

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁵ : A61K 9/107, 9/14	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 94/14418 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 7. Juli 1994 (07.07.94)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE93/01188 (22) Internationales Anmeldedatum: 10. December 1993 (10.12.93) (30) Prioritätsdaten: P 42 44 122.6 24. December 1992 (24.12.92) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): SCHWARZ PHARMA AG [DE/DE]; Alfred Nobel Strasse 10, D-40789 Monheim (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SCHÜTZ, Andreas [DE/DE]; Domstrasse 33, D-50668 Köln (DE). MIKA, Hans-Jürgen [DE/DE]; Am Rehsprung 20, D-53229 Bonn (DE). SIEV- ERT, Frank [DE/DE]; Benrather Strasse 50, D-40789 Mon- heim (DE). EMSCHERMANN, Bernhard [DE/DE]; Am Mönchgraben 86, D-40597 Düsseldorf (DE). (74) Anwalt: SCHACHT, Dietrich, W.; Schwarz Pharma AG, Alfred-Nobel-Strasse 10, D-40789 Monheim (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: CA, JP, KR, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>
(54) Title: FREEZE-DRIED EMULSION CONTAINING AN ACTIVE SUBSTANCE (54) Bezeichnung: LYOPILISIERTE, WIRKSTOFFHALTIGE EMULSION (57) Abstract The invention concerns a freeze-dried emulsion composition containing an active substance and which can be reconstituted using water to give the original emulsion, plus a method of producing the freeze-dried composition. The reconstituted emulsion is suitable for parenteral use. (57) Zusammenfassung Die Erfindung betrifft eine lyophilisierte, wirkstoffhaltige Emulsionszusammensetzung, die mit Wasser zur ursprünglichen Emulsion redispersierbar ist sowie ein Verfahren zu deren Herstellung. Die redispersierte Emulsion ist zur parenteralen Verwendung geeignet.		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

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

AT	Österreich	GA	Gabon	MR	Mauretanien
AU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumänien
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

Lyophilisierte, wirkstoffhaltige Emulsion5 Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft eine lyophilisierte Emulsion, die mit Wasser zur ursprünglichen Emulsion redispergiert werden kann.

10

Insbesondere betrifft die Erfindung eine einen Wirkstoff enthaltende Fettemulsion, deren äußere, wässrige Phase mittels Gefriertrocknung entfernt wurde und die durch Zugabe von Wasser spontan zur ursprünglichen Emulsion mit einer der Ausgangszubereitung entsprechenden Teilchengrößenverteilung redispergiert werden kann.

15

20

Emulsionen sind disperse Systeme, die aus zwei miteinander nicht mischbaren Flüssigkeiten bestehen, von denen eine die innere, dispergierte Phase, in der anderen der äußeren, geschlossenen Phase fein verteilt ist.

25

Fettemulsionen sind Emulsionssysteme, in denen die innere, dispergierte Phase aus sehr feinen Fettpartikeln besteht, die homogen in der aus Wasser bestehenden äußeren Phase verteilt vorliegen. Derartige Emulsionszubereitungen werden bevorzugt parenteral angewendet und kommen insbesondere zur intravenösen Ernährung von Patienten, die oral keine Nahrung aufnehmen können, zum Einsatz.

30

35

Intravenös applizierbare Fettemulsionen stellen hohe Anforderungen an die Verträglichkeit ihrer Inhaltsstoffe und die Teilchengröße der Fettpartikel. Als Fettkomponente kommen vorzugsweise Öle mit einem hohen Anteil an ungesättigten Fettsäuren wie Sojabohnen-, Safflor- und Baumwollöl, als Emulgatoren Lecithine wie Ei-, Soja- und Cerebrallecitin, ferner Antioxidantien wie Tocopherolacetat und weitere Hilfsstoffe zur Anwendung.

Die Fetteilchen sollten zur Vermeidung von Blutdruckveränderungen und Emboliegefahr eine mittlere Teilchengröße von 1 µm nicht überschreiten.

5

Die Emulsionsherstellung erfolgt üblicherweise durch Voremulgierung der erwärmten Öl- und Wasserphasen mit einem Mixer, gefolgt von Feinstemulgierung mit einem Hochdruckhomogenisator und anschließender Sterilisation mit überhitztem Wasserdampf.

