



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 699 24 004 T2** 2006.02.09

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 140 017 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **699 24 004.2**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US99/30631**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **99 965 336.3**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 00/37050**

(86) PCT-Anmeldetag: **22.12.1999**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **29.06.2000**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **10.10.2001**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **02.03.2005**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **09.02.2006**

(51) Int Cl.⁸: **A61K 9/10** (2006.01)
A61K 9/127 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

113423 P 22.12.1998 US

(73) Patentinhaber:

**United States of America represented by the
Secretary, Department of Health & Human
Services, Rockville, Md., US**

(74) Vertreter:

**PFENNING MEINIG & PARTNER GbR, 80339
München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:

**TABIBI, Esmail, S., Rockville, US; EZENNIA, I.,
Emmanuel, Baltimore, US; VISHNUVAJJALA, Rao,
B., Rockville, US; GUPTA, Shanker, Rockville, US**

(54) Bezeichnung: **VERABREICHUNGSSYSTEM FÜR WASSERUNLÖSLICHE ARZNEISTOFFE**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

Technisches Gebiet der Erfindung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft ein System zur Wirkstofffreisetzung für wasserunlösliche Wirkstoffe und eine pharmazeutische Zusammensetzung, die solch ein System zur Wirkstofffreisetzung enthält.

Hintergrund der Erfindung

[0002] Es existieren Schwierigkeiten bei der Entwicklung sicherer und steriler intravenöser Formulierungen von schwer wasserlöslichen (d.h. wasserunlöslichen) Verbindungen. Eine solche Verbindung ist 17-Allylaminogeldanamycin (17-AAG), das in der Entwicklung für die klinische Verwendung als ein Antikrebsmittel aufgrund seines einzigartigen Wirkungsmechanismus als ein Modulator von HSP-90 ist. Diese Verbindung wurde für klinische Studien der Basis der in-vitro-Aktivität gegen chemoresistente Tumoren und den neuen biologischen Wirkungen ausgewählt. Dessen Wirkung auf die Verringerung des erb-2-Gen-Produkts p185 ist berichtet worden (Miller et al., Cancer Res., 54, 2724-30 (1994)). Eine andere solche Verbindung ist Carboxyamidotriazol (CAI), das derzeit in der Entwicklung für die klinische Verwendung als ein Anti-Tumor-Mittel basierend auf dessen antiangiogenetischen und antimetastatischen Wirkungen steht.

[0003] Systeme zur Freisetzung für wasserunlösliche Verbindungen sind unter Verwendung von Lipid-Vesikeln und Emulsionen vom Typ Öl-in-Wasser entwickelt worden (Ogawa et al., US 5,004,756; Tabibi et al., US 5,039,527; Cotter, US 5,461,037; Lundquist, US 5,660,837; Tabibi et al., US 5,672,358; Sano et al., Französische Patentanmeldung No. 2,609,631, Waranis et al., EP 0 648 494). Dennoch fordern diese Formulierungen komplizierte Verfahrensschritte und die Anwesenheit von nicht-wässrigen Lösungsmitteln, wie Dimethylsulfoxid (DMSO), führt zu einer physikalischen Instabilität in der Formulierung. So ist z.B. berichtet worden, dass die vollständige Entfernung des organischen Lösungsmittels bei der Herstellung der Liposomen sehr wichtig für die Stabilität der Vesikeln einiger Systeme ist (Vemuri et al., Acta Helvetica, 70 (2), 95-111 (1995); s. auch Love, EP 0 720 853. Von anderen Verfahren wird gesagt, dass sie eine Homogenisierung mit hoher Geschwindigkeit der Phospholipide mit dem Wirkstoffbestandteil gefolgt von einer vollständigen Verdampfung des organischen Lösungsmittels unter kräftigem Rühren erfordern, um einen optimalen Einbau des Wirkstoffbestandteils zu erreichen (Xu et al., Pharm. Research, 7(5), 553-57 (1990)). Ebenso ist gezeigt worden, dass der Zusatz von organischem Lösungsmittel zur Emulsion vom Typ Öl-in-Wasser zur Verschmelzung der Öltropfen führt, was eine Instabilität bewirkt (Li et al., Pharmaceutical Research, 10(4),

553-41 (1993); s. auch Rosenberg et al., DE 41 25 255, die die sofortige Freisetzung einer Liposom-Formulierung nach Zusatz des Wirkstoffs erfordert.

[0004] Somit besteht ein Bedürfnis für ein befriedigenderes Freisetzungssystem für wasserunlösliche Wirkstoffe. Die vorliegende Erfindung stellt solch ein System zur Wirkstofffreisetzung bereit, das ein organisches Lösungsmittel einschließt, wobei es erwünscht ist, die physikalische Stabilität des Tensids innerhalb des wässrigen Mediums nicht nachteilig zu beeinflussen. Die vorliegende Erfindung stellt ebenso Verfahren zur Herstellung und Verwendung solcher Systeme zur Wirkstofffreisetzung bereit. Diese und andere Nutzen und Vorteile der vorliegenden Erfindung sind in dieser Beschreibung der vorliegenden Erfindung ersichtlich.

Kurze Zusammenfassung der Erfindung

[0005] Die vorliegende Erfindung stellt ein System zur Wirkstofffreisetzung gemäß Anspruch 1 bereit. Die vorliegende Erfindung stellt weiterhin eine pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 11 oder 12 bereit. Weiterhin wird ein Verfahren zur Herstellung eines Systems zur Wirkstofffreisetzung in Anspruch 15 bereitgestellt.

[0006] Weitere Verbesserungen des Systems zur Wirkstofffreisetzung, der pharmazeutischen Zusammensetzung oder des Herstellungsprozesses gemäß der vorliegenden Erfindung sind in den betreffenden abhängigen Ansprüchen bereitgestellt.

[0007] Die vorliegende Erfindung stellt auch ein Verfahren zur Herstellung eines Systems zur Wirkstofffreisetzung bereit, das folgende Schritte umfasst:

- (a) Bereitstellung einer Wirkstofflösung enthaltend einen wasserunlöslichen Wirkstoff und ein mit Wasser mischbares organisches Lösungsmittel für den wasserunlöslichen Wirkstoff,
- (b) Bereitstellung einer Tensid-Lösung enthaltend ein Tensid und Wasser und
- (c) Vereinigung der Wirkstofflösung und der Tensid-Lösung zur Bereitstellung eines Systems zur Wirkstofffreisetzung.

Ausführliche Beschreibung der Erfindung

[0008] Die vorliegende Erfindung stellt ein System zur Wirkstofffreisetzung für wasserunlösliche Verbindungen, insbesondere ein System zur Wirkstofffreisetzung für 17-AAG und CAI sowie Verfahren zur Herstellung und Verwendung solch eines Systems zur Wirkstofffreisetzung bereit.

[0009] Für Zwecke der Beschreibung der vorliegenden Erfindung bedeutet der Begriff „Wirkstoff“ jede Verbindung, die biologisch aktiv ist, z.B. einen therapeutischen oder prophylaktischen Effekt in vivo oder

einen biologischen in vitro aufweist. Der Begriff „wasserunlöslich“, wie er in Verbindung mit der vorliegenden Erfindung benutzt wird, umfasst die Begriffe schwer wasserlösliche, leicht oder sehr leicht wasserlösliche und praktisch oder vollständig wasserunlösliche Verbindungen (Remington: the Science and Practice of Pharmacy, Vol. I 194-195 (Gennaro, ed., 1995)). Eine Verbindung ist für die Zwecke dieser Verbindung wasserunlöslich, wenn mindestens 30 Teile Lösungsmittel zur Lösung von einem Teil gelöster Stoff (Id.) erforderlich sind. Der Begriff „mit Wasser mischbar“, wie in Verbindung mit der vorliegenden Erfindung verwendet wird, bedeutet, dass die Möglichkeit zur Mischung mit Wasser und der Bildung einer kontinuierlichen Phase mit Wasser gegeben ist. Der Begriff „isotonisierendes Mittel“ wird zur Bezeichnung jeder Verbindung oder Zusammensetzung verwendet, die zur Änderung des osmotischen Druckes einer Lösung in der Lage ist. Konzentrationen, die als „Prozentgewicht in Volumen“ (% w/v) ausgedrückt werden, beziehen sich auf die Grammzahl des gelösten Stoffes in 100 ml der Lösung. Der Begriff „Partikelgröße“ wird im Zusammenhang der vorliegenden Erfindung verwendet, um den mittleren Durchmesser von Partikeln, z.B. Lipid-Vesikeln, in einer Suspension zu bezeichnen.

System zur Wirkstofffreisetzung

[0010] Das System zur Wirkstofffreisetzung gemäß Anspruch 1 enthält einen wasserunlöslichen Wirkstoff, ein mit Wasser mischbares organisches Lösungsmittel für den wasserunlöslichen Wirkstoff, ein Tensid und Wasser. Der wasserunlösliche Wirkstoff wird in dem mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel gelöst. Das wasserunlösliche organische Lösungsmittel formt eine kontinuierliche Phase mit Wasser, wobei das Wasser das Tensid enthält. Das System zur Wirkstofffreisetzung gemäß der vorliegenden Erfindung ist physikalisch und chemisch stabil. Somit kommt es zu keiner Mikrokristallisation oder Ausfällung der Komponenten des Systems, wenn diese bei ungefähr 20 bis 30°C bis zu 24 Stunden gelagert werden.

[0011] Jedes geeignete mit Wasser mischbare organische Lösungsmittel kann in Verbindung mit der vorliegenden Erfindung verwendet werden. Die Auswahl eines geeigneten organischen Lösungsmittels hängt teilweise von der Löslichkeit des besonderen Wirkstoffs in dem Lösungsmittel, dem Grad der Mischbarkeit des Lösungsmittel in Wasser und der Toxizität des Lösungsmittels ab. Es ist wünschenswert, dass das Lösungsmittel physiologisch annehmbar ist. Beispiele von Lösungsmitteln, die in Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung verwendet werden können, schließen folgende Lösungsmittel ein, auf die sie aber nicht beschränkt sind: Dimethylsulfoxid (DMSO), Dimethylacetamid (DMA), Dimethylformamid, verschiedene Alkohole wie Ethanol,

Glycole, Glycerin, Propylenglycol und verschiedene Polyethylenglycole. Es ist bevorzugt, dass das Lösungsmittel DMSO oder DMA ist.

[0012] Jedes geeignete Oberflächen-aktive Mittel (Tensid) kann in Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung verwendet werden. Das Tensid ist gewüschermaßen physiologisch annehmbar. Physiologisch annehmbare Tenside sind generell im Stand der Technik bekannt und schließen verschiedene Detergenzien und Phospholipide ein. Es ist bevorzugt, dass das Tensid ein Phospholipid, wie z.B. ein Phospholipid vom Ei, ein Phospholipid eines Pflanzenöls, wie z.B. Sojabohnen-Phospholipid, oder Phosphatidylcholin ist. Auf diese ist das Tensid aber nicht beschränkt. Besonders bevorzugt ist das Tensid ein Phospholipid vom Ei.

[0013] Das Tensid ist normalerweise in einer Konzentration von 0,5 bis 25 % w/v, basierend auf der Menge des Wassers und/oder anderer Komponenten, in denen das Tensid gelöst wird, enthalten. Vorzugsweise ist das Tensid in einer Konzentration von etwa 0,5 bis 10 w/v, besonders bevorzugt von etwa 1 bis 4 % w/v enthalten. Es ist weiterhin bevorzugt, dass das Tensid Vesikeln bildet, die eine mittlere Partikelgröße von etwa 50 bis 200 nm, besonders bevorzugt von etwa 100 bis 150 nm aufweisen. Ein Verfahren, durch das dies erreicht werden kann, ist weiter unten dargestellt. Die durchschnittliche Partikelgröße kann durch bekannte Verfahren, z.B. durch Laserlicht-Scatter-Techniken bestimmt werden.

[0014] Es ist bevorzugt, dass ein isotonisierendes Mittel in Verbindung mit dem vorliegenden erfindungsgemäßen System zur Wirkstofffreisetzung verwendet wird. Das isotonisierende Mittel kann jedes Reagenz sein, das zur Einstellung des osmotischen Druckes der Suspension der vorliegenden Erfindung auf einen Wert, der nahezu gleich dem einer Körperflüssigkeit ist, in der Lage ist. Das isotonisierende Mittel ist gewüschermaßen physiologisch annehmbar. Beispiele von isotonisierenden Mitteln schließen Glycerol, Zucker-Alkohole, wie z.B. Sorbitol und Xylitol, Monosaccharide, wie z.B. Glucose und Fructose, Disaccharide, wie z.B. Maltose und Dextrose und Aminosäuren, wie z.B. L-Alanin, L-Valin und Glycin ein. Es ist bevorzugt, dass das isotonisierende Mittel Dextrose oder Glycerin ist.

Pharmazeutische Zusammensetzung

[0015] Die vorliegende erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung umfasst einen Träger, bevorzugt einen pharmazeutisch annehmbaren Träger, und ein System zur Wirkstofffreisetzung gemäß der vorliegenden Erfindung. Die pharmazeutische Zusammensetzung kann mehr als einen Wirkstoffbestandteil enthalten, wie z.B. ein einzelnes System zur Wirkstofffreisetzung mit zwei oder mehreren Wirk-

stoffen, zwei oder mehrere Systeme zur Wirkstofffreisetzung oder ein oder mehrere Systeme zur Wirkstofffreisetzung in Verbindung mit einem oder mehreren Wirkstoffen (z.B. wasserlösliche Wirkstoffe) unabhängig von dem System(en) zur Wirkstofffreisetzung. Der Träger kann jeder geeignete Träger oder eine Mischung von Trägern sein.

[0016] Der pharmazeutisch annehmbare Träger kann ausgewählt sein, aus der Gruppe derer, die konventionell verwendet werden, und ist alleine durch chemisch physikalische Überlegungen beschränkt, wie z.B. die Löslichkeit und die fehlenden Reaktivität mit dem Wirkstoffen) genauso durch den Verabreichungsweg. Es ist bevorzugt, dass der pharmazeutisch annehmbare Träger gegenüber dem Wirkstoff(en) chemisch inert ist, und keine detrimentalen Nebeneffekte oder Toxizität unter den Verwendungsbedingungen besitzt. Geeignete pharmazeutisch annehmbare Träger, z.B. Vehikel, Hilfsmittel, Arzneistoffträger und Verdünnungsmittel, sind aus dem Stand der Technik bekannt und leicht verfügbar.

[0017] Es existiert eine breite Palette geeigneter Formulierungen von pharmazeutischen Zusammensetzungen gemäß der vorliegenden Erfindung. Die folgenden Formulierungen für folgende Verabreichungen sind hauptsächlich exemplarisch und in keiner Weise beschränkend: Oral durch Aerosol, parenteral, subkutan, intravenös, intramuskulär, interperitoneal, rektal und vaginal.

[0018] Injizierbare Formulierungen gehören zu solchen Formulierungen, die gemäß der vorliegenden Erfindung bevorzugt sind. Die Anforderungen für effektive Wirkstoffträger für injizierbare Zusammensetzungen sind den Fachleuten bekannt (s. z.B. *Pharmaceutics and Pharmacy Practice*, J. B. Lippincott Company, Philadelphia, PA, Banker and Chalmers, Hrsg., S. 238-250 (1982) und *ASHP Handbook on Injectable Drugs*, Trisell, 4. Aufl., S. 622-630 (1986)). Solche injizierbaren Zusammensetzungen werden vorzugsweise intravenös, intratumoral (innerhalb eines Tumors) oder peritumoral (nahe des äußeren eines Tumors) verabreicht.

[0019] Geeignete Formulierungen für die parenterale Verabreichung schließen isotonische, sterile Injektionslösungen ein, die Antioxidantien, Puffer, Bakterioostatika und gelöste Stoffe, die die Formulierung isotonisch mit dem Blut des beabsichtigten Empfängers macht, sowie sterile Suspensionen, die Suspensionsmittel, Lösungsmittel, Verdickungsmittel, Stabilisatoren und Konservierungsmittel enthalten können. Geeignete pharmazeutisch annehmbare Träger für die parenterale Verabreichung schließen eine sterile Flüssigkeit oder Mischung von Flüssigkeiten, einschließlich Wasser, Kochsalzlösungen, wässriger Dextrose und verwandter Zucker-Lösungen, einen Alkohol, wie z.B. Ethanol, Isopropanol oder Hexade-

cylalkohol, Glycole, wie z.B. Propylenglycol oder Polyethylenglycol, Dimethylsulfoxid, Glycerolketale, wie z.B. 2,2-dimethyl-1,3-dioxolane-4-methanol, Ether, wie z.B. Polyethylenglycol 400, ein Öl, eine Fettsäure, einen Fettsäureester oder Glycerid, ein acetyliertes Fettsäureglycerid mit oder ohne Zusatz eines weiteren pharmazeutisch annehmbaren Tensids, wie z.B. einer Seife oder eines Detergens, Suspensionsmittel, wie z.B. Pektin, Carbomere, Methylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, oder Carboxymethylcellulose, oder Emulgatoren und andere pharmazeutische Hilfsmittel ein.

[0020] Öle, die in parenteralen Formulierungen verwendet werden können, schließen Petroleum, tierische Öle, Pflanzenöle oder synthetische Öle ein. Besondere Beispiele von Ölen schließen Erdnussöl, Sojabohnenöl, Sesamöl, Baumwollöl, Kornöl, Olivenöl, Vaseline und Mineralöl ein.

[0021] Geeignete Fettsäuren zur Verwendung in parenteralen Formulierungen schließen Ölsäure, Stearinsäure, und Isostearinsäure ein. Ethyloleate und Isopropylmyristate sind Beispiele für geeignete Fettsäureester.

[0022] Geeignete Seifen zur Verwendung in parenteralen Formulierungen schließen Alkalimetallsalze, Ammoniumsalze und Triethanolammoniumsalze von Fettsäuren ein. Geeignete Detergenzien schließen (a) kationische Detergenzien, wie z.B. Dimethyldialkylammoniumhalogenide und Alkylpyridiniumhalogenide, (b) anionische Detergenzien, wie z.B. Alkyl-, Aryl-, und Olefin-Sulfonate, Alkyl-, Olefin-, Ether- und Monoglycerid-Sulfate und Sulfosuccinate, (c) nicht-ionische Detergenzien, wie z.B. Aminoxide oder Alkanolamide von Fettsäuren und Polyoxyethylenpolypropylen-Copolymere, (d) amphotäre Detergenzien, wie z.B. Alkyl-b-Aminopropionate und quartäre Ammoniumsalze von 2-Alkyl-Imidazolin und (e) Mischungen hiervon ein.

[0023] Die parenteralen Formulierungen enthalten normalerweise etwa 0,5 bis etwa 25 Gew.-% des Wirkstoffbestandteils in Lösung. Konservierungsmittel und Puffer können verwendet werden. Um Irritationen an der Stelle der Injektion zu minimieren oder eliminieren, können solche Zusammensetzungen ein oder mehrere nichtionische Tenside zusätzlich zu denen, die in dem System zur Wirkstofffreisetzung gemäß der vorliegenden Erfindung verwendet werden, enthalten sein, wobei diese ein Hydrophil-Lipophil-Gleichgewicht (HLB) von etwa 12 bis etwa 17 aufweisen. Die Menge des Tensids in solchen Formulierungen bewegt sich normalerweise im Bereich zwischen etwa 5 bis etwa 15 %. Solche geeigneten Tenside schließen Polyethylensorbitan-Fettsäureester, wie z.B. Sorbitanmonooleate und die Eddukte mit hohem Molekulargewicht von Ethylenoxid mit einer hydrophoben Base, gebildet durch die Kondensation

