige Auflösungs-geschwindigkeit ($\times 10^5$ AU/min)	Zeit bis zum Geschwindigkeits-maximum (min)	Größe (nm)	90%<Wert (nm)	Coulter N4MD Größe (nm)	Standard-abweichung	% Staub
	6,5	3,0	229	370	212	29	5
	5,7	3,3	212	420	207	32	5
Durch-schnitt	6,1	3,2	221		210		
Standard-abweichung	0,6	0,2	12		4		

Beispiel 3: Herstellung pharmazeutischer Zusammensetzungen und Test zur Rekonstituiton

[0073] Ein Material mit der folgenden Zusammensetzung wurde formuliert:

Wirkstoffüberzug:

	Gew.-%
1. Danazol, USP	15,1
2. Povidone (k15/17), USP	4,52
3. Natriumlaurylsulfat, USP	1,13
4. gereinigtes Wasser, USP	---

Überzug:

5. Povidone (k15/17), USP	0,847
6. Polyethylenglykol 1000, NF	0,148
7. gereinigtes Wasser, USP	---

Träger:

8. Zuckerkügelchen (20–25 mesh), NF	78,3

Bereich (Wirkstoffüberzug)

[0074] Danazol/Povidone-Verhältnis 10 : 1 bis 1 : 1
[0075] Bereich Überzug zu Povidone 0,5 bis 3,6 (w/w)
[0076] Die pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Beispiel 3 wurde zu in vitro-Tests mit gefasteten männlichen Beagle-Hunden verwendet und bezüglich der relativen oralen Bioverfügbarkeit mit einer kommerziellen Danocrine-Formulierung verglichen (durchschnittlicher AVC unter der Kurve (AVC) bei 20 mg/kg ± Standardabweichung des Durchschnitts (SEM). Der orale AVC-Wert zeigte, dass die nanopartikuläre Zusammensetzung gemäß Beispiel 3 einen durchschnittlichen AVC-Wert in zwei separaten Versuchen von 9860 ± 2600 und 11988 ± 3448 aufwies, und dass die kommerzielle Danocrine-Formulierung einen AVC ± SEM von 1076 ± 391 aufwies.
[0077] Dies zeigte, dass die Formulierung gemäß Beispiel 3 einen 10-fachen Anstieg der Absorption über die Standard-Danocrine-Formulierung erreichte.

Beispiel 4: Naproxen- und Danazol-Zusammensetzungen

	A	B
Naproxen	70,4	63,7
Povidone	4,22	3,82
Saccharose	21,1	19,1
Natriumlaurylsulfat	4,22	3,82
Mannitol	---	9,55

	C	D
Danazol	40,0	20,0
Povidone	12,0	6,0
Natriumlaurylsulfat	3,0	1,5
Dextrose	---	72,5
Maltodextran	45,0	---

[0078] Die rekonstituierte durchschnittliche Partikelgröße wurde zu weniger als 300 nm bestimmt. Das Verfahren zur Bestimmung der Leichtigkeit der Rekonstitution der Partikel ist das folgende:
1. Auswiegen einer angemessenen Menge der Formulierung (d. h., unlöslicher Wirkstoff äquivalent zu 50 mg).
2. Zugabe von 1 bis 10 ml Dispersionsmedium (destilliertes Wasser, 0,1 N HCl, künstliche Magen- oder Intestinalflüssigkeit, etc.).
3. Behandeln der Mischung auf dem-Vortex für 10 Sekunden.
4. Schütteln der hergestellten Probe bei 300 Umdrehungen pro Minute und 37 °C für 10 Minuten unter Verwendung eines Schüttelinkubators, wie etwa einem LabLine Shaker.
5. Entnahme einer geeigneten Materialmenge aus dem Präparat mit einer Pipette zur Partikelgrößenbestimmung.
6. Größenbestimmung der resultierenden Dispersion unter Verwendung eines geeigneten Verfahrens, wie etwa Laser-Lichtstreuung, Franhaufa- (Fraunhofer) oder Scheibenzentrifugations-Methoden.

[0079] Es wurde gefunden, dass der PVP/PEG-Überzug für Zusammensetzungen, die Danazol, PVP und Na-

triumlaurylsulfat, auf ein Kügelchen beschichtet, enthalten, insbesondere physikalischen Schutz für die auf das Kügelchen aufgetragene Wirkstoffschicht bereitstellt, ohne die Redispersion des Wirkstoffs in wässrigem Medium zu behindern.

Patentansprüche

1. Feste nanopartikuläre pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend:
c) eine feste Trägerzusammensetzung, und aufgetragen auf die feste Trägerzusammensetzung
d) eine nanopartikuläre Wirkstoffmatrix-Zusammensetzung, umfassend:
(1) einen nanopartikulären kristallinen Wirkstoff mit einer Löslichkeit in Wasser von weniger als 10 mg/ml;
(2) 0,1% bis 90%, bezogen auf das Gewicht des Wirkstoffs, eines hydrophilen oder amphophilen sterischen Stabilisators, der mit der Oberfläche des nanopartikulären Wirkstoffs assoziiert ist; und
(3) 0,05% bis 50%, bezogen auf das Gewicht des Wirkstoffs, eines wasserlöslichen filmdispergierenden Mittels, das mit der Oberfläche des Wirkstoffs verbunden ist;
wobei die Auflösung der festen Trägerzusammensetzung zu einer wesentlichen Redispergierung der nanopartikulären Wirkstoffpartikel führt.