10

Das "Handbook on Injectable Drugs" (American Society of Hospital Pharmacists, Seite 237-244 (1986), Lawrence A. Trissel) beschreibt einige kommerzielle verfügbare Zubereitungen. Sie enthalten Sojabohnenöl bzw. Saffloröl, Eilecithin, Glycerin und Wasser und haben mittlere Teilchengrößen von $\leq 0,5$ µm.

15

Fettemulsionen wurden auch wiederholt als Trägersysteme für parenteral zu verabreichende lipophile Arzneistoffe eingesetzt. Ziel ist es dabei, die therapeutische Wirksamkeit und Sicherheit von Arzneistoffen durch kontrollierte Freigabe aus Emulsionssystemen zu erhöhen.

20

Entsprechend ihren Löslichkeitseigenschaften sind lipophile Wirkstoffe in Emulsionen teilweise oder vollständig in die Fettpartikel eingebettet. Damit wird ihr pharmakokinetisches Verhalten maßgeblich durch das pharmakokinetische Verhalten der Trägerzubereitungen, aus welcher der Wirkstoff erst freigesetzt wird, bestimmt. Durch verzögerte Freisetzung werden hohe lokale Wirkstoffkonzentrationen vermieden, der Abbau verringert und damit die Wirkungsdauer erhöht.

25

30

Besonders vorteilhaft sind solche Emulsionssysteme für Prostaglandine, insbesondere Prostaglandin E₁ (PGE₁). PGE₁ ist ein hochwirksames Gewebshormon, das erfolgreich z.B. zur Behandlung der arteriellen Verschlusskrankheit eingesetzt wird. Zur Anwendung kommt dabei ein PGE₁-α-Cyclodextrinkomplex, der in physiologischer Kochsalzlösung gelöst, parenteral, vorzugs-

35

- weise intraarteriell, möglichst nahe der zu behandelnden Körperregion infundiert wird. Hohe Druckverhältnisse und geringe Verdünnungseffekte bei der intraarteriellen Infusion stellen jedoch hohe Anforderungen an die apparative Ausstattung und Qualifikation des behandelnden Arztes. Intravenöse Infusion ist zwar vergleichsweise einfacher durchzuführen, wegen lokal reizender Wirkung des PGE_1 kann jedoch auch hier nur langsam und in relativ hoher Verdünnung infundiert werden. Insgesamt führt die verlängerte Verweildauer des Wirkstoffes im Gefäßsystem vor Erreichen des Zielortes und insbesondere die zusätzliche Passage des Lungenkreislaufes zu erhöhtem Wirkstoffabbau. Sowohl intraarterielle als auch intravenöse Infusionen stellen hohe Anforderungen an Ausstattung und sorgfältige Einstellung der Infusionsrate und werden daher in der Regel stationär und nicht vom niedergelassenen Arzt durchgeführt, was einer breiten Anwendung des wertvollen Wirkstoffes in der Therapie der arteriellen Verschlußkrankheit entgegensteht.
- Diese Probleme können durch Einbettung von PGE_1 in eine Fett-emulsion umgangen werden. Durch verzögerte Wirkstofffreisetzung werden hohe lokale Konzentrationen vermieden, der Wirkstoffabbau verringert und die Wirkungsdauer erhöht, so daß solche Formulierungen auch zur intravenösen Bolusinjektion geeignet sind.

- Der Herstellungsprozeß solcher wirkstoffhaltigen Fette-mulsionen entspricht weitgehend der o.a. Herstellung einer Fett-emulsion mit dem Unterschied, daß der einzubettende Wirkstoff vor Durchführung der Voremulgierung in der Ölphase gelöst wird. Derartige PGE_1 enthaltende Fette-mulsionen sind zwar geeignet, die beschriebenen Nachteile der herkömmlichen Anwendung von PGE_1 zu lösen, weisen aber eine geringe Lagerstabilität infolge von hydrolytischem Abbau des Wirkstoffs auf, was ihrer allgemeinen Verwendbarkeit entgegensteht.

Eine Möglichkeit zur Stabilisierung des Wirkstoffs innerhalb der Emulsion liegt im Entfernen von den Wirkstoff destabilisierenden Substanzen. Ein Beispiel hierfür gibt US-P 4,684,633, die beschreibt, daß Verwendung von phosphatidylethanolaminfreiem Eilecithin in einer Prostaglandin, Sojaöl, Eilecithin, Glycerin und Wasser enthaltenden Emulsionszusammensetzung Wirkstoffstabilisierung bewirkt. Wirkstoffstabilisierung wird jedoch nur für die Bedingung einer Kurzzeitsterilisation über 2,2 min bei 125°C gezeigt. Daten zur Stabilität bei Langzeitlagerung fehlen. Die Formulierung enthält auch Wasser, so daß Wirkstoffabbau infolge Hydrolyse grundsätzlich nicht ausgeschlossen werden kann. Ein grundlegender Nachteil ist, daß die Stabilisierung zunächst nur für die genannten Wirkstoffe gültig und nicht generell übertragbar ist.