von Propylenoxid mit Propylenglycol, ein. Die parenteralen Formulierungen können in versiegelten Einzeldosierungsbehältnissen oder Mehrfachdosierungsbehältnissen, wie z.B. Ampulen und Flakons, bereitgestellt werden. Unvorbereitete Injektionslösungen und Suspensionen können aus sterilen Pudern, Granulaten und Tabletten von der zuvor beschriebenen Art hergestellt werden. Topische Formulierungen sind den Fachleuten bekannt. Solche Formulierungen sind insbesondere geeignet, in Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung, zur Anwendung auf der Haut.

[0024] Geeignete Formulierung für die orale Verabreichung können aus (a) flüssigen Lösungen, wie z.B. einer wirksamen Menge des erfindungsgemäßen Systems zur Wirkstofffreisetzung, aufgelöst in Verdünnungsmitteln, wie z.B. Wasser, Kochsalzlösung oder Orangensaft, (b) Kapseln, Portionspackungen, Tabletten, Lutschtabletten und Pastillen, jeweils enthaltend eine vorbestimmte Menge des Wirkstoffbestandteils als Feststoff oder Granulat, (c) Puder, (d) Suspension in einer geeigneten Flüssigkeit und (e) geeigneten Emulsionen bestehen. Flüssige Formulierungen können Verdünnungsmittel, wie z.B. Wasser und Alkohole, z.B. Ethanol, Benzylalkohol und Polyethylenalkohole einschließen. Die Kapselformen können den herkömmlichen hart- oder weichschaligen Gelatinetypen entsprechen, die z.B. Tenside, Gleitmittel und inerte Füllstoffe, z.B. Laktose, Sucrose, Calciumphosphat und Speisestärke enthalten. Die Tablettenformen können einen oder mehrere Stoffe aus Laktose, Sucrose, Mannitol, Speisestärke, Kartoffelstärke, Alginsäure, mikrokristalline Cellulose, Akazie, Gelatine, Guargummi, Siliziumdioxid, Croscarmellose-Natrium, Talkum, Magnesium-Stearat, Calcium-Stearat, Zink-Stearat, Stearinsäure und andere Arzneistoffträger, Färbemittel, Verdünnungsmittel, Pufferungsmittel, Zersetzungsmittel, Benetzungsmittel, Konservierungsmittel, Geschmacksmittel und pharmazeutisch kompatible Hilfsmittel einschließen. Lutschtablettenformen können den Wirkstoffbestandteil in einem Geschmacksstoff, normalerweise Sucrose und Akazie oder Tragantgummi enthalten, ebenso wie Pastillen, die den Wirkstoffbestandteil in einer inerten Base, wie Gelatine und Glycerin, oder Sucrose und Akazie, Emulsionen, Gele und ähnlichem enthalten, wobei diese zusätzlich zu dem Wirkstoff solche Hilfsstoffe, wie sie aus dem Stand der Technik bekannt sind, enthalten.

[0025] Das erfindungsgemäße System zur Wirkstofffreisetzung, alleine oder in Kombination mit anderen geeigneten Komponenten, kann als Aerosol-Formulierung für die Verabreichung über Inhalation bereitgestellt werden. Diese Aerosol-Formulierungen können zu komprimierten Treibgasen, wie Dichlordifluormethan, Propan, Stickstoff, und ähnlichem gegeben werden. Sie können ebenso als Arzneimittel für unkomprimierte Zubereitungen, wie z.B.

in einem Zerstäuber oder einem Vernebler, formuliert werden. Solche Spray-Formulierungen können auch zur Besprühung von Schleimhäuten verwendet werden.