2. Zusammensetzung gemäß Anspruch 1, wobei die Konzentration des sterischen Stabilisators in der nanopartikulären Wirkstoffmatrix-Zusammensetzung 0,1% bis 60 %, bezogen auf das Gewicht des Wirkstoffes, ist.

3. Zusammensetzung gemäß Anspruch 1, wobei der Wirkstoff eine Löslichkeit von weniger als 1 Teil in mehr als 1.000.000 Teilen Wasser aufweist.

4. Zusammensetzung gemäß Anspruch 1, wobei die Wirkstoffnanopartikel eine effektive durchschnittliche Partikelgröße von weniger als 400 nm aufweisen.

5. Zusammensetzung gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der Wirkstoff ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus: Analgetika, entzündungshemmenden Wirkstoffen, Anthelminthika, antiarrhythmischen Wirkstoffen, Antibiotika, Antikoagulantien, Antidepressiva, antidiabetischen Wirkstoffen, Antiepileptika, Antihistaminika, blutdrucksenkenden Wirkstoffen, antimuscarinischen Wirkstoffen, antimycobakteriellen Wirkstoffen, antineoplastischen Wirkstoffen, Immunsuppressiva, antithyreoidalen Wirkstoffen, antiviralen Wirkstoffen, anxiolytischen Sedativa, Adstringentien, beta-Adrenorezeptor-blockierenden Wirkstoffen, Blutprodukten und Blutersatzmitteln, kardial inotropen Wirkstoffen, Kontrastmitteln, Corticosteroiden, Hustensuppressoren, diagnostischen Mitteln, diagnostischen bildgebenden Mitteln, Diuretika, Dopaminergika, Hämostatika, immunologischen Wirkstoffen, lipid-regulierenden Wirkstoffen, Muskelrelaxantien, Parasympathomimetika, parathyreoidalem Calcitonin und Biphosphonaten, Prostaglandinen, Radiopharmazeutika, Sexualhormonen, anti-allergischen Wirkstoffen, Stimulantien, Anorektika, Sympathomimetika, thyreoidalen Wirkstoffen, Vasodilatanzien und Xanthinen.

6. Zusammensetzung gemäß Anspruch 4, wobei der Wirkstoff Danazol, Naproxen oder Cyclosporin ist.

7. Zusammensetzung gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der sterische Stabilisator ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus: Gelatine, Casein, Lecithin, Akaziengummi, Cholesterol, Traganth, Sorbitanestern, Polyoxyethylenalkylestern, Polyoxyethylen-Ricinusöl-Derivaten, Polyoxyethylen, Sorbitanfettsäureestern, Polyethylenglycolen, Polyoxyethylenstearaten, Carboxymethylcellulose-Calcium, Carboxymethylcellulose-Natrium, Methylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Phthalat, nichtkristalliner Cellulose, Polyvinylalkohol und Polyvinylpyrrolidon.

8. Zusammensetzung gemäß Anspruch 6, wobei der sterische Stabilisator Polyvinylpyrrolidon ist.

9. Zusammensetzung gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das filmdispergierende Mittel ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus: Mannit, Natriumlaurylsulfat, Monosacchariden und Disacchariden.

10. Zusammensetzung gemäß Anspruch 7, wobei das filmdispergierende Mittel Natriumlaurylsulfat ist.

11. Zusammensetzung gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der Trägerpartikel ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus: Zuckerkugeln, Maltodextrin, mikrokristalliner Cellulose, mikrokristal-

liner Cellulose/Carboxymethylcellulose-Natrium, körniger Dextrose, körnigem Zucker, Dicalciumphosphat, Tricalciumphosphat, Monosacchariden und Disacchariden.

12. Zusammensetzung gemäß Anspruch 9, wobei der Trägerpartikel Avicel, Lactose, körniger Zucker, Mannitol oder Dextrose ist.

13. Zusammensetzung gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der Trägerpartikel eine Größe aufweist, die ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus: 40–45 mesh, 30–35 mesh, 20–25 mesh, 18–20 mesh und 16–18 mesh.

14. Zusammensetzung gemäß Anspruch 11, wobei der Trägerpartikel Zuckerkugeln von 20 bis 25 mesh umfasst.

15. Zusammensetzung gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, weiter umfassend einen Überzug aus Polyvinylpyrrolidon (PVP) und Polyethylenglycol (PEG) über der Zusammensetzung aus dem nanopartikulären Wirkstoff und dem filmdispergierenden Mittel, die auf dem Trägerpartikel aufgetragen ist.

16. Zusammensetzung gemäß Anspruch 13, wobei das Polyethylenglycol ein Molekulargewicht von 300 bis 8000 aufweist.

17. Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 13 oder 14, wobei das Gewichtsverhältnis PEG/PVP 1 bis 5 beträgt.

18. Zusammensetzung gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Zusammensetzung in einer pharmazeutisch verträglichen Kapselhülle enthalten ist.

19. Zusammensetzung gemäß Anspruch 16, wobei die Kapselhülle eine gelatinierende Kapselhülle ist.

20. Zusammensetzung wie in einem der Ansprüche 1–19 definiert zur Verwendung als Arzneimittel.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen