



Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

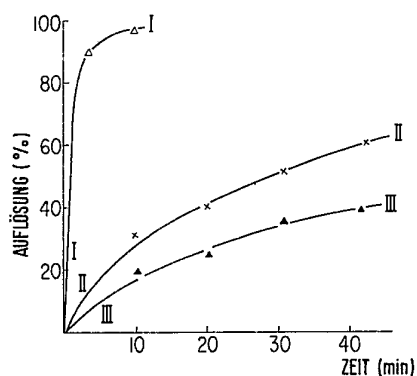
⑪

646 052

⑳ Gesuchsnummer:	2810/80	㉗ Inhaber:	Freund Industrial Co., Ltd., Shinjuku-ku/Tokyo (JP)
㉑ Anmeldungsdatum:	11.04.1980	㉘ Erfinder:	Motoyama, Shimesu, Asaka-shi/Saitama-ken (JP) Sato, Satoshi, Kawagoe-shi/Saitama-ken (JP) Umeda, Seiichi, Sakado-shi/Saitama-ken (JP) Yasumi, Hirotsune, Kamifukuoka-shi/Saitama-ken (JP) Sudo, Emiko, Urawa-shi/Saitama-ken (JP) Takasaka, Yuko, Hiki-gun/Saitama-ken (JP) Tsuji no, Takuichi, Nerima-ku/Tokyo (JP)
㉓ Priorität(en):	13.04.1979 JP 54-44261 16.06.1979 JP 54-75774 17.06.1979 JP 54-76203	㉙ Vertreter:	Dr. A.R. Egli & Co., Patentanwälte, Zürich
㉔ Patent erteilt:	15.11.1984		
㉕ Patentschrift veröffentlicht:	15.11.1984		

⑤④ **Verfahren zur Herstellung einer aktivierten pharmazeutischen Zusammensetzung.**

⑤⑦ Die Erfindung betrifft die Herstellung einer aktivierten pharmazeutischen Zusammensetzung, die ein festes Arzneimittel, das in Wasser kaum löslich ist, enthält, wobei das Arzneimittel sehr gut adsorbiert wird und schnell eine hohe Konzentration im Blut erreicht. Das erfindungsgemässe Verfahren wird durchgeführt, indem man ein festes, kaum in Wasser lösliches Arzneimittel in Gegenwart einer wasserlöslichen, hochmolekularen Substanz in Wasser unter Ausbildung eines dispersen Systems löst, wobei in dem dispersen System feinteilige Teilchen, die im wesentlichen eine Grösse von nicht mehr als 10 μm haben, vorliegen, worauf man dann das Wasser von dem dispersen System entfernt.



PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung einer aktivierten pharmazeutischen Zusammensetzung, dadurch gekennzeichnet, dass man ein festes, kaum in Wasser lösliches Arzneimittel in Wasser als Dispersionsmittel in Gegenwart einer wasserlöslichen hochmolekularen Substanz als Geliermittel unter Ausbildung eines dispersen Systems, welches das Arzneimittel als Dispersens in Form von feinteiligen Teilchen, die im wesentlichen nicht grösser als 10 µm im Durchmesser sind, dispergiert, und dass man das Dispersionsmittel aus dem dispersen System entfernt.

2. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das wasserlösliche Geliermittel ausgewählt ist aus Zellulosederivaten, α-Stärke, Hydroxypropylstärke, Pullulan, Gummiarabikum, Tragakanthharz, Gelatine, Polyvinylalkohol, Polyvinylpyrrolidon und Mischungen davon.

3. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das wasserlösliche Geliermittel in der Wärme gelierbar ist und dass als weiterer Verfahrensschritt nach der Bildung des dispersen Systems dieses zur Bewirkung der Gelierung erwärmt und das erhaltene Gel von der flüssigen Phase abgetrennt wird.

4. Verfahren gemäss Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass das wasserlösliche Geliermittel mit der Fähigkeit, in der Wärme zu gelieren, Hydroxypropylzellulose, Methylzellulose, Hydroxypropylmethylzellulose, Hydroxypropyläthylzellulose, Hydroxypropylamylose, Hydroxypropylpullulan oder eine Mischung davon ist.

5. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 1, 2 oder 4, dadurch gekennzeichnet, dass das feste Arzneimittel, das in Wasser kaum löslich ist, in einer wässrigen, alkalischen Lösung löslich ist, und dass man im Verfahrensschritt, bei welchem das Arzneimittel in Wasser in Gegenwart eines Geliermittels dispergiert wird, dieses in einer wässrigen, alkalischen Lösung, die das Geliermittel enthält, löst und dann nach und nach unter Rühren zu der erhaltenen Lösung Säure zugibt.

6. Verfahren gemäss Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass das feste Arzneimittel, das in Wasser kaum aber in einer wässrig-alkalischen Lösung löslich ist, Jopansäure, Iothalamsäure, Indomethacin, Nalidixsäure, Trichloromethiazid, Barbitol, Hydrochlorothiazid, Phenytoin, Phenylbutazon, Phenobarbital, Furosemid, Dehydrocholsäure, Propylthiouracil, Methylthiouracil, Methotrexat, Folsäure, Jodamid oder Riboflavin ist.

7. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 1, 2 oder 4, dadurch gekennzeichnet, dass das feste, in Wasser kaum lösliche Arzneimittel in einer wässrigen, sauren Lösung löslich ist und dass man im Verfahrensschritt, bei welchem das Arzneimittel in Wasser in Gegenwart eines wasserlöslichen Geliermittels dispergiert wird, dieses in einer wässrigen sauren Lösung, die das Geliermittel enthält, löst und dann nach und nach unter Rühren zu der erhaltenen Lösung Alkali zugibt.

8. Verfahren gemäss Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass das feste Arzneimittel, das in Wasser kaum, aber in einer wässrigen, sauren Lösung löslich ist, Äthylaminobenzoat, Äthioamid, Ajmalin, Sulfamethoxazol, Sulfamonomethoxin, Sulfisoxazol, Tetracyclin, 1-Tryptophan, Perphenazinmaleat, Norepinephrin, Methyldopa oder Levodopa ist.

9. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 1, 2 oder 4, dadurch gekennzeichnet, dass das feste, in Wasser kaum lösliche Arzneimittel in einem organischen Lösungsmittel löslich ist und dass man im Verfahrensschritt, bei welchem das Arzneimittel in Wasser in Gegenwart eines wasserlöslichen Geliermittels dispergiert wird, dieses in einem hydrophoben, organischen Lösungsmittel löst und die erhaltene Lösung emulgiert.

10. Verfahren gemäss Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass das hydrophobe, organische Lösungsmittel ein niedrigsiedendes organisches Lösungsmittel ist.

11. Verfahren gemäss Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass das niedrigsiedende organische Lösungsmittel Chloroform, Methylenchlorid, Trichloräthylen, Trichloräthan, Tetrachlorkohlenstoff, Benzin, n-Hexan, Benzol, Toluol, Xylol, Äthyläther, Isopropyläther, Methyläthylketon, Äthylacetat oder eine Mischung davon ist.

12. Verfahren gemäss Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass das hydrophobe, organische Lösungsmittel eine nicht-flüchtige ölige Substanz ist, die ohne Schaden oral verabreicht werden kann.

13. Verfahren gemäss Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass die nicht-flüchtige ölige Substanz ein Glycerid, flüssiges Paraffin, Squalan, Lecithin, Pristan, niedrig-HLB-Sorbit-Fettsäureester, niedrig-HLB-Saccharose-Fettsäureester, Polyglyzerin-Fettsäureester oder eine Mischung davon ist.

14. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 9 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass das feste, in Wasser kaum lösliche, Arzneimittel, das in einem organischen Lösungsmittel löslich ist, Ajmalin, Isopropylantipyrin, Chininäthylsulfat, Ethenzamid, Erythromycin, Erythromycin-Fettsäureester, Kitasamycin, Chlorpropamid, Chloromezanon, Cortisonacetat, Diazepam, Digitoxin, Cyclophosphamid, Spironolacton, Nalidixsäure, Amobarbital, Indomethacin, Josamycin, Nifedipin, Ubidecarenon oder Chloramphenicolpalmitat ist.

15. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 1, 2 oder 4, dadurch gekennzeichnet, dass der Verfahrensschritt der Dispergierung des Arzneimittels in Wasser in Gegenwart eines wasserlöslichen Geliermittels durch Nassvermahlen des Arzneimittels in einer wässrigen Lösung des Geliermittels durchgeführt wird.

16. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 1 bis 15, dadurch gekennzeichnet, dass man zusätzlich vor der Nassvermahlung das Arzneimittel trocken vermahlt.

17. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 1 bis 16, dadurch gekennzeichnet, dass man das Entfernen des Dispersionsmediums von dem dispersen System durch Sprühtrocknung des dispersen Systems durchführt.

18. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 1 bis 16, dadurch gekennzeichnet, dass man die Entfernung des Dispersionsmediums von dem dispersen System durchführt, indem man das disperse System auf einen Exzipienten in einem Fließbett-Sprühgranulator sprüht.

19. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 1 bis 18, dadurch gekennzeichnet, dass man als weiteren Verfahrensschritt nach der Entfernung von Wasser die erhaltene aktivierte pharmazeutische Zusammensetzung zu Granulaten, Tabletten, zuckerbeschichteten Tabletten, Kapseln oder Suppositorien verarbeitet.

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung einer aktivierten pharmazeutischen Zusammensetzung mit hohem biologischen Wirkungsgrad aufgrund ihrer guten Absorbierbarkeit im Verdauungstrakt.

Aus der japanischen Patentveröffentlichung 5798/1960 ist ein Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung bekannt. Gemäss diesem Verfahren wird Carbowax zu Chloramphenicolpalmitat gegeben und die Mischung wird in einem heissen, hydrophilen, organischen Lösungsmittel gelöst, wobei man beim Abkühlen der erhaltenen Lösung ein feinteiliges amorphes Chloramphenicolpalmitat erhält. Die so hergestellte Zusammensetzung ist

jedoch schlecht in Wasser redispersierbar, weil es Carbowax mit einem niedrigen Schmelzpunkt enthält.

Nach einem anderen Verfahren gemäss der JA-OS 2316 1979 wird zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung eine Mischung aus Nifedipin, einem ersten Additiv, ausgewählt aus Glycerin, Pflanzenölen und dergleichen, und einem zweiten Additiv, ausgewählt aus Polyvinylpyrrolidon, Methylzellulose, Hydroxypropylzellulose und dergleichen, hergestellt. Diese Mischung wird in einem organischen Lösungsmittel gelöst und dann wird das organische Lösungsmittel aus der Lösung entfernt. Dieses Verfahren hat jedoch den Nachteil, dass die grossen Mengen an benötigtem organischen Lösungsmittel ein erhebliches Risiko bedeuten.