Neben Stabilisierung des Wirkstoffes in einer applikationsfertigen Fettemulsion können Fettemulsionen mit intaktem Wirkstoff auch dadurch zur Anwendung gebracht werden, daß diese erst unmittelbar vor Gebrauch hergestellt werden. Ein Beispiel hierfür gibt die EP 0 331 755. Sie beschreibt einen Kit, bestehend aus einer üblichen Fettemulsion und entweder einer Wirkstofflösung in Wasser, flüssigen Polyalkylenglykolen, flüssigen Alkylethanolaminen oder flüssigen mehreren Hydroxylgruppen enthaltenden Alkoholen oder einer Wirkstoffzusammensetzung, bestehend aus Wirkstoff, Sacchariden und/oder Aminosäuren, die unmittelbar vor Anwendung vereinigt und intensiv durchgemischt werden. Intensive Durchmischung ist unbedingt erforderlich, um die Wirkstoffverteilung in die Fettemulsion zu ermöglichen. So erfolgt die Herstellung der in Ausführungsbeispiel 5 beschriebenen Wirkstoffemulsion beispielsweise durch Mischen über 2-3 Minuten. Lange Durchmischungszeiten sind bei der Anwendung jedoch von Nachteil.

Ein in EP 0 331 755, Beispiel 3, genanntes, Prostaglandine betreffendes Ausführungsbeispiel beschreibt eine Wirkstoffzusammensetzung, bestehend aus einem Prostaglandin und Triethano-

lamin. Triethanolamin ist jedoch physiologisch nicht unbedenklich, so daß seine Verwendung in pharmazeutischen Zubereitungen und insbesondere bei Injektabilia möglichst zu vermeiden ist.

5

Es bestand daher weiterhin Bedarf nach einer Emulsionsformulierung, die PGE₁-Abbau infolge Hydrolyse vermeidet, physiologisch unbedenklich und einfach zu handhaben ist. Eine solche Formulierung sollte hydrolytischen Wirkstoffabbau bei Lagerung durch Wasserfreiheit grundsätzlich ausschließen, durch Wasser-

10 durch Wasserfreiheit grundsätzlich ausschließen, durch Wasserzusatz leicht redispersierbar sein und die Verteilung des Wirkstoffes in die Fettphase der Emulsion von Anfang an sicherstellen.

15 Die Herstellung einer solchen Formulierung soll durch Lyophilisation einer Wirkstoff enthaltenden Fettemulsion erfolgen, die als wasserfreie Formulierung Lagerstabilität erwarten läßt und vor Applikation mit Wasser zur ursprünglichen Formulierung rekonstituiert werden kann. Untersuchungen zeigen jedoch, daß

20 Lyophilisation von Emulsionen zu einem Ineinanderfließen der Fettpartikelchen und dadurch zu Vergrößerung von deren Teilchen oder gar zu deren völligen Zerstörung führt. Durch Zusatz von Gefrierschutzmitteln haben verschiedene Arbeitsgruppen wiederholt versucht, dieses Ineinanderfließen von Emulsionen

25 infolge Lyophilisation zu verhindern. Ihre Ergebnisse zeigen jedoch, daß auch diese Maßnahme eine Zunahme des mittleren Teilchendurchmessers nicht verhindern kann [Lladser, M. et al.; The use of supports in the lyophilisation of oil-in-water emulsions, J. Pharm. Pharmacol 20, 450-455 (1968); Rambhan, D. et al.; Stability Studies on Lyophilized O/W Emulsions, Indian J. Pharm. 39, 52-55 (1977)]. Bensouda et al. zeigen weiterhin, daß die Zunahme der mittleren Teilchendurchmesser infolge Lyophilisation mit abnehmender Größe der Emulsionsteilchen zunimmt. [Bensouda, Y. et al.: Freeze-drying of Emulsions-

30 Influence of Congealing on Granulometry Research of a Cryoprotection Agent, Pharm. Acta Helv. 64, 40-44 (1989)]. Emulsionen zur intravenösen Applikation sollten jedoch zur

35

Vermeidung einer Embolie eine mittlere Teilchengröße von kleiner gleich 1 μm aufweisen. Verhinderung einer Teilchenvergrößerung infolge Lyophilisation erscheint daher besonders schwierig, ist aber aus Gründen der Sicherheit unverzichtbar.

