



(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) **DD** (11) **281 344 A5**

4(51) A 61 K 9/50

PATENTAMT der DDR

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) AP A 61 K / 310 651 7
(31) P3643392.6

(22) 17. 12. 87
(32) 19. 12. 86

(44) 08.08.90
(33) DE

(71) siehe (73)
(72) List, Martin, Dr.; Sucker, Heinz, Dr., CH
(73) SANDOZ AG, Basel, CH
(74) Internationales Patentbüro Berlin, Wallstraße 23/24, Berlin, 1020, DD

(54) Verfahren zur Herstellung des Hydrosols eines pharmakologischen Wirkstoffes

(55) Hydrosol; Herstellungsverfahren; intravenös, pharmazeutisch akzeptable Form; Wirkstoffteilchen; Dihydropyridine; Cyclosporine

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung des Hydrosols eines pharmakologischen Wirkstoffes in einer intravenös applizierbaren, stabilisierten, pharmazeutisch akzeptablen Form, wobei die Form in wässrigem Medium suspendiert oder resuspendierbar ist. Das Hydrosol enthält feste Wirkstoffteilchen, z. B. von Dihydropyridinen oder Cyclosporinen.

Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung des Hydrosols eines pharmakologischen Wirkstoffes in einer intravenös applizierbaren, stabilisierten pharmazeutisch akzeptablen Form, wobei die Form in wäßrigem Medium suspendiert oder trocken und resuspendierbar ist, **dadurch gekennzeichnet**, daß durch Vermischen einer Lösung eines in Wasser schwer löslichen Wirkstoffes in einem mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel mit einer im Verhältnis großen Menge Wasser ein Hydrosol von festen Wirkstoffteilchen gebildet wird, wobei sich entweder im organischen Lösungsmittel ein nicht in Wasser lösliches Kolloid gelöst und/oder im Wasser ein wasserlösliches Kolloid befindet, welches das sich bildende Wirkstoffhydrosol stabilisiert und das Hydrosol gegebenenfalls zu einer in wäßrigem Medium resuspendierbaren Form getrocknet wird.
2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß die eventuelle Trocknung durch Lyophilisieren erfolgt.
3. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß von einer Wirkstofflösung in Alkohol, Isopropanol oder Aceton ausgegangen wird.
4. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß neu aus dem wäßrigen Medium des gebildeten Hydrosols das organische Lösungsmittel abgedampft wird.
5. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet**, daß ein Hydrosol von festen Teilchen eines pharmakologischen Wirkstoffes in einer intravenös applizierbaren, stabilisierten, pharmazeutisch, akzeptablen Form hergestellt wird, die in wäßrigem Medium suspendiert oder trocken und resuspendierbar ist und sich hinsichtlich ihrer pharmakologischen Wirkung nach Applikation in Suspension wie eine echte Injektionslösung verhält.
6. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet**, daß ein Hydrosol von festen Teilchen eines Cyclosporins in einer stabilisierten, pharmazeutisch akzeptablen Form hergestellt wird, die in wäßrigem Medium suspendiert oder trocken und resuspendierbar ist.
7. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet**, daß ein Hydrosol von festen Teilchen eines Dihydropyridins in einer stabilisierten, pharmazeutisch akzeptablen Form hergestellt wird, die in wäßrigem Medium suspendiert oder trocken und resuspendierbar ist.
8. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 7, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Wirkstoffteilchen einen statistischen mittleren Durchmesser von < 1 Mikrometer aufweisen.
9. Verfahren nach Anspruch 8, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Wirkstoffteilchen einen statistischen mittleren Durchmesser von < 0,5 Mikrometer aufweisen.
10. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 9, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Hydrosol Wirkstoffe mit einer Wasserlöslichkeit von < 0,5/100 ml enthält.
11. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 5 und 7 bis 10, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Hydrosol aus einem Dihydropyridin besteht.
12. Verfahren nach Anspruch 11, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Hydrosol aus Isradipin besteht.
13. Verfahren nach Anspruch 11, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Hydrosol aus Darcidipin besteht.
14. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6 und 8 bis 10, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Hydrosol aus einem Cyclosporin besteht.
15. Verfahren nach Anspruch 14, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Hydrosol aus Cyclosporin A besteht.
16. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 5 und 7 bis 10, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Hydrosol aus Proquazon besteht.
17. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 16, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Hydrosol einen Stabilisator enthält, der den Zerteilungsgrad der Wirkstoffhydrosolteilchen aufrechterhält.
18. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 17, **dadurch gekennzeichnet**, daß der Stabilisator Ethylcellulose ist.
19. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 18, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Hydrosol eine pharmazeutisch annehmbare Gelatine als Stabilisator enthält.
20. Verfahren nach Anspruch 18, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Hydrosol aus einem Copräzipitat von Wirkstoff mit Stabilisator besteht.
21. Verfahren nach den Ansprüchen 11 bis 13 und 18, **dadurch gekennzeichnet**, daß in dem Hydrosol das Gewichtsverhältnis Wirkstoff:Ethylcellulose 1:1 bis 1:4 beträgt.
22. Verfahren nach Anspruch 16 und 18, **dadurch gekennzeichnet**, daß in dem Hydrosol das Gewichtsverhältnis Wirkstoff:Ethylcellulose 1:3 bis 1:5 beträgt.

23. Verfahren nach den Ansprüchen 11 bis 13 oder 16 und einem der Ansprüche 18, 21 oder 22, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Hydrosol in wäßrigem Medium ein Gewichtsverhältnis Wirkstoff:Wasser von 1:400 bis 1:600 aufweist.
24. Verfahren nach den Ansprüchen 14 bis 15 mit Anspruch 19, **dadurch gekennzeichnet**, daß in dem Hydrosol das Gewichtsverhältnis Wirkstoff:Gelatine 1:10 bis 1:30 beträgt.
25. Verfahren nach den Ansprüchen 14 bis 15 mit einem der Ansprüche 19 oder 24, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Hydrosol in wäßrigem Medium ein Gewichtsverhältnis Wirkstoff:Wasser von 1:800 bis 1:1200 aufweist.
26. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 16 mit einem der Ansprüche 17 bis 19 oder 24, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Hydrosol die Form eines Lyophilisats aufweist.
27. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 26, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Hydrosol eine Substanz, welche für das Hydrosol in trockenem Zustand als Trägermaterial funktioniert, enthält.
28. Verfahren nach Anspruch 27, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Hydrosol ein Polyol als Trägermaterial enthält.
29. Verfahren nach Anspruch 28, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Hydrosol Mannitol enthält.
30. Verfahren nach Anspruch 26, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Hydrosol ein Gewichtsverhältnis von Wirkstoff:Mannitol von 1:40 bis 1:60 aufweist.
31. Verfahren nach den Ansprüchen 17 bis 19 oder 24, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Hydrosol einen Säurezusatz enthält.
32. Verfahren nach Anspruch 31, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Hydrosol ein Gewichtsverhältnis Wirkstoff:Zitronensäure von 1:8 bis 1:12 aufweist.
33. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 32, **dadurch gekennzeichnet**, daß ein stabilisiertes Hydrosol, dessen feste Teilchenphase
 - i) hauptsächlich aus einem Cyclosporin besteht oder
 - ii) ein Cyclosporin in nicht-molekularer Verteilung enthält, hergestellt wird.
34. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 32, **dadurch gekennzeichnet**, daß ein Hydrosol, das
 - a) eine erste Phase aus Teilchen, welche
 - i) hauptsächlich aus einem Cyclosporin bestehen oder
 - ii) ein Cyclosporin in nicht-molekularer Verteilung enthalten und
 - b) eine zweite Phase, welche die erste Hydrosolteilchenphase stabilisiert, enthält, hergestellt wird.
35. Verfahren nach Anspruch 34, **dadurch gekennzeichnet**, daß ein Hydrosol hergestellt wird, dessen zweite Phase eine zweite Teilchenphase darstellt.
36. Produkt, **dadurch gekennzeichnet**, daß es durch Entfernen der wäßrigen Phase eines Hydrosols gemäß einem der Ansprüche 33 bis 35 erhalten wird.
37. Hydrosol oder Produkt gemäß einem der Ansprüche 1 bis 35 und 36, **dadurch gekennzeichnet**, daß es bei der Herstellung einer pharmazeutischen Komposition verwendet wird.

Hierzu 1 Seite Zeichnung

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft das Hydrosol eines pharmakologischen Wirkstoffes in einer intravenös applizierbaren, stabilisierten, pharmakologisch akzeptablen Form, die in wäßrigem Medium suspendiert oder trocken und resuspendierbar ist, wobei das Hydrosol feste Wirkstoffteilchen enthält.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Hydrosole sind an sich bereits lange bekannt, und deren feste Teilchen liegen größenordnungsmäßig im Nanometerbereich, variierend von etwa 1 Nanometer (= 10^{-9} Meter) bis etwa 10000 Nanometer (= 10 Mikrometer), vorzugsweise bis 1 Mikrometer. Sie können durch den bekannten Tyndall-Effekt nachgewiesen werden.

Hydrosole in einer intravenös applizierbaren pharmazeutischen Kompositionsform sind bekannt aus der GB-PS 1516348 und bestehen aus solchen Teilchen und mit solchem Durchmesser im Nanometerbereich, daß sie als wäßrige Suspension keine Komplikationen in Injektionsnadel oder in der Blutzirkulation verursachen. Sie sind genügend klein, um die Kanäle, die sie durchfließen müssen, passieren zu können und ballen darin auch nicht, unter Bildung von Aggregaten, zusammen.