In den beiden vorerwähnten Verfahren wird ein organisches Lösungsmittel als Lösungsmittel verwendet. Darin unterscheiden sich diese Verfahren von dem erfindungsgemässen, bei dem Wasser als Dispersionsmedium verwendet wird.

Ein ähnliches Verfahren wie bei der vorliegenden Erfindung wird in der japanischen Patentveröffentlichung 43290/1971 beschrieben. Dort wird ein Verfahren zur Herstellung einer Suspension von Chloramphenicol, das kaum in Wasser löslich ist, beschrieben, bei dem man eine Mischung aus Chloramphenicolpalmitat und einem oberflächenaktiven Mittel schmilzt und diese Schmelze dann mit einer wässrigen Lösung einer wasserlöslichen, hochmolekularen Substanz (z.B. Methylzellulose) mittels einer Kolloidmühle mahlt. Das in der Schmelze enthaltene Chloramphenicolpalmitat kann sich jedoch mit dem oberflächenaktiven Mittel verbinden und ist dann von Chloramphenicolpalmitat verschieden. Ausserdem betrifft dieser Stand der Technik die Herstellung von Suspensionen. Die Neuheit der vorliegenden Erfindung wird deshalb durch den Stand der Technik nicht in Frage gestellt.

Weitere, der vorliegenden Erfindung ähnliche, Verfahren findet man in der japanischen Patentveröffentlichung 33676/1970. Diese betrifft ein Verfahren zur Herstellung einer feinteiligen Suspension eines organischen Säureesters von Chloramphenicol, der kaum in Wasser löslich ist, und ist dadurch gekennzeichnet, dass man eine Schmelze aus dem organischen Säureester von Chloramphenicol und ein oberflächenaktives Mittel schmilzt, diese Schmelze in warmem Wasser dispergiert und die erhaltene wässrige Dispersion des Niederschlags aus dem organischen Säureester von Chloramphenicol in Gegenwart von z.B. Polyvinylalkohol abkühlt. Auch hier wird eine Mischschmelze aus einem organischen Säureester von Chloramphenicol und einem oberflächenaktiven Mittel verwendet. Der organische Säureester von Chloramphenicol kann sich dabei mit dem oberflächenaktiven Mittel verbinden und bildet dann eine Substanz, die nicht mehr dem organischen Säureester von Chloramphenicol entspricht. Ausserdem steht fest, dass sich Mycele aus dem oberflächenaktiven Mittel in der nach diesem Verfahren hergestellten Suspension bilden, während bei dem erfindungsgemässen Verfahren keine Mycelbildung beobachtet wird. Auch dieser Stand der Technik betrifft die Herstellung von Suspensionen, so dass die Neuheit des erfindungsgemässen Verfahrens auch durch diese Druckschrift nicht in Frage gestellt wird.

Aufgabe der Erfindung ist es, ein neues Verfahren zur Herstellung einer aktivierten pharmazeutischen Zusammensetzung, die ein festes Arzneimittel, das kaum wasserlöslich ist, enthält, zu zeigen, wobei die pharmazeutische Zusammensetzung durch gute Redispersierbarkeit in Wasser und einen hohen biologischen Wirkungsgrad gekennzeichnet ist.

Gemäss der Erfindung wird ein festes Arzneimittel, das in Wasser kaum löslich ist, in Wasser in Gegenwart einer wasserlöslichen, hochmolekularen Substanz, unter Bildung

eines dispersen Systems, enthaltend das Arzneimittel in Form von feinteiligen Teilchen von im wesentlichen nicht mehr als 10 µm Durchmesser, dispergiert und das Dispersionsmedium wird dann aus dem dispersen System entfernt, wodurch man eine pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend das feinverteilte Arzneimittel und beschichtet mit der wasserlöslichen, hochmolekularen Substanz, erhält.

Wenn die wasserlösliche hochmolekulare Substanz thermisch gelierbar ist, kann man das erfindungsgemässe Verfahren in folgender Weise durchführen: Ein festes, kaum wasserlösliches Arzneimittel wird in einer wässrigen Lösung der wasserlöslichen, hochmolekularen Substanz unter Bildung eines dispersen Systems, enthaltend das Arzneimittel in Form von feinteiligen Teilchen von im wesentlichen nicht grösserem Durchmesser als 10 µm dispergiert und das disperse System wird zur Gelierung der wasserlöslichen, hochmolekularen Substanz erhitzt. Das so gebildete Gel wird dann zusammen mit dem eingeschlossenen, feinverteilten Arzneimittel von der Flüssigphase abgetrennt und getrocknet. Auf diese Weise kann man die Kosten, die zur Entfernung eines Lösungsmittels erforderlich sind, einsparen.

Bei der Durchführung des erfindungsgemässen Verfahrens können eine Reihe von Verfahren zum Dispergieren des Arzneimittels in Wasser unter Bildung eines dispersen Systems, enthaltend das Arzneimittel in Form von feinverteilten Teilchen, angewendet werden.

Gemäss einer ersten Ausführungsform, die anwendbar ist, wenn das Arzneimittel in einer wässrigen alkalischen Lösung löslich ist, wird das Arzneimittel in einer wässrigen alkalischen Lösung gelöst und die erhaltene Lösung wird dann mit einer Säure neutralisiert, wobei das Arzneimittel ausfällt.

Nach einer zweiten Ausführungsform wird, wenn das Arzneimittel in einer wässrigen sauren Lösung löslich ist, das Arzneimittel in einer wässrigen, sauren Lösung gelöst und die erhaltene Lösung wird dann neutralisiert, wobei das Arzneimittel ausfällt.

Gemäss einer dritten Ausführungsform wird, wenn das Arzneimittel in einem hydrophoben organischen Lösungsmittel löslich ist, das Arzneimittel in einem hydrophoben organischen Lösungsmittel gelöst und die erhaltene Lösung wird in Wasser emulgiert.

Gemäss einer vierten Ausführungsform wird das Arzneimittel in Wasser pulverisiert.

Fig. 1 ist ein Diagramm, welches den Auflösungsversuch gemäss Beispiel 1 zeigt,

Fig. 2 ist ein Diagramm, welches den Auflösungsversuch gemäss Beispiel 2 zeigt,

Fig. 3 ist ein Diagramm, welches die Ergebnisse des an erwachsenen Männern durchgeführten Versuches gemäss Beispiel 4 zeigt,

Fig. 4 ist ein Diagramm, welches das Ergebnis der in Beispiel 8 durchgeführten Versuche an Ratten zeigt,

Fig. 5 ist ein Diagramm, welches die Testergebnisse von Beispiel 10 zeigt,

Fig. 6 ist ein Diagramm, welches die Testergebnisse von Beispiel 11 zeigt,

Fig. 7 ist ein Diagramm, welches die Testergebnisse von Beispiel 14 zeigt,

Fig. 8 ist ein Diagramm, welches die Testergebnisse von Beispiel 15 zeigt, und

Fig. 9 ist ein Diagramm, welches die Testergebnisse von Beispiel 16 zeigt.

Der Ausdruck «aktivierte pharmazeutische Zusammensetzung» bedeutet eine pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend ein feinteiliges Arzneimittel, die leicht redispersierbar ist und die daher leicht adsorbiert werden kann.

Wie schon dargelegt, ist es das Hauptziel der vorliegenden Erfindung, ein neues Verfahren zur Herstellung einer aktivierten pharmazeutischen Zusammensetzung zu zeigen, welche eine gute Redispersierbarkeit im Verdauungstrakt hat.

Man hat festgestellt, dass der Wert eines in Wasser kaum löslichen Arzneimittels nicht nur von der pharmakologischen Wirkung des Arzneimittels selbst abhängt, sondern in erheblichem Masse von den physikalischen Eigenschaften (insbesondere der Teilchengrösse), die man dem Arzneimittel während der Herstellung verleiht, abhängig ist. Infolgedessen hat man Verfahren zur Herstellung von feinteiligen Arzneimitteln sehr gründlich untersucht. Diese Studien sind hauptsächlich auf die Herstellung von feinpulverigen, organischen Säuresalzen von Chloramphenicol ausgerichtet worden und dabei sind zahlreiche Erfindungen gemacht worden, die unter anderem in den japanischen Patentveröffentlichungen 5798/1960, 33676/1970, 15286/1971, 17153/1971, 21671/1971, 42390/1971 veröffentlicht sind.

Erfindungsgemäss wird ein festes Arzneimittel, das kaum wasserlöslich ist, in Wasser in Gegenwart einer wasserlöslichen, hochmolekularen Substanz dispergiert und bildet dann ein disperses System, enthaltend das Arzneimittel in Form von feinteiligen Teilchen, die im wesentlichen einen Durchmesser von nicht mehr als 10 μm haben, und das Dispersionsmedium wird dann aus dem dispersen System entfernt, wodurch man eine pharmazeutische Zusammensetzung erhält, welche aus dem feinteiligen Arzneimittel, beschichtet mit der wasserlöslichen, hochmolekularen Substanz, besteht.

Die wasserlösliche, hochmolekulare Substanz, die erfindungsgemäss verwendet werden kann, kann eine solche sein, die in der Wärme gelierbar ist. In diesem Fall wird die wässrige Dispersion, die man durch Dispergieren des Arzneimittels in Wasser erhalten hat, zur Bewirkung der Gelierung der wasserlöslichen, hochmolekularen Substanz erwärmt. Das so gebildete Gel wird dann zusammen mit dem darin feinverteilten Arzneimittel von der wässrigen Phase abgetrennt und getrocknet. Dies spart Wärmeenergie, wie man sie sonst zur Entfernung des Lösungsmittels benötigt.

Es gibt insgesamt vier Verfahren, in welcher Weise man ein festes Arzneimittel, das kaum wasserlöslich ist, in Wasser dispergieren kann, unter Bildung einer wässrigen Dispersion von feinteiligem Arzneimittel.

Man hat bereits ein Verfahren zum Emulgieren von niedrigschmelzenden Arzneimitteln, wie Fettsäureestern von Chloramphenicol durchgeführt, bei dem man das Arzneimittel in der Wärme schmilzt und das geschmolzene Arzneimittel dann mechanisch rührt oder Scherkräften aussetzt. Das geschmolzene Arzneimittel hat jedoch eine derartig hohe Viskosität, dass es durch Scherkräfte kaum beeinflusst wird und man erzielt deshalb keine ausreichende Verkleinerung der Teilchengrösse. Der Teilchendurchmesser der nach diesem Verfahren erhaltenen Produkte liegt in den meisten Fällen bei 10 μm oder mehr.