5

Lyophilisierte rekonstituierbare Emulsionen, die auch zur intravenösen Anwendung geeignet sein sollen, beschreiben die Dokumente JP 60239417 und ZA 86 04 032. JP 60239417 beschreibt die Herstellung lyophilisierter Emulsionssysteme unter Zusatz von Gefrierschutzmitteln wie Saccharide und Zuckeralkohole und wasserlöslichen Polymeren wie Polyvinylpyrrolidon, Gelatine und Hydroxypropylcellulose. Den Ausführungsbeispielen läßt sich jedoch entnehmen, daß die Partikeldurchmesser der redispergierten Emulsionen im Vergleich zur Ausgangsemulsion durchweg höher liegen. ZA 86 04 032 offenbart lyophilisierte Emulsionszusammensetzungen und eine Methode zu ihrer Herstellung. Nach Herstellung einer üblichen Fettemulsion gemäß den bekannten Verfahren und Zusatz eines gerüstaufbauenden Zuckers wird die Emulsion in eine siedende Flüssigkeit mit einem Siedepunkt unterhalb -20°C gesprüht und anschließend lyophilisiert. Die Ausführungsbeispiele zeigen jedoch, daß auch in diesem Falle der mittlere Teilchendurchmesser der Fettpartikel nach Rekonstitution mit Wasser im Vergleich zur Ausgangsemulsion erhöht ist.

25

Lyophilisierte Emulsionen, die nach Rekonstitution mit Wasser eine der Ausgangszubereitung entsprechende Teilchenverteilung aufweisen, sind im Stand der Technik nicht enthalten.

30

Überraschenderweise wurde nun eine wirkstoffhaltige, wasserfreie Emulsionszusammensetzung gefunden, die mindestens ein Gefrierschutzmittel/Gerüstbildner enthält und durch Zugabe von Wasser zu der ursprünglichen, Wasser enthaltenden, wirkstoffhaltigen Emulsion mit entsprechender Teilchengrößenverteilung redispergierbar ist. Als wasserfrei wird eine Emulsionszusammensetzung bezeichnet, die keine zusammenhängende äußere wässrige Phase aufweist. Eine solche Zusammensetzung vermeidet hy-

35

drolytischen Abbau des/der Wirkstoffe/s und weist hohe Lagerstabilität auf.

- Vorteilhaft enthält die Emulsionszusammensetzung hydrophile Emulgatoren und acetylierte Monoglyceride. Hydrophile Emulgatoren sind Tenside, deren Emulgierverhalten maßgeblich durch ihre hydrophilen Gruppen bestimmt wird und vorzugsweise Fett in Wasser Emulsionen ausbilden.
- Bevorzugt enthält die Emulsionszusammensetzung ethoxylierte Triglyceride oder Polyoxyethylenhydroxyfettsäureester und acetylierte Monoglyceride mit ungesättigten Doppelbindungen.
- Besonders bevorzugt enthält die Emulsionszusammensetzung Glycerinpolyethylenglykolrizinoleat (Macrogolglycerol-rizinoleat) oder Polyoxyethylen-660-12-Hydroxystearat (Macrogol-660-12-Hydroxystearat) und diacetylierte Monoglyceride oder ein Gemisch aus diacetylierten und partialacetylierten Monoglyceriden.
- Besonders vorteilhaft sind dabei acetylierte Monoglyceride, die 2 Gew.-% bis 40 Gew.-%, vorzugsweise 20 Gew.-% partialacetylierte Monoglyceride enthalten.
- Nach einer zweckmäßigen Ausführungsform der vorliegenden Erfindung liegen die hydrophilen Emulgatoren und die acetylierten Monoglyceride in einem Gewichtsverhältnis von 1:10 bis 2:1, vorzugsweise in einem Gewichtsverhältnis von 2:3 vor.
- Nach einer besonders bevorzugten Ausführungsform der erfindungsgemäßen wasserfreien Emulsionszusammensetzung enthält diese mindestens einen Wirkstoff aus der Wirkstoffgruppe der Prostaglandine, insbesondere PGE₁.
- Eine weitere vorteilhafte Ausführungsform der erfindungsgemäßen Emulsionszusammensetzung enthält als Gefrierschutzmittel/ Gerüstbildner physiologisch verträgliche Mono-, Di- oder

Oligosaccharide, insbesondere Laktose oder Zuckeralkohole wie Sorbit und/oder Mannit.