[0026] Zusätzlich kann das System zur Wirkstofffreisetzung gemäß der vorliegenden Erfindung auch als Zäpfchen durch Mischung mit einer Vielzahl von Basen, wie emulgierenden Basen oder wasserlöslichen Basen, bereitgestellt werden. Geeignete Formulierungen für die vaginale Verabreichung können Pessare, Tampons, Cremes, Gele, Pasten, Schäume oder Sprays sein, die zusätzlich zu dem Wirkstoffbestandteil solche Träger, wie sie aus dem Stand der Technik als geeignet bekannt sind, enthalten.

Verfahren zur Verabreichung eines Wirkstoffs bei einem Wirt

[0027] Das System zur Wirkstofffreisetzung gemäß der vorliegenden Erfindung kann für alle geeigneten Zwecke verwendet werden. Beispielsweise kann das erfindungsgemäße System zur Wirkstofffreisetzung für wissenschaftliche Zwecke und Forschungszwecke, wie der Bestimmung von Krankheitstypen oder Störungstypen, insbesondere Krebsarten, die behandelt werden können und für die der Ausbruch verzögert oder der Fortschritt verlangsamt werden kann, durch Verabreichung des erfindungsgemäßen Systems bzw. der Systeme zur Wirkstofffreisetzung. Das erfindungsgemäße System zur Wirkstofffreisetzung kann in vitro verwendet werden, in Zusammenhang mit kultivierten Zellen, Geweben, Organen und ähnlichem.

[0028] Das System zur Wirkstofffreisetzung gemäß der vorliegenden Erfindung stellt auch ein Verfahren zur Verabreichung eines Wirkstoffs bei einem Wirt bereit, und ist für in-vivo-Anwendungen besonders nützlich. Beispielsweise kann das erfindungsgemäße System zur Wirkstofffreisetzung in der Prävention, bei der Verzögerung eines Ausbruchs, bei der Verlangsamung oder Behandlung des Fortschritts einer Krankheit oder Störung, wie z.B. Krebs, verwendet werden.

[0029] Das Verfahren zur Verabreichung eines Wirkstoffs bei einem Wirt, insbesondere einem Tier, wie einem Säugetier, bevorzugt einem Menschen, umfasst die Verabreichung des Systems zur Wirkstofffreisetzung gemäß der vorliegenden Erfindung (z.B. eine Zusammensetzung enthaltend das System zur Wirkstofffreisetzung gemäß der vorliegenden Erfindung) bei einem Wirt. Vorzugsweise wird das System zur Wirkstofffreisetzung in einer wirksamen Menge verabreicht, um eine Krankheit oder Störung in dem Wirt zu behandeln oder vorzubeugen (z.B. eine therapeutisch oder prophylaktisch wirksame Menge).

[0030] Das Verfahren zur Verabreichung eines

Wirkstoffe bei einem Wirt durch Verabreichung des Systems zur Wirkstofffreisetzung gemäß der vorliegenden Erfindung kann bei der Behandlung oder Prävention einer Krankheit effektiver gemacht werden, indem es in Verbindung mit anderen bekannten Methoden zur Behandlung oder Prävention von Krankheiten oder Störungen verwendet wird. Beispielsweise kann das vorliegende Verfahren zur Behandlung von Krebs durch Verabreichung einer gegen Krebs oder gegen einen Tumor effektiven Menge des Systems zur Wirkstofffreisetzung gemäß der vorliegenden Erfindung unter Verwendung eines Antikrebs- oder Antitumor-Wirkstoffes dadurch effektiver gemacht werden, dass ein oder mehrere andere Antikrebs- oder Antitumor-Verbindungen zusammen mit dem System zur Wirkstofffreisetzung gemäß der vorliegenden Erfindung verabreicht werden. Diese anderen Antikrebs-Verbindungen schließen alle bekannten Antikrebs-Verbindungen ein, die für die Vermarktung in den USA zugelassen sind und solche, die in der Zukunft die Zulassung erhalten, worauf sie jedoch nicht beschränkt sind. Siehe z.B. Tabelle 1 und Tabelle 2 von Boyd, *Current Therapy in Oncology*, Section I. Introduction to Cancer Therapy (J. E. Niederhuber, ed.), Kapitel 2, von B. C. Decker, Inc., Philadelphia, 1993, S. 11-22. Insbesondere schließen diese anderen Antikrebs-Verbindungen Doxorubicin, Bleomycin, Vincristin, Vinblastin, VP-16, VW-26, Cisplatin, Procarbazin, und Taxol für feste Tumore im Allgemeinen ein; alkylierende Mittel, wie BCNU, CCNU, Methyl-CCNU und DTIC, für Gehirn oder Nieren-Krebse; und Antimetaboliten wie 5-FU und Methotrexat für Kolonkrebs.