Es ist auch bekannt, dass man die Emulgierung mit Hilfe eines oberflächenaktiven Mittels durchführt. Die für diesen Zweck geeigneten oberflächenaktiven Mittel, z.B. Polysorbat 80, gemäss den japanischen Pharmavorschriften, ist für die Herstellung von pharmazeutischen Zubereitungen zugelassen und hat eine starke Emulgier- und Lösungskraft. Geeignet ist auch HCO-60, ein Additionspolymerisationsprodukt von hydriertem Castoröl mit Äthylenoxid. Diese nicht-ionischen oberflächenaktiven Mittel werden aufgrund ihrer geringen Reaktionsfähigkeit mit dem Arzneimittel und ihrer Geschmacks- und Geruchslosigkeit in grossem Masse angewendet.

Es wurde jedoch kürzlich festgestellt, dass die Verwendung von oberflächenaktiven Mitteln zum Emulgieren Hämolyseprobleme hervorrufen kann. Zwar wurde berichtet, dass Arzneimittel bei der Verwendung von ausreichenden Mengen an oberflächenaktiven Mitteln in ausreichendem Masse zerkleinert werden können und dass sie bei in vitro Versuchen oder bei Auflösungsversuchen einen hohen Auflösungsgrad haben, jedoch liegt bei der in vivo Verabreichung der Arzneimittel an Menschen nicht immer eine Erhöhung der biologischen Wirksamkeit oder der Absorptionfähigkeit vor, und in einigen Fällen wird sogar eine Abnahme in der Blutkonzentrationskurve (AUC) festgestellt. Der Grund hierfür ist vermutlich darin zu sehen, dass die feinteiligen Arzneimittel in die Mycele des oberflächenaktiven Mittels eingebettet werden und dass dadurch die Absorption und der Verteilungsgrad im Fett vermindert wird. Weiterhin ist es bekannt, dass Chloramphenicol-Fettsäureester, Barbiturate, Sulfanylamide, Steroide (z.B. Cortisonacetat und Methylprednisolon), Riboflavin, Ubidecarenon und dergleichen, polymorph sind. Das bedeutet, dass deren Absorptionfähigkeit von der Kristallform und deren Stabilität, dem Kristallphasenübergang und dergleichen abhängt. Infolgedessen muss man bei der Herstellung von aktivierten pharmazeutischen Zusammensetzungen mit einem hohen biologischen Wirkungsgrad diese Überlegungen mit einbeziehen. Tatsächlich sind eine Reihe von Arzneimitteln, die erfindungsgemäss verwendet werden können, polymorph.

Es ist weiterhin bekannt, dass durch Verkleinerung der Teilchengrösse eines Arzneimittels dessen Oberfläche erhöht wird und dadurch die Absorption in einem Körper schneller erfolgt. Wenn man aber ein festes Arzneimittel, das in Wasser kaum löslich ist, zu feinteiligen Primärteilchen formt, so neigen diese Teilchen in den nachfolgenden Verarbeitungsstufen und der Herstellung von Granulaten oder Tabletten oder anderen pharmazeutischen Zubereitungen dazu, aneinanderzuhängen. Bei der Verabreichung können deshalb die Primärteilchen häufig nicht im Verdauungstrakt redispersiert werden und verhalten sich deshalb wie grobe Teilchen. Infolgedessen ist das Arzneimittel im Körper nicht leicht absorbierbar.

Unter Berücksichtigung der Beziehung zwischen der Magenentleerungszeit und dem Teilchendurchmesser eines Arzneimittels haben die Erfinder eine Reihe von Versuchen durchgeführt, bei denen eine Aufschlammung von feinteiligem Bariumsulfat in Wasser und eine Reihe von festen Zubereitungen von feinteiligem Bariumsulfat oral einem Patienten verabreicht wurde, und man den Durchgang durch den Magen in den unteren Verdauungstrakt röntgenografisch beobachtete. Dabei wurde festgestellt, dass die Aufschlammung von feinteiligem Bariumsulfat schnell in die Eingeweide wandert, ohne Berücksichtigung der Gegenwart oder der Abwesenheit eines Mageninhalts, während kleine Kügelchen oder Tabletten, die aus dem feinteiligen Bariumsulfat gebildet waren, im Magen während einer langen Zeit verblieben und nur langsam in den Darm wanderten. Obwohl ein Teil des Arzneimittels im Magen absorbiert wird, wird der grösste Teil im oberen Teil oder im ganzen Teil des Dünndarms, der die grösste Oberfläche hat, absorbiert. Deshalb ist es ausserordentlich wichtig, dass man die oral verabreichten Arzneimittel durch den Magen in den Dünndarm so schnell wie möglich wandern lässt. Bei einem für orale Verabreichung bestimmten Arzneimittel ist der erste Faktor, welcher die biologische Wirksamkeit des Arzneimittels bestimmt, von der Zeit abhängig, die das Arzneimittel benötigt, um in den Dünndarm (als der Absorptionsfläche mit der grössten Oberfläche) zu gelangen, ohne Berücksichtigung der Gegenwart oder der Abwesenheit eines Mageninhalts.

Das Arzneimittel, das in der vorerwähnten Weise die Absorptionsstelle erreicht hat, dringt in die Darmmucosa ein. Bei dieser Gelegenheit werden einige Arzneimittel durch passiven Transport und andere durch aktiven Transport absorbiert, je nach den pharmakologischen und physikochemischen Eigenschaften des jeweiligen Arzneimittels. Auf jeden Fall ist es eine wesentliche Voraussetzung für jedes, kaum in Wasser lösliche Arzneimittel, dass das Arzneimittel in Form von feinteiligen Teilchen an der Stelle der Absorption dispergiert vorliegt, und dass diese Teilchen im Hinblick auf den Verteilungsgrad lipophil sind.

Wie schon dargelegt, gibt es zahlreiche Veröffentlichungen über Untersuchungen zur Verminderung der Teilchengrösse eines festen Arzneimittels, jedoch sind die Teilchendurchmesser, die hier diskutiert werden, in der Grössenordnung von einigen 10 µm. Gemäss den vorerwähnten Untersuchungen der Erfinder, soll der Teilchendurchmesser eines Arzneimittels im äussersten Fall 10 µm und vorzugsweise nicht mehr als 0,5 µm, betragen, damit das Arzneimittel durch den Magen in den Dünndarm schnell und ohne Berücksichtigung der Gegenwart oder der Abwesenheit eines Mageninhalts, wandern kann. Da die meisten der festen Arzneimittel, die kaum wasserlöslich sind, wahrscheinlich auf lipoidem Weg in der Darmmucosa absorbiert werden, ist es besonders vorteilhaft, wenn man das Arzneimittel in Form von Submikronteilchen (d.h. sogenannten kolloidalen Teilchen) von nicht mehr als 0,5 µm Durchmesser dispergiert.

Es wurde bestätigt, dass bei Durchführung des erfindungsgemässen Verfahrens gemäss der dritten Verfahrensweise, bei welcher ein festes Arzneimittel, das in Wasser kaum löslich ist, in einem hydrophoben organischen Lösungsmittel dispergiert, und die erhaltene Lösung in Wasser in Gegenwart einer wasserlöslichen, hochmolekularen Substanz emulgiert wird, der Teilchendurchmesser (gemessen mit dem Elektronenmikroskop) des im Darmtrakt redispersierten Arzneimittels auf eine Grösse im Bereich von 0,5 µm verringert werden kann, wenn man ein geeignetes, hydrophobes, organisches Lösungsmittel auswählt und die Konzentration des Arzneimittels in dem hydrophoben organischen Lösungsmittel richtig einstellt.

Berücksichtigt man die Porengrösse der Darmmucosa, so ist es wahrscheinlich, dass solche Arzneimittelteilchen von Submikrongrösse, die in der pharmazeutischen Zusammensetzung enthalten sind, nicht über die wässrige Phase, sondern direkt durch die Lipoidroute der Darmmucosa absorbiert werden.

In der aktivierten pharmazeutischen Zusammensetzung gemäss der vorliegenden Erfindung enthaltenes Arzneimittel ist derartig gut redispersierbar, dass es bei oraler Verabreichung schnell in den Dünndarm wandert und dort vom Blut absorbiert wird, unter schneller Erhöhung der Konzentration im Blut.

Beispiele für wasserlösliche, hochmolekulare Substanzen, die erfindungsgemäss verwendet werden können, sind Zelloxederivate, wie Hydroxypropylzellulose, Methylzellulose, Hydroxyäthylzellulose, Hydroxypropylmethylzellulose, Hydroxypropyläthylzellulose, Carboxymethylzellulose, Carboxymethylzellulose-Natriumsalz sowie andere polymere Substanzen, wie α-Stärke, Hydroxypropylstärke, Carboxymethylstärke, Pullulan, Gummiarabikum, Tragakanthharz, Gelatine, Polyvinylalkohol und Polyvinylpyrrolidon. Von diesen wasserlöslichen, hochmolekularen Substanzen sind Hydroxypropylzellulose, Methylzellulose, Hydroxypropylmethylzellulose, Hydroxypropyläthylzellulose, Hydroxypropylamylose, Hydroxypropylpullulan und dergleichen in der Wärme gelierbar. Die vorerwähnten wasserlöslichen, hoch-

molekularen Substanzen können alleine oder in Kombination verwendet werden.

Die Verwendung einer wasserlöslichen, hochmolekularen Substanz, wie Carbowax, mit einem niedrigen Schmelzpunkt (von 100°C oder weniger) ist unerwünscht, weil man pharmazeutische Zusammensetzungen mit schlechter Redispersierbarkeit erhält.

Nachfolgend wird das erfindungsgemässe Verfahren hinsichtlich der ersten Ausführungsform beschrieben, bei welcher ein in Wasser kaum lösliches, festes Arzneimittel in einer wässrigen alkalischen Lösung gelöst und die erhaltene Lösung dann mit einer Säure unter Ausbildung einer wässrigen Dispersion des Arzneimittels neutralisiert wird. Nachfolgend wird ein Fall beschrieben, bei dem die verwendete, wasserlösliche, hochmolekulare Substanz keine Geliereigenschaften in der Wärme hat.

Ein Arzneimittel (z.B. Phenytoin), das bei Raumtemperatur ein Feststoff ist und das kaum in Wasser löslich ist, und das in einer wässrigen alkalischen Lösung löslich ist, wird in einer Gummiarabikum enthaltenden, wässrigen alkalischen Lösung gelöst. Zu der Lösung gibt man unter Rühren bis zur Neutralisation der Lösung eine Säure und fällt dadurch das Arzneimittel in Form von feinverteilten Teilchen aus. Diese so erhaltene wässrige Dispersion wird sprühgetrocknet, wodurch man eine aktivierte pharmazeutische Zusammensetzung mit einer guten Redispersierbarkeit in Wasser erhält. Wendet man z.B. Phenytoin als Arzneimittel an, so besteht die pharmazeutische Zusammensetzung aus Phenytoin und Gummiarabikum und die feinteiligen Teilchen von Phenytoin sind mit dem Gummiarabikum beschichtet.