5 Nach einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der erfindungsgemäßen Emulsionszusammensetzung enthält diese mindestens ein übliches Antioxidans, vorteilhafterweise aus der Gruppe der Tocopherole, wie α -, β -, γ - oder δ -Tocopherol, vorzugsweise α -Tocopherol sowie deren physiologisch verträgliche Salze wie Phosphate, Succinate und Acetate und/oder physiologisch
10 verträgliche Puffersalze.

Nach einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der erfindungsgemäßen Emulsionszusammensetzung weist deren innere, disperse Phase nach Rekonstitution mit Wasser mittlere Teil-
15 chendurchmesser von 0,1 μm bis 5 μm , vorzugsweise 0,2 μm bis 1,0 μm auf.

Eine weitere besonders bevorzugte Ausführungsform der erfindungsgemäßen, wasserfreien Emulsionszusammensetzung enthält
20 Gefrierschutzmittel/Gerüstbildner und ist durch Zugabe von Wasser zu der ursprünglichen, Wasser enthaltenden Emulsion mit identischer Teilchengrößenverteilung redispergierbar.

Die erfindungsgemäße Emulsionszusammensetzung kann hergestellt
25 werden, indem einer mittels der in der Arzneimittelherstellung gebräuchlichen Verfahren und Technologien hergestellten Emulsion die wässrige Phase durch Lyophilisation entfernt wird.

Gegenstand der Erfindung ist daher auch ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen wirkstoffhaltigen, wasserfreien
30 Emulsionszusammensetzung, welches dadurch gekennzeichnet ist, daß in üblicher Weise eine wirkstoffhaltige Emulsion hergestellt wird, deren äußere, wässrige Phase anschließend mittels Gefriertrocknung entfernt wird.

35 Durch Lösen in der wässrigen Phase können hydrophile Wirk-

stoffe, durch Lösen in der Emulgator und Fett enthaltenden Phase lipophile Wirkstoffe in die erfindungsgemäße Emulsionszusammensetzung eingearbeitet werden. Alternativ kann die Wirkstoffzugabe auch unmittelbar vor Durchführung der Lyophilisation erfolgen, was insbesondere für hydrolyseempfindliche und/oder thermolabile Wirkstoffe vorteilhaft ist. Damit kann das Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen wirkstoffhaltigen Emulsionszusammensetzung in vorteilhafter Weise an die physikochemischen Eigenschaften der Wirkstoffe angepaßt werden. Daher wird in einer zweckmäßigen Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens mindestens ein Wirkstoff vor Emulgierung entweder in der wässrigen Phase oder in der Emulgator und Fett enthaltenden Phase gelöst oder mindestens ein Wirkstoff der Emulsion vor ihrer Gefrier Trocknung zugegeben. Hierbei ist zu beachten, daß die Wirkstoffverteilung innerhalb des dispersen Systems vor Lyophilisation gewährleistet ist, was mit üblichen Methoden wie Gleichgewichtsdialyse, Differentialdialyse und Ultrafiltration leicht geprüft werden kann.

20

Herstellung

Ausführungsbeispiel 1 - Emulsionsherstellung

25 3,42 g Citronensäure-monohydrat, 1,57 g Tri-Natrium-citrat-dihydrat und 60,0 g Laktose wurden unter Erwärmen in 475 g Wasser für Injektionszwecke gelöst. Anschließend wurden 12,0 g Polyoxyethylen-660-12-Hydroxystearat und 18,0 g diacetylierte Monoglyceride mit einer Hydroxylzahl von 25 unter Erwärmen auf
30 ungefähr 30°C und Inertatmosphäre (Stickstoff) in 30,0 g absolutem Ethanol gelöst.