Die Teilchen gemäß der britischen Patentschrift bestehen aus vernetzten Kolloidnanopartikeln, besonders aus vernetzter Gelatine oder vernetzten Cellulosen, welche den pharmakologischen Wirkstoff – er kann wasserlöslich oder wasserschlechtlöslich sein – in molekularer Verteilung festhalten, da er nicht präzipitieren darf (Seite 5, Zeile 121–Seite 6, Zeile 10).

Nach deren Applikation als Suspension wird aus diesen Nanopartikeln der Wirkstoff mit verlangsamter Geschwindigkeit freigesetzt (Seite 2, Zeilen 58–62).

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Entwicklung einer verbesserten Arzneimittel-Zubereitung.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Gegenstand der Erfindung ist das gegen besonders ein Hydrosol von festen Wirkstoffteilchen in einer Form, welche, in wäßrigem Medium suspendiert, sich hinsichtlich ihrer pharmakologischen Wirkung nach Applikation wie eine echte Injektionslösung verhält.

Der pharmakologische Wirkstoff des erfindungsgemäß hergestellten Hydrosols ist, ohne daß ein signifikanter Unterschied festgestellt werden kann, pharmakologisch so rasch im Blutplasma nachweisbar wie eine konventionelle echte Injektionslösung. Es wurde bisher nie vorgeschlagen, ein Wirkstoffhydrosol in wäßrigem Medium als intravenöses Injektionspräparat zu verwenden.

Die Wirkstoffteilchen haben in der neuen Form vorzugsweise einen statistischen mittleren Durchmesser < 1 Mikrometer, besonders < 0,5 Mikrometer.

Als Wirkstoff werden für diese Form vorzugsweise solche mit einer Wasserlöslichkeit < 0,5 g/100 ml, speziell < 0,1 g/100 ml bei Zimmertemperatur eingesetzt. Wirkstoffe in diesem Bereich sind z. B. die bekannten Dihydropyridine, besonders solche mit Struktur eines 4-Aryl-1,4-dihydro-2,6-dialkyl-3,5-pyridine-dicarboxyl-esters, wie z. B. Isradipin = Isopropyl-methyl-4-(2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-3,5-pyridindicarboxylat oder Darodipin = Diethyl-4-(2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-3,5-pyridindicarboxylat. Darodipin und Isradipin sind z. B. bekannt aus der EP-PS 150 bzw. aus dem GB-PS 2037766.

Die Dihydropyridine sind Calciumantagonisten und werden hauptsächlich als Antihypertonika und als Mittel gegen Angina pectoris eingesetzt. Für die antihypertensive Wirkung werden z. B. bis 250 mg, vorzugsweise bis 200 mg, besonders bis etwa 50 bis 100 mg, Darodipin und bis 50 mg, vorzugsweise bis 25 mg, wie etwa 5 bis 20 mg Isradipin, pro Tag oral verabreicht, z. B. 2,5 mg Isradipine zweimal pro Tag. Sie können auch als Lösung intravenös, z. B. 0,5 bis 2 mg während 30 Minuten, wie im Fall von Isradipine verabreicht werden.

Andere Wirkstoffe im genannten Löslichkeitsbereich sind Cyclosporine, besonders Cyclosporin A, das eine Wasserlöslichkeit von < 0,004 g/100 ml oder Proquazon = 1-Isopropyl-7-methyl-4-phenyl-2(1H)-chinazolinon, das eine Wasserlöslichkeit < 0,1 g/100 ml hat.

Die Cyclosporine bilden eine Klasse von strukturmäßig verschiedenen, poly-N-methylierten Undecapeptiden mit wertvoller pharmakologischer, besonders immunosuppressiver entzündungshemmender und antiparasitärer, besonders anti-protozoischer Aktivität.

Das erstmals isolierte Cyclosporin, Mutterverbindung der ganzen Klasse, ist der natürlich vorkommende fungale Metabolit Cyclosporin, auch als Cyclosporin A bekannt.

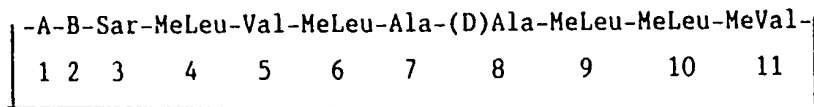
Die Herstellung und Eigenschaften wurden z. B. im US-Patent Nr. 4,117,118 beschrieben. Danach wurde eine große Verschiedenheit von weiteren natürlichen Cyclosporinen isoliert und identifiziert und viele nichtnatürliche Cyclosporine wurden durch Synthese oder Halbsynthese oder durch die Anwendung von modifizierten Kulturtechniken hergestellt.