Anstelle einer Sprühtrocknung kann man die vorerwähnte wässrige Dispersion auch direkt granulieren, indem man sie auf einen Träger (z.B. Lactose, Stärke, mikrokristalline Zellulose, leichtes Siliziumdioxid und dergleichen) in einem Fließbett-Sprühgranulator aufsprüht.

Die zweite Ausführungsform ist dann anwendbar, wenn man ein festes Arzneimittel, das in Wasser kaum löslich ist, das aber in einer wässrigen sauren Lösung gelöst werden kann, anwendet. Das Verfahren ist dabei das gleiche wie das erste, mit der Ausnahme, dass man das Arzneimittel in einer wässrigen sauren Lösung löst und die erhaltene Lösung dann mit Alkali neutralisiert.

Beispiele für feste, kaum in Wasser lösliche Arzneimittel, die in einer wässrigen alkalischen Lösung löslich sind, sind Jopansäure, Ithalamsäure, Indomethacin, Nalidixinsäure, Trichlormethiazid, Barbitol, Hydrochlorothiazid, Phenytoin, Phenylbutazon, Phenobarbital, Furosemid, Dehydrocholinsäure, Propylthiouracil, Methylthiouracil, Methotrexat, Folsäure, Jodamid, Riboflavin und dergleichen.

Beispiele für kaum in Wasser lösliche feste Arzneimittel, die in einer wässrigen sauren Lösung löslich sind, sind Äthylaminobenzoat, Äthionamid, Ajmalin, Sulfamethoxazol, Sulfamonomethoxin, Sulfisoxazol, Tetracyclin, 1-Tryptophan, Perphenazinmaleat, Norepinephrin, Methylidopa, Levodopa und dergleichen.

Bei der ersten und der zweiten Ausführungsform, bei der eine Neutralisierungsstufe einer Lösung des Arzneimittels unter Bildung einer wässrigen Dispersion des fein verteilten Arzneimittels angewendet wird, kann man eine wasserlösliche, hochmolekulare Substanz, z.B. Hydroxypropylzellulose, die in der Wärme gelbildende Eigenschaften hat, verwenden. In diesem Fall wird das erfindungsgemässe Verfahren in folgender Weise durchgeführt.

Ein bei Raumtemperatur festes, kaum in Wasser lösliches Arzneimittel, das in einer wässrig alkalischen Lösung löslich ist, wird in einer wässrig alkalischen Lösung gelöst. Dann gibt man zu der Lösung eine in der Wärme gelierbare

wasserlösliche, hochmolekulare Substanz (z.B. Hydroxypropylzellulose mit einer Geliertemperatur von 60°C) und rührt so lange, bis sich die Hydroxypropylzellulose vollständig aufgelöst hat. Zu der erhaltenen Lösung gibt man unter Rühren zum Neutralisieren der Lösung eine Säure und fällt dadurch das Arzneimittel in Form von feinteiligen Teilchen aus. Anschliessend wird die wässrige Dispersion auf eine Temperatur von 80°C oder mehr zum Gelieren der Hydroxypropylzellulose erwärmt. Das so gebildete Gel wird dann zusammen mit dem eingeschlossenen feinteiligen Arzneimittel durch Filtrieren abgetrennt, mit warmem Wasser bei 80°C oder mehr zur Entfernung des bei der Neutralisation gebildeten Salzes gewaschen und dann getrocknet. Obwohl das Arzneimittel in Form von feinteiligen Teilchen vorliegt, sind diese in dem Gel der wasserlöslichen, hochmolekularen Substanz eingeschlossen und sind deshalb gut filtrierbar, ohne dass sie das Filtermedium verstopfen.

Falls das Arzneimittel in einer wässrigen, sauren Lösung löslich ist, kann man gleichfalls eine in der Wärme gelierende wasserlösliche, hochmolekulare Substanz, wie vorher erwähnt, verwenden, mit der Ausnahme, dass die erhaltene Lösung mit Alkali neutralisiert wird.

Beim Ausfällen von feinteiligen Teilchen des Arzneimittels aus der Lösung verschwinden die kleineren Teilchen allmählich und die grösseren wachsen im Laufe der Zeit an. Bei den erfindungsgemäss hergestellten pharmazeutischen Zusammensetzungen sind die feinteiligen Teilchen mit der wasserlöslichen, hochmolekularen Substanz bedeckt. Deshalb beobachtet man kein Teilchenwachstum und das Arzneimittel bleibt stabil im feinteiligen Zustand. Dies ist eines der wesentlichen Merkmale der vorliegenden Erfindung.

Nachfolgend wird die Herstellung einer aktivierten pharmazeutischen Zusammensetzung nach der dritten Ausführungsform beschrieben, bei welcher ein festes, kaum in Wasser lösliches Arzneimittel in einem hydrophoben organischen Lösungsmittel gelöst wird und die erhaltene Lösung dann in Wasser in Gegenwart einer wasserlöslichen hochmolekularen Substanz emulgiert wird, worauf man dann die Lösungsmittel aus der Emulsion entfernt. Bei diesem Verfahren können die Lösungsmittel (Wasser und organisches Lösungsmittel) aus der Emulsion durch eine geeignete Trocknungstechnik entfernt werden. Ein Sprühtrocknen in einem Fliessbett-Sprühgranulator wird bevorzugt, um die Lösungsmittel so schnell wie möglich zu verdampfen. Sobald die Lösungsmittel entfernt sind, werden die feinteiligen Arzneimittelteilchen mit der wasserlöslichen hochmolekularen Substanz beschichtet, so dass sie weder zu einer Masse agglomerieren noch eine Korngrössenvergrösserung stattfindet. Gibt man sie zu Wasser, so löst sich die wasserlösliche, hochmolekulare Substanz und ermöglicht dadurch das leichte Redispersieren des Arzneimittels in dem Wasser.

Eine organische Lösung des Arzneimittels wird in Gegenwart einer wasserlöslichen, hochmolekularen Substanz in Wasser emulgiert. Dies bedeutet, dass die wasserlösliche, hochmolekulare Substanz in dem Wasser oder der organischen Lösungsmittellösung vorliegen kann oder dass man sie zur Zeit der Emulgierung zugibt. Bei der dritten Ausführungsform kann man eine wasserlösliche hochmolekulare Substanz verwenden, die in der Wärme geliert, um dadurch die Gelierungsphänomene auszunutzen.

Unter Verwendung einer in der Wärme gelbildenden wasserlöslichen, hochmolekularen Substanz stellt man in gleicher Weise wie vorher angegeben, eine Emulsion her. Diese Emulsion wird dann zur Bewirkung der Gelierung der wasserlöslichen hochmolekularen Substanz erwärmt. Vorzugsweise erwärmt man auf 80°C oder darüber, um die

Gelierung zu bewirken. Das so gebildete Gel setzt sich dann ab oder schwimmt und trennt sich von der wässrigen Phase zusammen mit dem kolloidal dispergierten organischen Lösungsmittel. Dieses Gel wird durch Filtrieren oder in anderer geeigneter Weise abgetrennt und getrocknet, wobei man die aktivierte pharmazeutische Zusammensetzung erhält.

Das abgetrennte Gel kann entweder im Vakuum bei Beibehaltung der Gelierungstemperatur getrocknet werden oder, indem man es auf Raumtemperatur kühlt und dann sprühtrocknet. In jedem Fall bleibt der feinverteilte Zustand der organischen Lösungsmittellösung im Wasser während der Trocknungsstufe erhalten.

Bei der dritten Ausführungsform, welche eine Gelierungsstufe einschliesst, werden die feinverteilten Teilchen des Arzneimittels mit der wasserlöslichen hochmolekularen Substanz beschichtet, sobald die Teilchen ausgefällt werden. Infolgedessen findet weder eine Agglomeration zu einer Masse nach eine Vergrösserung der Korngrösse statt. Die dritte Ausführungsform unter Einbeziehung einer Gelierungsstufe ist insofern vorteilhaft, als man das Gel leicht von der Flüssigphase abtrennen kann und deshalb kann man die Wärmeenergie, die zur Entfernung des Lösungsmittels benötigt würde, sparen.

Das bei der dritten Ausführungsform verwendete hydrophobe organische Lösungsmittel kann irgendein organisches Lösungsmittel sein, das beim Vermischen mit Wasser sich von diesem abtrennt und eine extra Schicht bildet. Niedrigsiedende, organische Lösungsmittel, wie Chloroform, Methylchlorid, Trichloräthylen, Trichloräthan, Tetrachlorkohlenstoff, Benzin, n-Hexan, Benzol, Toluol, Xylol, Äthyläther, Isopropyläther, Methyläthylketon, Äthylacetat und dergleichen, können bevorzugt verwendet werden, weil sie während der Trocknungsstufe leicht verdampft werden können.

Um die Auflösungskraft des hydrophoben organischen Lösungsmittels zu verbessern und/oder die Emulgierbarkeit der organischen Lösungsmittellösung zu erleichtern, kann man ein oder mehrere hydrophile organische Lösungsmittel, wie Äthanol, Isopropylalkohol, Aceton und dergleichen, zu den vorerwähnten hydrophoben organischen Lösungsmitteln zugeben.

Die vorerwähnten hydrophoben organischen Lösungsmittel können auch nicht-flüchtige, ölige Substanzen sein, die nach dem Trocknen zurückbleiben und die ohne nachteilige Wirkung oral verabreicht werden können. Beispiele für solche nicht-flüchtigen, öligen Substanzen sind Glyzeride, Flüssigparaffin, Squalan, Squalen, Lecithin, Pristan, niedrig-HLB-Sorbit-Fettsäureester, niedrig-HLB-Saccharose-Fettsäureester, Polyglyzerin-Fettsäureester und dergleichen. Es ist bekannt, dass Arzneimittel im amorphen Zustand besser löslich und absorbierbar sind als im kristallinen Zustand. Eines der wesentlichen Merkmale bei dem dritten Verfahren besteht darin, insbesondere wenn das verwendete Arzneimittel polymorph ist, dass man das im amorphen oder nicht-kristallinen Zustand befindliche Arzneimittel leicht dadurch bilden kann, dass man entweder ein solches nicht-flüchtiges Öl als hydrophobes organisches Lösungsmittel verwendet, oder indem man eine solche nicht-flüchtige ölige Substanz zu einem der vorerwähnten niedrigsiedenden hydrophoben organischen Lösungsmittel gibt. Auch wenn das Arzneimittel nicht polymorph ist, dient eine solche Massnahme zur Modifizierung des Verteilungsverhältnisses des Arzneimittels und damit zur Erhöhung der biologischen Wirksamkeit.