Die Wasserphase wurde in ein geeignetes vorsterilisiertes Reaktionsgefäß (IKA-Laborreaktor LR-A 1000, IKA-Werke, Jahnke & Kunkel GmbH, Staufen, Deutschland) mit Temperiereinrichtung,
35 Rührerwerkzeug und Zahnkranzdispergierer (Ultraturrax, IKA-Werke, Jahnke & Kunkel GmbH, Staufen, Deutschland) überführt

und unter Rühren bei einem Vakuum von < 1 mbar auf 80°C erhitzt. Unter Aufrechterhaltung des Vakuums und Rührens wurde die ethanolische Emulgator-Lipidphase langsam über eine Kanüle direkt in die Wasserphase injiziert, wobei gleichzeitig intensiv mittels Ultraturrax homogenisiert wurde. Anschließend wurde unter ständigem Rühren und Fortbestand des Vakuums auf Raumtemperatur abgekühlt, währenddessen in mehreren Intervallen ca. 1 Min. lang mittels Zahnkranzdispergierstab intensiv homogenisiert wurde. Die abgekühlte Emulsion wurde in eine vorsterilisierte Flasche überführt und bis zur Weiterverarbeitung im Kühlschrank gelagert.

Zur Wirkstofffeinarbeitung wurden 163,9 mg PGE₁- α -Cyclodextrin gelöst in 5 ml Wasser für Injektionszwecke in einem vorsterilisierten 500 ml Meßkolben vorgelegt und mit der hergestellten Emulsion ad 500 ml aufgefüllt und eine Probe für Partikelmessungen entnommen. Die wirkstoffhaltige Lösung wurde unter aseptischen Bedingungen und Benutzung einer Dispensette mit einem Füllvolumen von 2 ml/Einzeldosis ca. 1 cm hoch in vorsterilisierte Vials überführt. Hierauf wurden die befüllten Vials mit Stopfen versehen, in den Lyophilisator gestellt und über 5 Stunden bei -45°C eingefroren. Der anschließend durchgeführte Lyophilisationsprozess erfolgte gemäß nachfolgender Tabelle.

Zeit (Stunden)	Start- temperatur (°C)	End- temperatur (°C)	Druck (µbar)
30	- 40	- 40	100
10	- 40	25	100
35	25	25	1

Anschließend wurde das Vakuum unter gleichzeitigem Einleiten von Stickstoff entfernt, die Vials durch hydraulische Absenkung der Stopfen verschlossen und dem Lyophilisator nach
5 dessen Öffnung unter keimarmen Bedingungen entnommen.

Sie enthielten trocken und gleichmäßig aussehende Kuchen, die durch Zugabe von Wasser spontan zerfielen und eine Emulsion ausbildeten
10

Ausführungsbeispiel 2

1,5 g Citronensäure-monohydrat, 2,34 g Tri-Natrium-citrat-dihydrat und 60 g Laktose wurden unter Erwärmen in 476 g Wasser für Injektionszwecke gelöst. Weiterhin wurden 12,0 g Glycerinpolyethylenglykolrizinoleat und 18,0 g diacytylierte Monoglyceride mit einer Hydroxylzahl von 4 unter leichtem Erwärmen und Stickstoffatmosphäre in 30 g absolutem Ethanol gelöst.
15
20 Anschließend wurde entsprechend dem in Ausführungsbeispiel 1 beschriebenen Herstellverfahren die Emulsion hergestellt, der Wirkstoff eingearbeitet, Proben zur Partikelmessung entnommen und lyophilisiert.

25 Ebenso wie in Ausführungsbeispiel 1 wurden trocken und gleichmäßig aussehende Produkt-Kuchen gebildet, die durch Zugabe von Wasser spontan zu einer Emulsion zerfielen.

30 Teilchengrößenverteilung

Zur Prüfung des Einflusses von Lyophilisation und Redispersion auf die Teilchengröße wurden die Volumenverteilungen der Emulsionsteilchen vor Lyophilisation und nach erfolgter Gefrier-
35 trocknung und Redispersion mit Wasser mittels Laserlichtstreuung bestimmt (Malvern Master Sizer, Serie 3.01, Malvern Instruments Limited, Spring Lane South, Malvern,

Worcestershire, WR14 1AQ, UK). Der Vergleich der Volumenverteilungen offenbart bereits geringste Veränderungen der besonders kritischen größeren Teilchen, da diese naturgemäß einen größeren Teil zum Gesamtvolumen beitragen. In nachfolgender

5 Tabelle werden die Meßergebnisse der Teilchengrößenbestimmung gemäß den Ausführungsbeispielen erfindungsgemäß hergestellter Emulsionen dargestellt. Sie beinhalten die die Volumenverteilungen charakterisierenden maximalen Teilchengrößen, die zusammen mit den jeweilig darunter liegenden kleineren Teilchen

10 10 %, 50 %, 90 % oder 99 % des Gesamtvolumens umfassen.