Die Klasse des Cyclosporine ist nun beträchtlich und umfaßt beispielsweise die natürlich vorkommenden Cyclosporine (Thr²)-, (Val²)- und (Nva²)-Cyclosporin (auch als Cyclosporine C, D und G bekannt), ebenso wie verschiedene semi-synthetische Derivate, wie deren Dihydroderivate (z. B. wie in den US-Patenten Nr. 4,108,985; 4,210,581 und 4,220,641 beschrieben), einschließlich z. B. (Dihydro-MeBmt¹)-(Val²)-Cyclosporin (auch als Dihydrocyclosporin D bekannt), und andere natürliche und synthetische Cyclosporine wie solche beschrieben in den europäischen Patentpublikation Nr. 58134 B1, z. B. [(D)-Ser⁸]-Cyclosporin, britische Patentpublikation Nr. 2,115,936 A, z. B. [O-Acetyl-(D)-Ser⁸]-Cyclosporin; und europäische Patentpublikation Nr. 86810112.2, z. B. [Val]²-[(D)-Methylthio-Sar]³- und [Dihydro-MeBmt]¹-[Val]²-[(D)-Methylthio-Sar]³-Cyclosporin.

(In Übereinstimmung mit nun konventionell gewordener Literatur werden die Cyclosporine durch Rückbezug auf die Struktur von Cyclosporin [= Cyclosporin A] definiert.

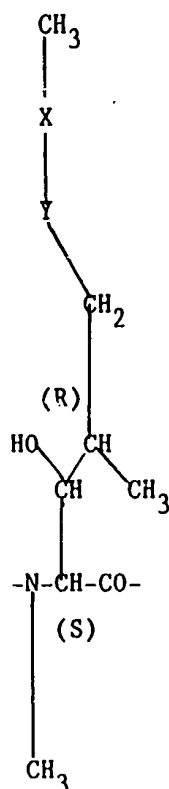
Dabei werden erst diejenige Reste im Molekül, welche von denen in Cyclosporin verschieden sind, genannt, gefolgt vom Ausdruck: Cyclosporin, damit die verbleibenden Reste definierend welche identisch mit denen in Cyclosporin sind.

Cyclosporin hat die Formel I



(I)

worin A den [N-methyl-(4R)-4-but-2E-en-1-yl-4-methyl-(L)threonyl]-Rest der Formel II darstellt:



II

Dieser Rest wird als -MeBmt abgekürzt.

In diesem Rest hat -X-Y die Bedeutung -CH=CH- [trans] und ist B der alpha-Aminobuttersäurerest, als -alpha Abu- abgekürzt. So ist (Thr²)-Cyclosporin [Cyclosporin C] diejenige Verbindung der Formel I, worin A die obenangedeutete Bezeichnung hat und B: -Thr- ist und ist (Dihydro-MeBmt¹)-(Val²)-Cyclosporin (Dihydrocyclosporin D) diejenige Verbindung der Formel I, worin A den -Dihydro-MeBmt-Rest der Formel II darstellt, worin -X-Y; -CH₂-CH₂ und B: -Val- ist).

Als Muttersubstanz der Klasse hat Cyclosporin das meiste Interesse auf sich gelenkt.

Das primäre klinische Untersuchungsgebiet für Cyclosporin war das eines Immunsuppressivums, besonders in bezug auf seine Verwendung für Empfänger von Organtransplantaten, z. B. Herz, Lunge, Herz-Lunge-Kombination, Leber, Niere, Pankreas, Knochenmark, Haut und Hornhauttransplantaten – und besonders allogenen Organtransplantaten. Auf diesem Gebiet hat Cyclosporin zu bemerkenswerten Erfolgen geführt. Diese Verbindung ist kommerziell verfügbar und weltweit in klinischem Einsatz.

Parallel dazu ist Cyclosporin bei verschiedenen Autoimmunkrankheiten und Entzündungszuständen, besonders Entzündungen mit als Ursache u. a. eine Autoimmunkomponente wie Arthritis (z. B. rheumatische Arthritis, Arthritis chronica progrediente und Arthritis deformans) und rheumatische Krankheiten intensiv verwendet worden und sind Berichte und Resultate in In-vitro-Versuchen, auf Tiermodelle und von klinischen Versuchen vielfältig in der Literatur vorhanden.

Spezifische Autoimmunkrankheiten, für die eine Cyclosporintherapie vorgeschlagen oder angewendet wurde, sind u. a. die autoimmune hämatologische Krankheit (wie z. B. hämolytische Anämie, aplastische Anämie, reine rote Blutkörperanämie und idiopathische trombocytopenie), systemische Lupus erythematosus, Polychondritis, Scleroderma, Wegener granulomatosis, Dermatomyositis, chronische aktive Hepatitis, Myasthenia gravis, Psoriasis, Steven Johnson-Syndrom, idiopathische Spruw, autoimmune Darmentzündungskrankheit (u. a. eitrige Colitis und Crohn'se Krankheit), endocrine Ophtalmopathie, Gravesche Krankheit, Sarcoidosis, multiple Sclerosis, primäre biliarrische Cirrhosis, primäre juvenile Diabetes (Diabetes mellitus Typ I), Uveitis (frühere und spätere), interstitielle Lungenfibrosis, psoriatische Arthritis und Glomerulonephritis (mit und ohne nephrotisches Syndrom, z. B. idiopathisches nephrotisches Syndrom).