Bei der Durchführung des erfindungsgemässen Verfahrens nach der dritten Ausführungsform, bei welcher ein festes Arzneimittel, das kaum in Wasser löslich ist, in einem hydrophoben organischen Lösungsmittel gelöst und die erhaltene Lösung dann in Wasser in Gegenwart einer was-

serlöslichen hochmolekularen Substanz emulgiert wird, wird die wasserlösliche, hochmolekulare Substanz vorzugsweise in einer Menge von nicht weniger als 5 Gew.-%, bezogen auf das Gewicht des Wassers, angewendet. Gewünschtenfalls können ein oder mehrere Exzipienten, wie Stärke, Lactose, Mannit, gepulverte Zellulose, Siliziumdioxid und dergleichen, zu dem Wasser zugegeben werden, je nach der pharmazeutischen Form, Dosierung und anderen Faktoren.

Das hydrophobe organische Lösungsmittel kann in einer solchen Menge angewendet werden, dass sich das Arzneimittel darin löst oder gleichmässig in kolloidalem Zustand dispergiert. Wird ein niedrigsiedendes hydrophobes organisches Lösungsmittel verwendet, das dann während der Trocknungsstufe verdampft wird, so ist es vorteilhaft, das Arzneimittel um ein Vielfaches bis zu einigen Zehnfachen zu verdünnen, weil dann die Teilchengrösse der Arzneimittelteilchen in der gebildeten pharmazeutischen Zusammensetzung ausreichend klein ist. Im allgemeinen kann das Arzneimittel zu feinteiligen Teilchen von nicht mehr als 1 µm Durchmesser gebildet werden, indem man 1 Gew.-Teil des Arzneimittels in wenigstens einem Gewichtsteil, vorzugsweise 5 bis 20 Gew.-Teilen des hydrophoben organischen Lösungsmittels löst. Nach der vorerwähnten dritten Ausführungsform kann das erfindungsgemässe Verfahren im wesentlichen ohne Hilfe eines oberflächenaktiven Mittels durchgeführt werden. Man kann jedoch eine geringe Menge eines oberflächenaktiven Mittels zugeben, um die Benetzbarkeit des Arzneimittels und die Dispergierbarkeit im Verdauungstrakt zu verbessern. Zu diesem Zweck verwendet man Dioctylnatriumsulfosuccinat (DOSS), Saccharose-Fettsäureester und dergleichen, weil diese keine hämolytische Wirkung haben.

Typische Beispiele für feste Arzneimittel, die kaum in Wasser löslich sind, aber in hydrophobem organischen Lösungsmittel gelöst werden können, sind Ajmalin, Isopropylantipyrin, Chininäthylsulfat, Äthenzamid, Erythromycin, Erythromycin-Fettsäureester, Kitasamycin, Chlorpropamid, Chlormezanone, Cortisonacetat, Diazepam, Digitoxin, Cyclophosphamid, Spironolacton, Nalidinsäure, Amobarbital, Indamethacin, Josamycin, Nifedipin, Ubidecarenon, Chloramphenicolpalmitat und dergleichen.

Nachfolgend wird die Herstellung der aktivierten pharmazeutischen Zusammensetzung nach der vierten Ausführungsform beschrieben, bei welcher ein festes Arzneimittel, das in Wasser kaum löslich ist, in einer wässrigen Lösung einer wasserlöslichen, hochmolekularen Substanz pulverisiert wird und aus der erhaltenen wässrigen Dispersion dann das Wasser entfernt wird.

Bei diesem Verfahren wird eine wässrige Lösung einer wasserlöslichen, hochmolekularen Substanz verwendet. Man kann jedoch ein hydrophiles, organisches Lösungsmittel zu der Lösung hinzugeben, solange die wasserlösliche hochmolekulare Substanz nicht ausfällt. Zu diesem Zweck kann man z.B. Methanol, Äthanol, Isopropylalkohol, Aceton und dergleichen verwenden. Die Zugabe eines hydrophilen organischen Lösungsmittels beschleunigt die Trocknungsstufe und bewirkt im Falle einiger Arzneimittel eine verbesserte Teilchengrössenverminderung.

Ist die wasserlösliche, hochmolekulare Substanz in einem organischen Lösungsmittel löslich, und das feste Arzneimittel, das in Wasser kaum löslich ist, im wesentlichen in dem organischen Lösungsmittel unlöslich, so kann man die vorliegende Erfindung zur Herstellung einer aktivierten pharmazeutischen Zusammensetzung auch durchführen, indem man das Arzneimittel in einer Lösung der wasserlöslichen, hochmolekularen Substanz in einem organischen Lösungs-

mittel pulverisiert und das organische Lösungsmittel aus der erhaltenen Dispersion dann entfernt.

Zum Pulverisieren des Arzneimittels kann man alle Nasszerkleinerungsvorrichtungen, wie Kugelmøhlen, Schwingmøhlen und dergleichen, anwenden. Bei Verwendung einer solchen Nasszerkleinerungsmaschine wird das Arzneimittel in einer wässrigen Lösung einer wasserlöslichen hochmolekularen Substanz pulverisiert. Da Nasszerkleinerungsvorrichtungen eine grössere Pulverisierungskraft haben als Trockenzerkleinerungsvorrichtungen, kann man eine wässrige Dispersion mit ausreichend feinen Teilchen erhalten.

Es wird jedoch bevorzugt, das Arzneimittel vor der Nassmahlstufe trocken zu zermahlen. Die Verwendung eines in dieser Weise zuvor durch eine Trockenvermahlungsstufe behandelten Arzneimittels ist deshalb wünschenswert, weil man die nachfolgende Nassmahlstufe einfacher durchführen kann. Als Ergebnis der Nassmahlstufe erhält man feinteilige Teilchen mit einer Grösse von im wesentlichen zwischen 0,5 µm oder weniger bis 5 µm Durchmesser.

Die erhaltene wässrige Dispersion des feinteiligen Arzneimittels wird vorzugsweise mit einem Sprühtrockner getrocknet. Alternativ kann man die Dispersion auch trocknen, indem man sie auf ein Exzipient (z.B. Lactose, Stärke, mikrokristalline Zellulose, kolloidales Siliziumdioxid und dergleichen) in einem Fließbett-Sprühgranulator sprüht.

Gemäss der vierten Ausführungsform kann man das Arzneimittel auch in einer wässrigen Lösung einer wasserlöslichen hochmolekularen Substanz, die in der Wärme geliert, pulverisieren. In diesem Falle wird die erhaltene wässrige Dispersion des feinteiligen Arzneimittels erwärmt, um die Gelierung der wasserlöslichen, hochmolekularen Substanz zu bewirken. Die Erwärmungstemperatur muss nur hoch genug sein, damit die Gelierung eintritt und liegt im allgemeinen im Bereich von 80 bis 90°C. Das so gebildete Gel, welches das feinteilige Arzneimittel einschliesst, fällt aus der flüssigen Phase aus. Dann wird das Gel von der Flüssigphase abgetrennt, so dass man die Wärmeenergie für das Trocknen des Gels einsparen kann. Die Abtrennung des Gels aus der flüssigen Phase kann durch Filtrieren oder auf andere Weise erfolgen. Im Falle des Filtrierens wirkt das Gel als Filterhilfe. Das heisst, dass das Gel ein Verstopfen des Filtermediums durch das feinteilige Arzneimittel verhindert und auf diese Weise das Filtrieren erleichtert. Während der Trennstufe wird das Gel vorzugsweise bei oder oberhalb der Gelierungstemperatur gehalten.

Falls es unmöglich ist, das Gel bei oder oberhalb der Gelierungstemperatur zu halten, wird das Gel vorzugsweise sprühgetrocknet, um ein Wachstum oder eine Agglomeration der primären Arzneimittelteilchen zu verhindern.

Gemäss der vorerwähnten vierten Ausführungsform, bei welcher ein festes, in Wasser kaum lösliches Arzneimittel in einer wässrigen Lösung einer wasserlöslichen hochmolekularen Substanz unter Bildung einer wässrigen Dispersion des feinteiligen Arzneimittels pulverisiert wird, kann das erfindungsgemässe Verfahren im wesentlichen ohne die Hilfe von oberflächenaktiven Mitteln durchgeführt werden. Man erhält jedoch pharmazeutische Zusammensetzungen mit einer guten Wasserbenetzbarkeit, wenn man zuvor sehr geringe Mengen an oberflächenaktiven Mitteln zu der wässrigen Lösung der wasserlöslichen hochmolekularen Substanz zugeibt. Bei der vierten Ausführungsform mit der Gelierungsstufe, kann man pharmazeutische Zusammensetzungen mit guter Wasserbenetzbarkeit vorteilhaft erzielen, indem man das Gel durch Filtrieren abtrennt und dann mit Wasser, das eine sehr geringe Menge an einem oberflächenaktiven Mittel enthält, wäscht. Wie bereits erwähnt, werden für diesen Zweck oberflächenaktive Mittel (z.B. Dioctylnatriumsulfosuccinat), die praktisch keine Mycele bilden, bevorzugt. Da-

bei ist jedoch festzuhalten, dass man durch die Verwendung von grossen Mengen an oberflächenaktiven Mitteln die Redispersierbarkeit in Wasser des Arzneimittels zwar erhöhen kann, dass aber andererseits deren biologische Aktivität dadurch verschlechtert werden kann.

Die erfindungsgemäss hergestellten, aktivierten pharmazeutischen Zusammensetzungen weisen einen hohen biologischen Wirkungsgrad auf, und zwar nicht nur bei ihrer Anwendung in Pulverform, sondern auch in Form von Granulaten, Tabletten, Kapseln, Suppositorien und anderen pharmazeutischen Zubereitungen.

Die Erfindung wird in den nachfolgenden Beispielen weiter erläutert.

Beispiel 1

50 g Natriumhydroxid werden in 1,5 l Wasser gelöst. In dieser Lösung werden 200 g Phenytoin und 20 g Hydroxypropylzellulose (L-Typ, hergestellt und vertrieben von Nippon Soda Co. Ltd., Japan) gelöst. Die wässrige Lösung aus Phenytoin, Natriumhydroxid und Hydroxypropylzellulose wurde kräftig gerührt und dabei wurden 0,5 l Wasser, enthaltend 100 g Zitronensäure, nach und nach zugegeben, um die Lösung zu neutralisieren und wobei das Phenytoin ausfiel. Die weisse trübe Lösung wurde dann auf etwa 90°C zur Gelierung der Hydroxypropylzellulose erwärmt. Der so gebildete Niederschlag wurde durch Filtrieren abgetrennt und mit 3 l 80°C warmem oder wärmerem Wasser gewaschen.

Direkt nach dem Waschen wurde der Niederschlag getrocknet, indem man ihn in einen auf 110°C vorerwärmten Heisslufttrockenofen gab. Dann wurde der Niederschlag in einer Pulverisierungsvorrichtung zu einem Pulver zerkleinert. Das gebildete Phenytoinpulver redispersierte sehr leicht in Wasser unter Bildung einer weissen Suspension.