15		maximale Größe der Teilchen, die zusammen mit den jeweils kleineren Teilchen folgende Volumenanteile umfassen			
		10 %	50 %	90 %	99 %
	Ausführungsbeispiel 1				
20	vor Lyophilisation	0,20 µm	0,39 µm	0,98 µm	5,07 µm
	nach Lyophilisation und Redispergierung mit Wasser	0,19 µm	0,35 µm	1,02 µm	3,32 µm
25	Ausführungsbeispiel 2				
	vor Lyophilisation	0,19 µm	0,38 µm	1,09 µm	4,56 µm
30	nach Lyophilisation und Redispergierung mit Wasser	0,20 µm	0,40 µm	1,17 µm	4,56 µm

Es wird deutlich, daß die Teilchengrößenverteilungen der durch Zugabe von Wasser rekonstituierten Emulsionen mit den Teilchengrößenverteilungen der Ausgangsemulsionen übereinstimmen.

Ansprüche

1. Wirkstoffhaltige, wasserfreie Emulsionszusammensetzung,
dadurch gekennzeichnet, daß diese mindestens einen
Wirkstoff, mindestens ein Gefrierschutzmittel und/oder
mindestens einen Gerüstbildner enthält, und durch Zugabe
von Wasser zu der ursprünglichen, Wasser enthaltenden,
wirkstoffhaltigen Emulsion mit entsprechender Teilchen-
größenverteilung redispergierbar ist.
2. Wirkstoffhaltige, wasserfreie Emulsionszusammensetzung
nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie hydro-
phile Emulgatoren und/oder acetylierte Monoglyceride ent-
hält.
3. Wirkstoffhaltige, wasserfreie Emulsionszusammensetzung
nach Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß sie
ethoxylierte Triglyceride oder Polyoxyethylenhydroxyfett-
säureester und acetylierte Monoglyceride mit ungesättigten
Doppelbindungen enthält.
4. Wirkstoffhaltige, wasserfreie Emulsionszusammensetzung
nach Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß sie
Glycerinpolyethylenglykolrizinoleat oder Polyoxyethylen-
660-12-Hydroxystearat und diacetylierte Monoglyceride oder
ein Gemisch aus diacetylierten und partialacetylierten Mo-
noglyceriden enthält.
5. Wirkstoffhaltige, wasserfreie Emulsionszusammensetzung
nach Ansprüchen 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die
acetylierten Monoglyceride 2 Gew.-% bis 40 Gew.-%,
vorzugsweise 20 Gew.-% partialacetylierte Monoglyceride
enthalten.

6. Wirkstoffhaltige, wasserfreie Emulsionszusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die hydrophilen Emulgatoren und die acetylierten Monoglyceride in einem Gewichtsverhältnis von 1:10 bis 2:1, vorzugsweise in einem Gewichtsverhältnis von 2:3 vorliegen.
5
7. Wirkstoffhaltige, wasserfreie Emulsionszusammensetzung nach Ansprüchen 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß diese mindestens einen Wirkstoff aus der Wirkstoffgruppe der Prostaglandine, insbesondere PGE₁ enthalten.
10
8. Wirkstoffhaltige, wasserfreie Emulsionszusammensetzung nach Ansprüchen 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Gefrierschutzmittel/Gerüstbildner physiologisch verträgliche Mono-, Di- oder Oligosaccharide, insbesondere Laktose oder Zuckeralkohole wie Sorbit und/oder Mannit enthalten.
15
9. Wirkstoffhaltige, wasserfreie Emulsionszusammensetzung nach Ansprüchen 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß sie mindestens ein übliches Antioxidans, insbesondere aus der Gruppe der Tocopherole wie α -, β -, γ - oder δ -Tocopherol, vorzugsweise α -Tocopherol sowie deren physiologisch verträgliche Salze wie Phosphate, Succinate und Acetate und/oder physiologisch verträgliche Puffersalze enthält.
20
25
10. Wirkstoffhaltige, wasserfreie Emulsionszusammensetzung nach Ansprüchen 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß die innere, disperse Phase nach Rekonstitution mit Wasser mittlere Teilchendurchmesser von 0,1 μ m bis 3 μ m, vorzugsweise 0,2 μ m bis ungefähr 1,0 μ m aufweist.
30