Ein weiteres Untersuchungsgebiet war die potentielle Anwendbarkeit als anti-parasitäres, besonders als anti-protozoisches Agens, mit als vorgeschlagenen Verwendungsmöglichkeiten die Behandlung von Malaria, Coccidiomycosis und Schistosomiasis.

Die anderen Cyclosporine haben generell die gleiche pharmazeutische Anwendbarkeit als Cyclosporin und verschiedene Vorschläge für deren Verwendung, besonders für eine oder andere der oben angedeuteten Indikationen sind in der Literatur zu finden. Sie können z. B. manchmal zugesetzt werden, wann für eine bestimmte Indikation die benötigten Dosen von Cyclosporin für eine bestimmte Patientengruppe zu stark organotoxisch z. B. nephrotoxisch sind.

Cyclosporin wird, besonders bei Organtransplantationen und autoimmunogenen Krankheiten in Mengen von 50 bis etwa 900 mg pro Tag oral, vorzugsweise in Teilmengen 2- bis 4mal pro Tag, in Dosierungseinheiten von 12 bis 450 mg verabreicht. Es kann auch intravenös, z. B. 225 bis 375 mg pro Tag, verabreicht werden, wobei eine 1:20 bis 1:100 Verdünnung in wäßrigem Medium aus Ampullen, die 1 oder 5 ml einer Lösung von 50 mg Cyclosporin/ml enthalten, angewendet wird.

Gegenstand der Erfindung ist ebenfalls ein Hydrosol von festen Teilchen eines Cyclosporins oder eines Dihydropyridines in einer stabilisierten, pharmazeutisch akzeptablen Form, welche Form in wäßrigem Medium suspendiert oder trocken und resuspendierbar ist.

Um zu verhindern, daß die Wirkstoffteilchen in Wasser ihre Größe ändern und z. B. die Größe von den größeren Teilchen auf Kosten der kleineren Teilchen zunimmt, wird ein Stabilisator zugefügt, der den Zerteilungsgrad der Teilchen im Hydrosol aufrechterhält.

Im Falle von z. B. Dihydropyridinen, wie Darodipin, Isradipin oder von Proquazon wird als Stabilisator vorzugsweise Ethylcellulose gewählt, speziell eine niedrig viskose Variante.

Im Fall von Cyclosporinen, wie Cyclosporin A, wird vorzugsweise eine Gelatine gewählt, besonders eine modifizierte Gelatine, wie z. B. der Plasmaexpander Gelafundin^a oder eine solche Gelatine aus einem hochgereinigten Kollagenhydrolysat, die kaltwasserlöslich ist.

Im allgemeinen ist das Gewichtsverhältnis Wirkstoff:Stabilisator etwa 1:1 bis 1:50 und das Gewichtsverhältnis Wirkstoff:Wasser etwa 1:300 bis 1:1500.

Das Gewichtsverhältnis Wirkstoff:Ethylcellulose ist vorzugsweise zwischen 1:1; und 1:4, besonders 1:2,5 im Fall von Darodipin oder Isradipin; im Fall von Proquazon zwischen 1:3 und 1:5 und speziell 1:4. Das Gewichtsverhältnis Wirkstoff:Wasser ist vorzugsweise zwischen 1:400 und 1:600, speziell 1:500, besonders für Dihydropyridine wie Darodipin oder Isradipin oder für Proquazon.

Das Gewichtsverhältnis Wirkstoff:Gelatine ist vorzugsweise zwischen 1:5 bis 1:30; besonders 1:10 bis 1:30 und speziell 1:20 im Fall von Cyclosporin A. Das Gewichtsverhältnis Wirkstoff:Wasser ist bei Cyclosporinen vorzugsweise zwischen 1:800 und 1:1200, wie 1:1000 im Falle von Cyclosporin A.

Ein trockenes Hydrosol, wie ein Lyophilisat, ist jedoch auch möglich, besonders von Cyclosporinen, wie Cyclosporin A. Zur Herstellung eines trockenen Hydrosols wird vorzugsweise ein Gelatin als Stabilisator eingesetzt.

Neben dem Stabilisator wird vorzugsweise ebenfalls eine Säure als Peptisator zugefügt, wie z. B. Essigsäure oder Zitronensäure.

Im Falle von Zitronensäure ist das Gewichtsverhältnis Wirkstoff:Zitronensäure vorzugsweise zwischen 1:8 und 1:12 und besonders 1:10.

Wenn ein trockenes Hydrosol hergestellt wird, wird vorzugsweise zusätzlich ein Trägermaterial, wie Dextran, Saccharose, Glycine, Lactose, Polyvinylpyrrolidon oder besonders ein Polyol, wie Mannitol, zugefügt, vorzugsweise ist das Gewichtsverhältnis Wirkstoff:Trägermaterial etwa 1:20 bis 1:100. Im Fall von Mannitol ist das Gewichtsverhältnis Wirkstoff:Mannitol vorzugsweise zwischen 1:40 und 1:60, besonders 1:50. Das Trägermaterial bildet beim Trocknen, besonders beim Lyophilisieren, ein Gerüst, das die Hydrosolteilchen auf Distanz hält und das Zusammenballen verhindert.

Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung eines Hydrosols eines pharmazeutischen Wirkstoffes in intravenös applizierbarer, stabilisierter, pharmazeutisch akzeptabler Form, die in wäßrigem Medium suspendiert oder trocken und rususpendierbar ist.

Ein solches Verfahren ist bekannt aus der bereits oben zitierten GB-PS 1516348.

Die in der obigen Zitierung beschriebenen vernetzten Wirkstoff enthaltenden Nanopartikel werden hergestellt, indem das Basismaterial für die Nanopartikel, wie Gelatine oder Serumalbumin, in kolloidale wäßrige Lösung gebracht und das gebildete Kolloid einer Desolvatisierung unterworfen wird.

Die Desolvatisierung wird mit Salzen, wie Na₂SO₄, oder/und mit einem Alkohol ausgeführt, und zwar bis zu solchem Grad, daß das Kolloid in Nanopartikelgröße ausgefällt wird, was am besten mit Alkohol reguliert werden kann.

Bis zu diesem Moment kann der Wirkstoff an die Flüssigkeit zugefügt werden: als wäßrige Lösung, wenn er wasserlöslich ist, oder als organische Lösung, wenn er wasserschlechtlöslich ist.

Im letzten Fall wird der Wirkstoff vorzugsweise in dem Alkohol, mit dem der gewünschte Desolvatisierungsgrad des Kolloids genau eingestellt werden kann, zugefügt.

Die sich bildenden Kolloidnanopartikel aus Trägermaterial werden den Wirkstoff in molekularer Form durch Kohäsion festhalten.

Da die so entstandene Suspension nicht eingespritzt werden kann – sie enthält einen in diesen Konzentrationen pharmazeutisch nicht akzeptablen Alkohol und/oder Salz – muß ein Auswaschen erfolgen, was die herbeigeführte Desolvatisierung wieder rückgängig machen würde und die erhaltene Kolloidnanopartikelstabilität wieder verloren gehen ließe.

Dies wird nun verhindert, indem vor dem Auswaschen das Trägermaterial der Kolloidnanopartikel erst noch mit einem Aldehyd chemisch vernetzt und dadurch physikalisch fixiert und stabilisiert wird.

Besonders die chemische Vernetzung führt dazu, daß die Wirkstofffreisetzung aus den vernetzten Kolloidnanopartikeln jedoch nur noch in verzögertem Ausmaß stattfinden kann. Erst nach dem Auswaschen ist die vorbekannte Komposition gebrauchsfertig und in lyophilisierter Form lagerbar.

Gemäß dem erfindungsgemäßen Verfahren werden besonders Hydrosolteilchen hergestellt, die pharmakokinetisch und pharmakodynamisch im Blutplasma so rasch wirksam sind wie eine echte Injektionslösung.

Die erfindungsgemäßen Hydrosolteilchen werden generell anders hergestellt und aufgebaut:

Gegenstand der Erfindung ist, daß durch Vermischen einer Lösung eines im Wasser schwer löslichen Wirkstoffes in einem mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel mit einer verhältnismäßig großen Menge Wasser ein Hydrosol von festen Wirkstoffteilchen gebildet werden wird, wobei sich entweder im organischen Lösungsmittel ein nicht in Wasser lösliches Kolloid befindet, welches das sich bildende Wirkstoffhydrosol stabilisiert und das Hydrosol gegebenenfalls zu einer in wäßrigem Medium rususpendierbaren Form getrocknet wird.

Der Unterschied mit dem bekannten Verfahren ist, daß die erfindungsgemäßen Hydrosolteilchen aus Wirkstoffmasse bestehen und nicht aus vernetzter Gelatin- oder Albuminmasse und – im Fall der Verwendung von wasserlöslichem Kolloid – mit auswechselbaren Kolloidteilchen oder – im Fall der Verwendung eines wasserunlöslichen Kolloids – mit festen, aber unvernetzten – Kolloidteilchen verbunden sind. Das Kolloid stabilisiert das Hydrosol.

Auf die Desolvatisierung, das Entfernen der Salze und die chemische Vernetzung des vorbekannten Verfahrens kann verzichtet werden.

Die neuen Hydrosolformen können besonders zubereitet werden, indem eine Lösung des Wirkstoffes in einem mit Wasser mischbaren Lösungsmittel, wie in einem Alkohol, wie Ethanol oder Isopropanol, oder in Aceton, mit einer verhältnismäßig großen Menge Wasser vermischt wird, so groß, daß ein Hydrosol entsteht.

Das Vermischen geschieht außerdem vorzugsweise so rasch, daß Teilchen in möglichst enger Größenverteilung entstehen.