Unter Verwendung einer Lösung, die erhalten worden war durch Zugabe von 0,05 Gew.-% Polysorbat 80 zu der Lösung I für den Zerfallstest gemäss dem japanischen Arzneibuch, wurden das Phenytoinpulver, das gemäss diesem Beispiel hergestellt wurde, und zwei im Handel erhältliche Zubereitungen A und B von in Japan erhältlichem Phenytoin einem Zerfallstest unterworfen, der auf der Paddelmethode beruhte (100 Upm, Phenytoin 50 mg/l). Die erzielten Ergebnisse sind in Fig. 1 gezeigt, worin die Kurven I-I, II-II und III-III die aktivierte Zubereitung des Beispiels 1, die handelsübliche Zubereitung A bzw. die handelsübliche Zubereitung B darstellen.

Die aktivierte Zubereitung von Beispiel 1 und die handelsüblichen Zubereitungen A und B wurden getrennt Menschen per os in einer Dosis von 4 mg Phenytoin pro kg Körpergewicht verabreicht. Während 8 Stunden nach der Verabreichung wurde dann die Konzentration an Phenytoin im Blut periodisch untersucht. Die erzielten Ergebnisse werden in Tabelle 1 gezeigt.

Bei dem oben erwähnten Auflösungsversuch wies die handelsübliche Zubereitung A eine langsame Auflösungsgeschwindigkeit und einen niedrigen Auflösungsgrad auf, wie in Fig. 1 gezeigt wird. Aus Tabelle 1 wird ausserdem ersichtlich, dass das Phenytoin kaum in das Blut einge-

führt wurde. Aus Fig. 1 ist auch ersichtlich, dass die handelsübliche Zubereitung B eine beachtliche Erhöhung der Konzentration von Phenytoin im Blut erzielte, jedoch mit einer gewissen Verzögerung.

Demgegenüber zeigt die aktivierte Zubereitung des Beispiels 1 eine Erhöhung der Phenytoinkonzentration im Blut schon 1 Stunde nach der Verabreichung und man erhielt einen $\bar{x}$ -Wert von 2,112 $\mu\text{g/ml}$. 3 oder 4 Stunden nach der Verabreichung erreichte die Phenytoinkonzentration im Blut einen Maximalwert von etwa 5 bis 6 $\mu\text{g/ml}$. Das heisst, dass die aktivierte Zubereitung des Beispiels 1 eine merklich höhere biologische Aktivität aufwies und einen ausserordentlich hohen AUC-Wert hatte im Vergleich zu den handelsüblichen Zubereitungen A und B.

TABELLE 1

Konzentration an Phenytoin im Blut (in $\mu\text{g/ml}$) nach oraler Verabreichung von handelsüblichen Phenytoin-Zubereitungen und aktivierten Phenytoin-Zubereitungen

	handelsübliche Zubereitung A						handelsübliche Zubereitung B						aktivierte Zubereitung gemäss Beispiel 1 der Erfindung					
Zeit (h)	1	2	3	4	6	8	1	2	3	4	6	8	1	2	3	4	6	8
A	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1,7	1,7	1,7	1,8	4,8	4,6	5,0	4,9	4,2
B	0	0	0	0	0	0	0	0	1,6	1,7	1,8	1,7	<1	2,8	3,6	5,5	4,3	4,4
C	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1,5	1,6	2,2	4,7	5,9	6,1	5,5	5,5
D	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1,6	2,0	2,2	2,6	4,6	6,4	6,4	5,5	5,5
E	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1,3	1,7	1,8	<1	4,4	5,8	6,0	5,2	5,1
F	0	0	0	0	0	0	0	0	1,3	1,7	1,6	1,7	2,8	4,5	5,4	6,0	5,8	4,5
G	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1,2	1,8	2,5	1,2	4,2	5,0	5,5	4,7	4,0
H	0	0	0	0	0	1,0	0	0	0	1,4	1,9	3,3						
$\bar{x}$						0,1			0,4	1,3	1,8	2,1	2,12	4,29	5,24	5,79	5,13	4,74

Beispiel 2

50 g Sulfisoxazol wurden in 5 l 0,1 n Chlorwasserstoffsäure gelöst. In dieser Lösung wurden 10 g Methylzellulose gelöst. Unter Rühren der gebildeten Lösung wurden nach und nach 1,0 l einer 0,5 n Natriumhydroxidlösung zum Ausfällen des Sulfisoxazols zugegeben. Die Suspension wurde auf 80°C oder darüber zur Gelierung der Methylzellulose erwärmt. Der gebildete Niederschlag wurde durch Filtrieren abgetrennt und gründlich mit 3 l kochendem Wasser gewaschen. Anschliessend wurde der Niederschlag durch Verkneten mit 20 g kolloidalem Siliziumdioxid gemäss dem japanischen Arzneibuch granuliert und die Mischung wurde durch ein 40 Maschen-Sieb extrudiert und das Extrudat wurde getrocknet. Beim Einführen in Wasser zerfielen die trockenen Granulate sehr schnell und redispergierten sich in dem Wasser.

Unter Verwendung der Lösung I bei dem Zerfallsversuch gemäss dem japanischen Arzneibuch wurden die gemäss diesem Beispiel hergestellten trockenen Granulate und eine im Handel erhältliche Zubereitung von Sulfisoxazol einem Auflösungsversuch unterworfen, der auf der Paddelmethode beruhte (100 Upm, Sulfisoxazol 200 mg/l). Die Ergebnisse werden in Fig. 2 gezeigt, wo die Kurven IV-IV und V-V die aktivierte Zubereitung von Beispiel 2 bzw. die handelsübliche Zubereitung zeigen.

Beispiel 3

10 g Nalidixinsäure wurden in 100 ml 1 n Natriumhydroxid gelöst. In dieser Lösung wurde 1 g Hydroxypropylmethylzellulose gelöst. Die Lösung wurde dann mit 100 ml 1 n Chlorwasserstoffsäure neutralisiert, wobei die Nalidixinsäure ausfiel und sich in dem Wasser dispergierte. Die erhaltene Suspension wurde zur Gelierung der Hydroxypropylmethylzellulose auf 80°C erwärmt. Der gebildete Niederschlag wurde durch Filtrieren abgetrennt und gründlich mit heissem Wasser von 90°C oder mehr gewaschen, dann in einem Heisslufttrockenofen, wie im Beispiel 1, getrocknet und dann in einem Mörser zu einem Pulver zerkleinert. Das erhaltene Pulver wurde sehr schnell redispergiert und suspendierte sich gut in Wasser, wie bei dem Zerfallstest für die Lösungen I und II gemäss dem japanischen Arzneibuch.

Beispiel 4

Eine Lösung aus 60 g Erythromycinstearat und 15 g Migriol 812 (hergestellt und vertrieben von der Dynamit Nobel AG, Westdeutschland) in 200 ml Chloroform wurde zu einer Lösung aus 35 g Gummiarabikum in 100 ml Wasser gegeben und diese Mischung wurde mittels Polytron (hergestellt von der Kinematica Co., Schweiz) emulgiert. Die erhaltene Emulsion wurde in einem Sprühtrockner getrocknet. Das so erhaltene Pulver zeigte sehr gute Redispergierbarkeit in Wasser. Beim Messen mit einem Elektronenstrahlabstastmikroskop wurden Durchmesser der redispergierten Teilchen im Bereich von 0,1 bis 3,0 µm festgestellt (das gleiche Elektronenabstastmikroskop wurde zur Messung der Teilchendurchmesser bei allen nachfolgenden Beispielen verwendet).

Das gemäss diesem Beispiel hergestellte Erythromycinstearatpulver und eine handelsübliche Zubereitung A, enthaltend Erythromycinstearat, wurden getrennt 6 Erwachsenen Männern in einer Dosis von 4 mg Erythromycinstearat pro kg Körpergewicht oral verabreicht. Dann wurde die Konzentration an Erythromycin in dem Blut periodisch untersucht. Es wurde ein Kreuzversuch durchgeführt, bei welchem jeder Empfänger zwei Zubereitungen mit einer Unterbrechung von 1 Woche erhielt. Die erhaltenen Ergebnisse werden in Fig. 3 gezeigt, wo die Kurven VI-VI und VII-VII die

aktivierte Zubereitung gemäss Beispiel 4 bzw. die handelsübliche Zubereitung angeben.

Beispiel 5

5 Eine Lösung aus 5 g Ajmalin und 2 g Sojabohnenöl in 20 ml Chloroform wurde zu einer Lösung aus 5 g Tragacanthgummi in 20 ml Wasser gegeben, und diese Mischung wurde in gleicher Weise wie in Beispiel 4 emulgiert. Die erhaltene Emulsion wurde wie in Beispiel 4 getrocknet. Das erhaltene Pulver zeigte eine sehr gute Redispergierbarkeit in Wasser. Messung mit einem Elektronenmikroskop zeigte, dass die redispergierten Teilchen eine Teilchengrösse im Bereich von 0,5 bis 2,5 µm hatten.

Beispiel 6

15 Eine Lösung aus 10 g Indomethacin in 50 ml Methylenchlorid wurde zu einer 50%igen wässrigen Lösung aus Äthanol, enthaltend 5 g Hydroxypropylzellulose, gegeben und diese Mischung wurde mit Polytron wie in Beispiel 4 emulgiert. In einem Sprühtrockner, entsprechend dem in Beispiel 4, wurde die erhaltene Emulsion getrocknet, bis das Lösungsmittel vollständig entfernt war. Das so erhaltene Pulver zeigte eine sehr gute Redispergierbarkeit in Wasser und der Durchmesser der redispergierten Teilchen lag im Bereich von 0,1 bis 1,5 µm.

Beispiel 7

Eine Lösung aus 20 g Kitasamycin in 250 ml Tetra-chlorkohlenstoff wurde zu einer Lösung aus 10 g Gummiarabikum und 10 g α-Stärke in 300 ml Wasser gegeben und die Mischung wurde in gleicher Weise wie in Beispiel 4 aufgearbeitet. Das dabei erhaltene Pulver zeigte eine gute Redispergierbarkeit in Wasser und die redispergierten Teilchen hatten einen Durchmesser im Bereich von 0,8 bis 3,5 µm.

Beispiel 8

2 g Nifedipin und 0,5 g Squalan wurden in 10 ml Chloroform gelöst. Zu dieser Lösung gab man eine Lösung aus 0,5 g Gummiarabikum und 0,5 g Gelatine in 130 ml Wasser. Die Mischung wurde wie in Beispiel 4 emulgiert und die erhaltene Emulsion dann in einem Sprühtrockner getrocknet, bis das Chloroform und das Wasser vollständig entfernt waren. Das erhaltene Pulver zeigte eine gute Redispergierbarkeit in Wasser und der Durchmesser der redispergierten Teilchen lag im Bereich von 0,1 bis 3,0 µm.