11. Wirkstoffhaltige, wasserfreie Emulsionszusammensetzung, dadurch gekennzeichnet, daß sie Gefrierschutzmittel/
Gerüstbildner enthält und durch Zugabe von Wasser zu der
ursprünglichen, Wasser enthaltenden Emulsion mit identi-
schen Teilchengrößenverteilungen redispergierbar ist.
12. Verfahren zur Herstellung einer wirkstoffhaltigen, wasser-
freien Emulsionszusammensetzung gemäß Ansprüchen 1 bis 11,
dadurch gekennzeichnet, daß in üblicher Weise eine wirk-
stoffhaltige Emulsion hergestellt wird, deren äußere,
wässrige Phase anschließend mittels Gefriertrocknung ent-
fernt wird.
13. Verfahren zur Herstellung einer wirkstoffhaltigen Emulsi-
onszusammensetzung nach Anspruch 12, dadurch gekennzeich-
net, daß mindestens ein Wirkstoff vor Emulgierung entweder
in der wässrigen Phase oder in der Emulgator und Fett ent-
haltenden Phase gelöst oder mindestens ein Wirkstoff der
Emulsion vor ihrer Gefriertrocknung zugegeben wird.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/DE 93/01188

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 5 A61K9/107 A61K9/14

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 5 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO,A,92 17162 (WARNER-LAMBERT COMPANY) 15 October 1992	1,2,8-13
Y	see claims 1-3,5,7 see page 4, line 1 - line 6 see page 4, line 35 - page 5, line 24 see examples 1,3,4 ---	3
X	EP,A,0 159 237 (LABORATOIRE L.LAFON) 23 October 1985	1,2,8, 12,13
Y	see claims 1,2,6 see page 8, line 21 - page 9, line 21 see page 10, line 23 - page 11, line 1 see page 13, line 17 - line 22 see page 18, line 12 - line 14 see examples 4,7 --- -/--	3

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

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "E" earlier document but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 February 1994

Date of mailing of the international search report

03.03.94

Name and mailing address of the ISA

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

Authorized officer

Ventura Amat, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/DE 93/01188

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	DATABASE WPI Week 9313, Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 93-104185 & JP,A,5 043 450 (GREEN CROSS CORP) see abstract -----	1,2,7,8, 11-13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/DE 93/01188

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO-A-9217162	15-10-92	PT-A- 97436	31-01-92
EP-A-0159237	23-10-85	FR-A- 2561916	04-10-85
		AU-B- 567271	12-11-87
		AU-A- 4015385	03-10-85
		CA-A- 1233119	23-02-88
		DE-A- 3562555	16-06-88
		JP-A- 60224617	09-11-85
		US-A- 4616047	07-10-86

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 93/01188

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 IPK 5 A61K9/107 A61K9/14

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
 IPK 5 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO,A,92 17162 (WARNER-LAMBERT COMPANY) 15. Oktober 1992	1,2,8-13
Y	siehe Ansprüche 1-3,5,7 siehe Seite 4, Zeile 1 - Zeile 6 siehe Seite 4, Zeile 35 - Seite 5, Zeile 24 siehe Beispiele 1,3,4 ---	3
X	EP,A,0 159 237 (LABORATOIRE L.LAFON) 23. Oktober 1985	1,2,8, 12,13
Y	siehe Ansprüche 1,2,6 siehe Seite 8, Zeile 21 - Seite 9, Zeile 21 siehe Seite 10, Zeile 23 - Seite 11, Zeile 1 siehe Seite 13, Zeile 17 - Zeile 22 siehe Seite 18, Zeile 12 - Zeile 14 siehe Beispiele 4,7 ---	3

	-/--	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

18. Februar 1994

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

03.03.94

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

Bevollmächtigter Bediensteter

Ventura Amat, A

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inter. nales Aktenzeichen
PCT/DE 93/01188

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,X	DATABASE WPI Week 9313, Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 93-104185 & JP,A,5 043 450 (GREEN CROSS CORP) siehe Zusammenfassung -----	1,2,7,8, 11-13

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 93/01188

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO-A-9217162	15-10-92	PT-A- 97436	31-01-92
EP-A-0159237	23-10-85	FR-A- 2561916	04-10-85
		AU-B- 567271	12-11-87
		AU-A- 4015385	03-10-85
		CA-A- 1233119	23-02-88
		DE-A- 3562555	16-06-88
		JP-A- 60224617	09-11-85
		US-A- 4616047	07-10-86