Eine enge Größenverteilung ist erforderlich, damit eine sofortige und eine nachträgliche Materialumverteilung über die Teilchen in der Suspension vermieden wird und keine größeren Teilchen auf Kosten von kleineren wachsen (= Ostwaldreifung), was zur Instabilität des Hydrosols führt. Das Vermischen geschieht auch darum so rasch, damit die Hydrosolteilchen möglichst gleichzeitig in größtmöglicher Anzahl entstehen.

Die Fixierung der Teilchengröße ist nur möglich, wenn der Einfluß des Wirkstofflösungsmittels minimalisiert und das organische Lösungsmittel vorzugsweise völlig entfernt wird.

Das Entfernen kann durch Verdampfen, z. B. in einem Rotationsverdampfer, stattfinden.

Das von Wirkstofflösungsmittel weitgehend befreite Hydrosol kann dann zur intravenösen Injektion verwendet werden.

Das Verdampfen kann jedoch auch so weit fortgesetzt werden, daß auch das Wasser des Hydrosols verdampft, was vorzugsweise durch Lyophilisieren geschieht, um die Redispersierbarkeit zu gewährleisten.

Bei völliger Verdampfung des Wasser kann ein trockenes Lyophilisat gebildet werden, besonders mit Cyclosporin A, Gelatine, Mannitol und Säurezusatz. Ein solches Lyophilisat ist besonders geeignet, die Stabilität des Hydrosols auf Dauer zu gewährleisten.

Das Lyophilisat kann zur Herstellung von pharmazeutischen Kompositionen verschiedenster Art und z. B. mit destilliertem Wasser redispersiert und mit unverändertem Zerteilungsgrad für intravenöse Applikation eingesetzt werden. Die Dosierungsmenge des Wirkstoffes ist im allgemeinen etwa gleich wie für die konventionelle i. v. Lösung.

Gegenstand der Erfindung ist somit auch das erfindungsgemäße Hydrosol zur Verwendung bei der Herstellung einer pharmazeutischen Komposition, welche dieses Hydrosol als wirksamen Bestandteil enthält, und die betreffenden pharmazeutischen Kompositionen selber.

Gegenstand der Erfindung sind ebenfalls pharmazeutische Kompositionen zur Verwendung bei der Behandlung von Krankheiten, z. B. von Hypertension oder Angina pectoris, wenn sie Dihydropyridine als Wirkstoffe enthalten, oder zur Verwendung als Immunsuppressivum oder gegen Autoimmunkrankheiten, Entzündungszustände oder -krankheiten mit Autoimmunkomponente oder gegen parasitäre Infektionen, einschließlich die Behandlungsmethode, bei der diese pharmazeutischen Kompositionen verwendet werden.

Beispiel 1

Im 40ml Ethanol 94% werden 1g Ethylcellulose N7 (Dow Chemical) und 0,4g Darodipin gelöst.

Diese Lösung wird unter starkem Rühren schnell in 200ml Aqua dest., 20°C, gegossen.

Im Rotationsverdampfer bei 50°C wird unter vermindertem Druck 5 min Ethanol abgedampft.

Grob ausgefallene Anteile werden durch Filtration (Papierfilter mit einer Porengröße von 5 Mikrometer, Schieicher u. Schüll) getrennt.

Der mittlere Durchmesser der Teilchen beträgt 0,116 Mikrometer. Der Polydispersitätsfaktor ist 28%. Die Messung wurde mit einem Malvern Submicron Particle Analyser Typ 4600 SM ausgeführt.

Beispiel 2

0,2g Cyclosporin A werden in 8ml Ethanol 94% gelöst. Die Lösung wird durch eine 0,2 Mikrometer Membran filtriert und bei 20°C unter starkem Rühren durch eine Injektionsnadel in eine Vorlage aus Mannit 10,0g, kaltwasserlöslicher Gelatine (Stoess) 4,0g und Zitronensäure 2,0g, die mit destilliertem Wasser auf ein Volumen von 200,0ml gebracht worden war, gespritzt.

Anschließend werden entsprechende Mengen in geeignete Gefäße abgefüllt und lyophilisiert.

Zur Anwendung werden Lyophilisate mit destilliertem Wasser redispersiert.

Der mittlere Durchmesser der Teilchen beträgt 0,274 Mikrometer und der Polydispersitätsfaktor 46%.

Beispiel 3

0,8g Ethylcellulose (N 22 Hercules) werden in 20ml Ethanol 94%, das 0,2g Proquazon enthält, gelöst und unter Rühren in 100ml destilliertem Wasser von 70°C gegossen. Anschließend wird im Rotationsverdampfer während 5 min bei 50°C und vermindertem Druck das Äthanol abgedampft.

Der mittlere Durchmesser der Teilchen beträgt 0,152 Mikrometer und der Polydispersitätsfaktor 2.

Die Messung wurde mit dem „Nanosizer“ der Fa. Coulter ausgeführt, mit dem gleichen Meßprinzip des obenerwähnten Meßgerätes.

Der Polydispersitätsfaktor ist bei diesem Gerät eine dimensionslose Maßzahl für die Verteilungsbreite, wobei 0 für monodispers und 9 für sehr breit steht.