Das in diesem Beispiel hergestellte Nifedipinpulver und eine handelsübliche eingekapselte flüssige Zubereitung von Nifedipin wurden getrennt 4 männlichen Ratten in einer Dosis von 3 mg Nifedipin pro kg Körpergewicht per os verabreicht. Dann wurde periodisch die Konzentration an Nifedipin im Blut bestimmt. Dieser Test wurde als Kreuzversuch durchgeführt, wobei jede Ratte zwei Zubereitungen in einem Intervall von 1 Woche erhielt. Die Ergebnisse werden in Fig. 4 gezeigt, wo die Kurven VIII-VIII und IX-IX die aktivierte Zubereitung des Beispiels 8 bzw. die handelsübliche Zubereitung darstellen.

Beispiel 9

10 g Flufenaminsäure wurden in 100 ml Chloroform gelöst. Diese Lösung wurde zu einer Lösung aus 10 g Hydroxypropylmethylzellulose in 100 ml Wasser gegeben. Die Mischung wurde in gleicher Weise wie in Beispiel 4 emulgiert und die erhaltene Emulsion wurde auf einem Sprühtrockner getrocknet unter vollständiger Entfernung von Chloroform und Wasser. Das erhaltene Pulver zeigte eine gute Redispergierbarkeit in Wasser und der Durchmesser der redispergierten Teilchen lag im Bereich von 0,4 bis 1,8 µm.

Beispiel 10

20 g Chloramphenicolpalmitat und 10 g Migriol 812 (hergestellt und vertrieben von der Dynamit Nobel AG, Westdeutschland) wurden in 100 ml Chloroform gelöst. Zu dieser Lösung wurden 30 ml Äthanol und 15 g Hydroxypropylzellulose und anschliessend 250 ml Wasser gegeben. Das Gemisch wurde wie in Beispiel 4 emulgiert und die entstandene Emulsion in gleicher Weise wie in Beispiel 4 getrocknet. Das erhaltene Pulver zeigte eine gute Redispersierbarkeit in Wasser und der Durchmesser der redispersierten Teilchen lag im Bereich von 0,1 bis 1,2 µm.

Das in diesem Beispiel hergestellte Chloramphenicolpalmitatpulver und eine im Handel erhältliche Zubereitung von Chloramphenicolpalmitat wurden getrennt 4 männlichen Ratten in einer Einzeldosis von 250 ng Chloramphenicol pro kg Körpergewicht per os verabreicht. Dann wurde die Konzentration an Chloramphenicol im Blut periodisch bestimmt. Die Ergebnisse werden in Fig. 5 gezeigt, wo die Kurven X-X und XI-XI die aktivierte Zubereitung von Beispiel 10 bzw. die im Handel erhältliche Zubereitung zeigen.

Vergleichsversuch 1

Chloramphenicolpalmitat wurde nicht in einem hydrophoben organischen Lösungsmittel aufgelöst, sondern geschmolzen und in Wasser emulgiert. Die erhaltene Emulsion wurde auf einem Sprühtrockner bis zur vollständigen Entfernung des Wassers getrocknet. Das so erhaltene Pulver wurde hinsichtlich der Redispersierbarkeit in Wasser und der Teilchengrösse der redispersierten Teilchen untersucht.

5 g Hydroxyäthylzellulose und 280 mg Wasser wurden zu 20 g Chloramphenicolpalmitat gegeben. Diese Mischung wurde auf 95°C bis zur Schmelze und Verflüssigung des Chloramphenicolpalmitats erwärmt und mittels Polytron bei 20.000 Upm während 10 Minuten emulgiert. Die entstandene Emulsion wurde in einem Sprühtrockner getrocknet, bis das Wasser vollständig entfernt war. Beim Einführen in Wasser zeigte das so erhaltene Pulver eine derart schlechte Redispersierbarkeit, dass es nur unter ziemlich kräftigem Rühren dispergiert werden konnte. Der Durchmesser der redispersierten Teilchen war nicht kleiner als 15 µm.

Beispiel 11

100 g 1-Isopropyl-7-methyl-4-phenyl-2(1H)-chinazolinon (IMBQ) und 3 g Migriol 812 wurden in 250 ml Chloroform gelöst. Zu der Lösung wurden 50 ml Äthanol, 40 g Methylzellulose und 400 ml Wasser gegeben. Das Gemisch wurde wie in Beispiel 4 emulgiert und die erhaltene Emulsion wurde auf einem Sprühtrockner getrocknet bis das Chloroform, Äthanol und Wasser vollständig entfernt waren.

Das erhaltene Pulver zeigte eine gute Redispersierbarkeit in Wasser und der Durchmesser der redispersierten Teilchen war nicht grösser als 1 µm.

Das gemäss diesem Beispiel hergestellte IMPQ-Pulver und eine im Handel erhältliche Zubereitung von IMPQ wurden getrennt per os 2 Gruppen Menschen in einer Dosis von 200 mg IMPQ verabreicht. Jede Gruppe bestand aus 7 erwachsenen Männern mit einem Durchschnittsgewicht von 61 kg. Dann wurde die Konzentration von IMPQ im Blut periodisch bestimmt. Dieser Test wurde als Kreuztest durchgeführt, bei dem jede Person zwei Zubereitungen in einem Abstand von einer Woche erhielt. Die erzielten Ergebnisse werden in Fig. 6 gezeigt, wo die Kurven XII-XII und XIII-XIII die aktivierte Zubereitung von Beispiel 11 bzw. die handelsübliche Zubereitung darstellen.

Beispiel 12

4 g Ubidecarenon wurden in einem Mischlösungsmittel aus 50 ml Chloroform und 50 ml Äthanol gelöst. Zu dieser Lösung wurden 2 g Hydroxypropylzellulose gegeben und anschliessend daran 100 ml Wasser. Die Mischung wurde mit einem Ultraschallhomogenisator innerhalb von 15 Minuten emulgiert. Unter Verwendung eines Fliessbett-Sprühgranulators wurde die erhaltene Emulsion durch Sprühen auf 80 g Lactose granuliert, wobei Chloroform, Äthanol und Wasser vollständig entfernt wurden. Das so erhaltene Granulat zeigte eine gute Redispersierbarkeit in Wasser und der Durchmesser der redispersierten Teilchen lag im Bereich von 0,1 bis 0,5 µm.

Beispiel 13

10 g Indomethacin wurden in 50 g Methylenchlorid gelöst. Zu dieser Lösung wurde eine Lösung auf 5 g Hydroxypropylzellulose in 100 ml Wasser gegeben. Die Mischung wurde mittels Polytron emulgiert. Die erhaltene Emulsion wurde auf 80°C erwärmt, wobei das Methylenchlorid vollständig abdestillierte und die Hydroxypropylzellulose gelierte. Nach 10 Minuten wurde das so gebildete Gel von der Flüssigphase abgetrennt und in einem auf 105°C vorerhitzten Ofen getrocknet. Das so erhaltene trockene Pulver zeigte eine gute Redispersierbarkeit in Wasser. Die Messung unter einem Elektronenmikroskop zeigte, dass die redispersierten Teilchen Durchmesser im Bereich von 0,1 bis 0,5 µm hatten.

Beispiel 14

In ein Gefäss aus rostfreiem Stahl (13 cm Durchmesser und 10 cm Höhe) einer Schwingmühle wurden 72 g Phenytoin, 8 g Hydroxypropylzellulose und 100 ml Wasser gegeben. Dann wurde die Mühle 60 Sekunden betrieben und das Phenytoin nassvermahlen. Die erhaltene Dispersion wurde in ein Becherglas gegeben und zur Gelierung der Hydroxypropylzellulose auf 80 bis 90°C erwärmt. Der gebildete Niederschlag wurde von der Flüssigphase durch Abfiltrieren der Dispersion bei Aufrechterhaltung der obigen Temperatur abgetrennt. Anschliessend wurde der Niederschlag in einem auf 105°C vorerhitzten Heissluft-Trocknungs-Ofen getrocknet und zu einem Pulver mittels eines Atomizers zerkleinert. Das so erhaltene Pulver zeigte eine sehr gute Redispersierbarkeit in Wasser. Die Messung unter einem Elektronenmikroskop ergab, dass der Durchmesser der redispersierten Teilchen im Bereich von 0,5 bis 5 µm lag.

Das gemäss diesem Beispiel hergestellte Hydroxypropylzellulose-beschichtete Phenytoinpulver und eine handelsübliche Zubereitung von kristallinem Phenytoinpulver wurden getrennt 6 erwachsenen Männern in einer Dosis von 4 mg Phenytoin pro kg Körpergewicht per os verabreicht. Der Versuch wurde als Kreuzversuch durchgeführt, wobei jeder Mann 2 Zubereitungen in einem Abstand von einer Woche erhielt. Die Ergebnisse werden in Fig. 7 gezeigt, wo die Zeit (in Stunden) die nach Verabreichung vergangen ist, als Abszisse und die Konzentration (in µg/ml) an Phenytoin im Blut als Ordinate aufgetragen ist. In dieser Figur bedeuten die Kurven XIV-XIV bzw. XV-XV die aktivierte Zubereitung von Beispiel 14 bzw. die handelsübliche Zubereitung.

Beispiel 15

In ein 300 ml Becherglas wurden 32 g Phenacethin, 8 g Hydroxypropylmethylzellulose und 200 ml Wasser gegeben. Dann wurden 200 g Hartglaskugeln mit einem Durchmesser von 2 bis 5 mm zugegeben. In dem Becher wurde eine Stahlscheibe aus rostfreiem Stahl (5 cm Durchmesser, 3 mm Dicke) 3 cm über dem Boden des Bechers mit einem senk-

rechten Schaft (3 mm Durchmesser) im Zentrum der oberen Oberfläche der Scheibe angebracht. Mittels eines Elektromotors wurde die Scheibe 90 Minuten lang mit 400 Upm zum Nassvermahlen des Phenacethins umlaufen gelassen. Die erhaltene Dispersion wurde von den Glaskugeln durch 5 Filtrieren durch ein 30 Maschen-Sieb abgetrennt. Nach Zugabe von 40 g Aerosil wurde die Mischung gerührt, wobei das Aerosil das Wasser aufnahm und ein feuchtes Granulat bildete. Das Granulat wurde 60 Minuten in einem auf 80 bis 90°C gehaltenen Heissluft-Trocknungs-10 ofen getrocknet und die Grösse des Granulats wurde eingestellt, indem man es mit der Hand durch ein 30 Maschen-Sieb zwang.

Unter Anwendung einer Vorrichtung gemäss dem Auflösungsversuch nach dem US-Arzneibuch wurde 1 g (500 mg als Phenacethin) des Granulats aus Hydroxypropylmethyl-15 zellulose-beschichtetem Phenacethinpulver, das gemäss diesem Beispiel hergestellt worden war, hinsichtlich der Auflösungsgeschwindigkeit untersucht. Zum Vergleich wurden 500 mg einer handelsüblichen Zubereitung von kristallinem Phenacethin gleichzeitig untersucht. Die erzielten Ergebnisse sind in Fig. 8 enthalten, wo die abgelaufene Zeit (in Minuten) als Abszisse und der Auflösungsgrad (in %) als Ordinate aufgetragen sind. In dieser Figur zeigen die Kurven XVI-XVI und XVII-XVII die aktivierte Zubereitung ge-20 mäss Beispiel 15 bzw. die handelsübliche Zubereitung.