Beispiel 4

In 40ml Ethanol 94% werden 1g Ethylcellulose N7 (Dow Chemical) und 0,4g Progesteron gelöst.

Die Lösung wird unter Rühren bei 20°C schnell in einer Vorlage aus 0,4g kaltwasserlöslicher Gelatine, die mit destilliertem Wasser auf 200ml aufgefüllt wurde, verteilt.

Das Gemisch wird weiterbehandelt wie im Beispiel 1.

Der mittlere Teilchendurchmesser beträgt 0,245 Mikrometer, gemessen wie im Beispiel 3 beschrieben.

Beispiele 5-8

Es wird verfahren wie im Beispiel 1, wobei 0,4 g Darodipin durch:

0,4g Progesteron oder
0,4g Dexamethasonacetat oder
0,4g Beclomethasondipropionat oder
0,4g Flucinoionacetonid

ersetzt wird.

Der mittlere Durchmesser der entstandenen Teilchen beträgt:

0,140 Mikrometer
0,140 Mikrometer
0,145 Mikrometer bzw.
0,140 Mikrometer

Der Polydispersitätsfaktor beträgt in allen Fällen 3.

Beispiel 9

In 20 ml Ethanol 94% werden 1 g Ethylcellulose und 0,4 g Beclomethasondipropionat gelöst.

Die Lösung wird unter starkem Rühren schnell in eine Vorlage aus 2,0 g kaltwasserlöslichem Kollagenhydrolysat (Stoes.), das mit destilliertem Wasser auf ein Volumen von 100 ml gebracht wurde, gegossen.

Danach wird verfahren wie im Beispiel 1.

Die mittlere Teilchengröße beträgt 0,129 Mikrometer, gemessen, wie im Beispiel 3 beschrieben. Der Polydispersitätsfaktor ist 3.

Beispiel 10

In 40 ml Ethanol 94% werden 1 g Ethylcellulose N7 (Dow Chemical) und 0,4 g Isradipin gelöst.

Die Lösung wird unter starkem Rühren in eine Vorlage aus 10,0 g Mannit und 1,0 g Zitronensäure, die mit einem Plasmaexpander auf Geiatinebasis auf ein Volumen von 200 ml gebracht worden ist, gegossen.

Danach wird verfahren wie im Beispiel 1.

Der mittlere Durchmesser der Teilchen beträgt 0,320 Mikrometer, gemessen, wie im Beispiel 3 beschrieben.

Der Polydispersitätsfaktor ist 3.

Anschließend werden entsprechende Mengen in geeignete Gefäße abgefüllt und lyophilisiert.

Zur Anwendung werden die Lyophilisate mit destilliertem Wasser redispersiert.

Beispiel 11

In Versuchen mit 5 narkotisierten Kaninchen wurde ein Hydrosol von 2 mg Darodipin in 1 ml Flüssigkeit gemäß Beispiel 1 mit einer Lösung von 2 mg Darodipin in einem Gemisch aus 2 ml Ethanol und 2 ml Polyethylenglykol 400 verglichen.

Beide Proben wurden mit einer isotonischen Glucoselösung auf eine Konzentration von 100 Mikrogramm per ml verdünnt.

Die Tiere erhielten die Proben in einer Menge von 100 Mikrogramm Wirkstoff pro kg Körpergewicht über 10 Minuten injiziert.

Es konnten in den Versuchen keine abweichenden systemischen hämodynamischen Effekte der Suspension gegenüber der echten Lösung, wie bezüglich des mittleren Blutdrucks, Puls, Blutdrucks im Herzventrikel, der Kontraktionskraft des Herzens, des Herzausstoßvolumens und der gesamten peripheren Durchblutung, festgestellt werden.

Beispiel 12

Vier Beagle-Hunde erhielten im Crossover Infusionen von je 20 ml eines resuspendierten Lyophilisats, das gemäß Beispiel 2 hergestellt wurde und das 20,4 mg Cyclosporin A enthielt und 20 ml des verdünnten Konzentrats der Handelsform Sandimmun[®]-Lösung*, die 30 mg Cyclosporin A und daneben polyoxyethyliertes Rizinusöl und Ethanol als Solubilisator enthält. Von beiden

Infusionen wurden die Blutspiegelkurven des Wirkstoffes über 48 Stunden aufgenommen.

Zum korrekten Vergleich wurden die Blutspiegelwerte aus 20,4 mg Sandimmunhydrosol auf 30 mg normiert.

In der nachfolgenden Figur 1 sind die Plasmakonzentrationen in ng/ml als Funktion der Zeit t in Stunden aufgeführt:

= Cyclosporin A-Hydrosol

= Sandimmun[®]-Lösung

Es können keine signifikanten Unterschiede in Plasmaspiegeln der Infusionsformen nachgewiesen werden. Die jeweiligen Mittelwerte der beiden Plasmaspiegelserien lagen in den Standardabweichungen des anderen.

* eingetragene Marke