Beispiel 16

In einem Becherglas werden 160 g Chloramphenicolpalmitat, 40 g Hydroxypropylzellulose, 0,16 g Dioctylnatrium-sulfosuccinat und 1000 ml Äthanol vorgelegt. Das Chlor-30 amphenicolpalmitat wurde mittels Polytron 30 Minuten nassvermahlen. Die erhaltene Dispersion wurde in einem Sprühtrockner getrocknet. Das trockene Pulver zeigte eine sehr gute Redispergierbarkeit in Wasser. Das gemäss diesem Beispiel erhaltene Hydroxypropylzellulose-beschichtete Chloramphenicolpalmitat und eine im Handel erhältliche Zubereitung von kristallinem Chloramphenicolpalmitat wurden getrennt 6 erwachsenen Männern in einer Menge von 500 mg Chloramphenicol per os verabreicht. Der Versuch

wurde als Kreuztest durchgeführt, wobei jeder der Männer die zwei Zubereitungen in einem Abstand von einer Woche erhielt. Die Ergebnisse sind in Fig. 9 angegeben, wo die nach Verabreichung verstrichene Zeit (in Stunden) auf der 5 Abszisse und die Konzentration (in µg/ml) an Chloramphenicol im Blut auf der Ordinate angegeben sind. In dieser Figur bedeuten die Kurven XVIII-XVIII und XIX-XIX die aktivierte Zubereitung des Beispiels 16 bzw. die handels-10 übliche Zubereitung.

Beispiel 17

In ein Gefäss einer Schwingmühle, die der in Beispiel 14 verwendeten entsprach, wurden 50 g Griseofulvin, 5 g Polyäthylenglykol (6000), 5 g Methylzellulose und 100 ml 15 Wasser eingefüllt. Die Mühle wurde 8 Stunden betrieben und das Griseofulvin nassvermahlen. Wie in Beispiel 14 wurde die erhaltene Dispersion zur Gelierung der Methylzellulose erhitzt. Der gebildete Niederschlag wurde von der flüssigen Phase durch Abfiltrieren der Dispersion, während 20 diese bei der Gelierungstemperatur gehalten wurde, abgetrennt. Anschliessend wurde der Niederschlag in einem auf 105°C vorerhitzten Heissluftofen getrocknet und mittels eines Atomizers zu einem Pulver zerkleinert. Das so erhaltene Pulver zeigte eine sehr gute Redispergierbarkeit in Was-25 ser, in einem künstlichen Magensaft und in einem künstlichen Darmsaft. Eine Messung unter dem Elektronenmikroskop zeigte, dass die redispergierten Teilchen einen Durchmesser von nicht mehr als 0,5 µm hatten.

Beispiel 18

In einem Becherglas wurden 30 g Hydrocortisonacetat, 10 g Äthylenoxid-Propylenoxid-Blockcopolymer (Pluronic F68), 100 ml Wasser und 50 ml Äthanol vorgelegt. Das Hy-35 drocortisonacetat wurde mittels Polytron 30 Minuten nassvermahlen, wie in Beispiel 16 beschrieben. Die erhaltene Dispersion wurde in einem Sprühtrockner getrocknet. Das erhaltene Pulver war gut redispergierbar in Wasser von 37°C, in einem künstlichen Magensaft und in einem künst-40 lichen Darmsaft.

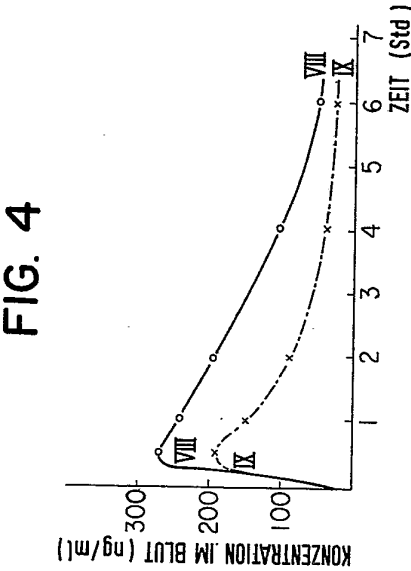
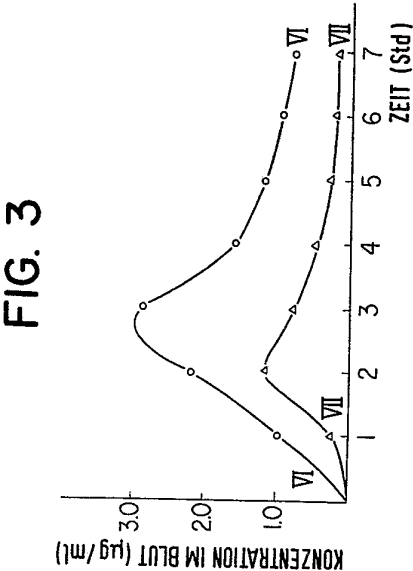
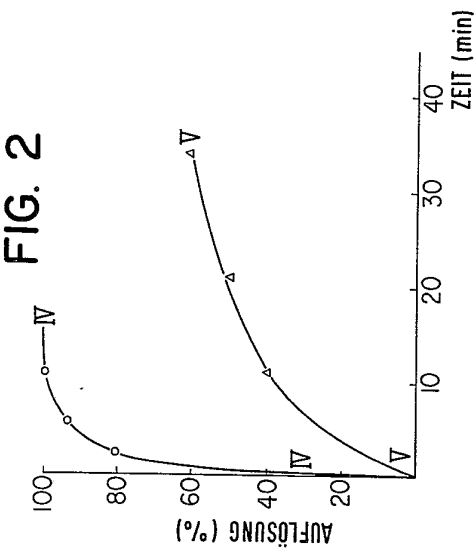
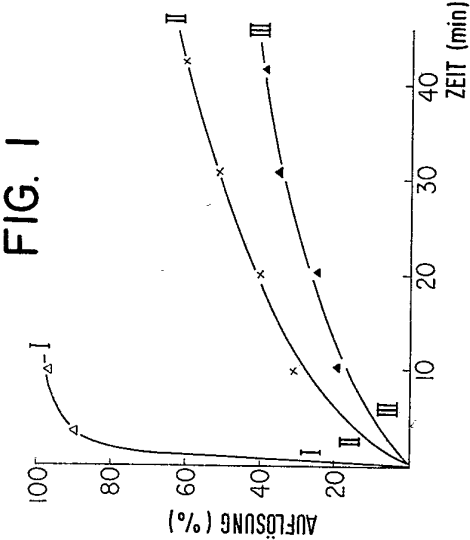


FIG. 5

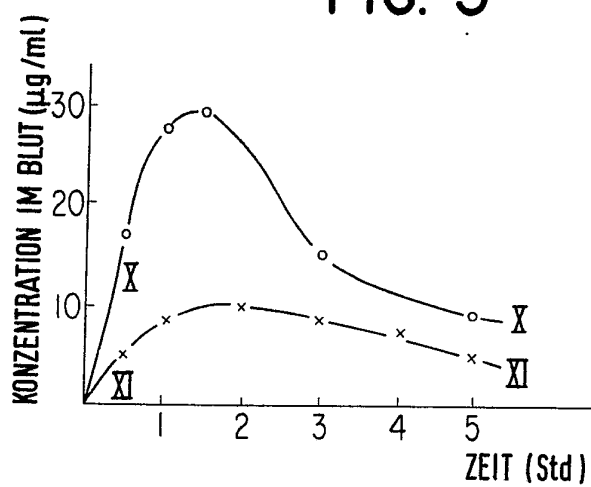


FIG. 6

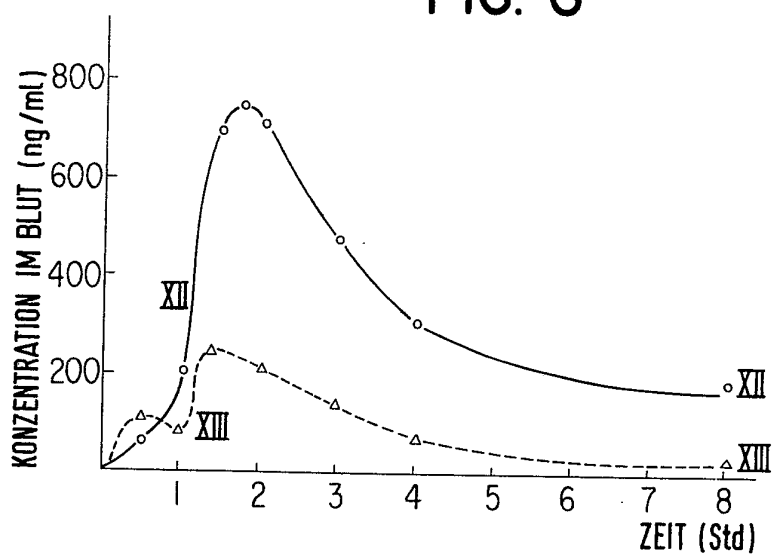


FIG. 7

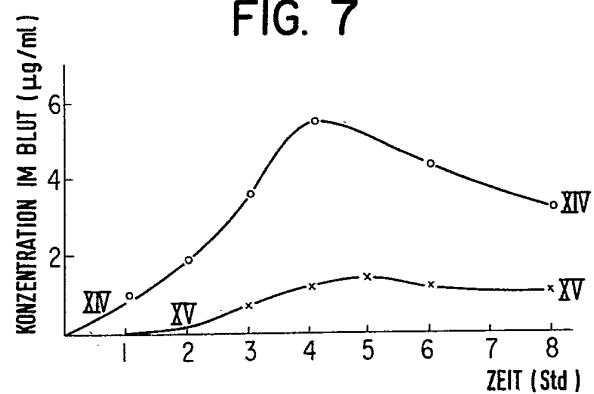


FIG. 8

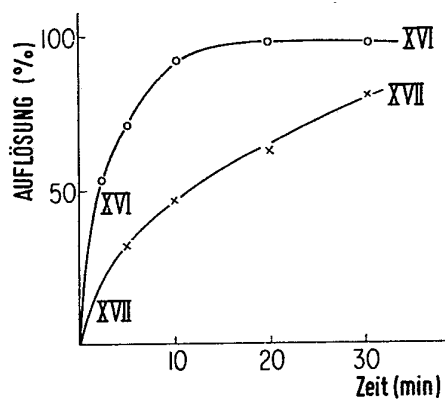


FIG. 9