[0031] Der Fachmann wird die geeigneten Verfahren zur Verabreichung der Zusammensetzung, die das erfindungsgemäße System zur Wirkstofffreisetzung bei einem Wirt enthalten, insbesondere einem Tier, wie einem Säugetier, und ganz besonders einem Menschen, abschätzen können und, obwohl mehrere Wege zur Verabreichung einer speziellen Zusammensetzung verwendet werden können, kann ein besonderer Weg eine schnellere und effektivere Reaktion als andere Wege ermöglichen. Demgemäß sind die hier beschriebenen Verfahren hauptsächlich exemplarisch und in keiner Weise beschränkend.

[0032] Die bei einem Tier, z.B. einem Säugetier, insbesondere einem Menschen, verabreichte Dosis, sollte ausreichend sein, um die betroffene Krankheit oder Störung zu verhindern, z.B. Krebs, Verzögerung dessen Ausbruchs, Verlangsamung des Fortschritts oder Behandlung der Krankheit oder Störung (z.B. Rückgängig- oder Zunichtemachung des Zustands). Der Fachmann erkennt, dass die Dosierung von einer Vielzahl von Faktoren einschließlich der Stärke der eingesetzten besonderen Zusammensetzung, genauso, wie des Alters, der Spezies, des Zustandes und des Körpergewichts des Tieres abhängt. Die Größe der Dosierung ist auch durch den Weg, die

zeitliche Planung und die Häufigkeit der Verabreichung genauso wie der Existenz der Natur und des Ausmaßes von einem nachteiligen Nebeneffekt, der die Verabreichung einer besonderen Zusammensetzung und dem gewünschten physiologischen Effekt begleiten kann, bestimmt.

[0033] Geeignete Dosierungen und Dosierungssysteme können durch konventionelle Bereichsfindungstechniken, die den Fachleuten bekannt sind, bestimmt werden. Im Allgemeinen wird die Behandlung mit kleineren Dosierungen begonnen, die weniger als die optimale Dosis der Verbindung sind. Danach wird die Dosierung durch kleine Schritte erhöht, bis der optimale Effekt unter den Umständen erreicht ist. Das Verfahren umfasst normalerweise eine Verabreichung von etwa 0,1 bis etwa 100 mg (z.B. etwa 1 bis etwa 50 mg) einer oder mehrerer der zuvor beschriebenen Wirkstoffe pro kg Körpergewicht des Wirts.

Herstellungsprozess

[0034] Die vorliegende Erfindung stellt ein Verfahren zur Herstellung einer Wirkstoffzusammensetzung bereit, die folgende Schritte umfasst:

- (a) Bereitstellung einer Arzneimittellösung enthaltend ein in Wasser unlösliches Arzneimittel und ein mit Wasser mischbares organisches Lösungsmittel für das in Wasser unlösliche Arzneimittel.
- (b) Bereitstellung einer Tensidlösung enthaltend ein Tensid und Wasser und
- (c) Vereinigung der Arzneimittellösung und der Tensidlösung zur Bereitstellung eines Systems zur Wirkstofffreisetzung.

[0035] Die in dem erfindungsgemäßen Verfahren verwendeten Verbindungen genauso wie zusätzliche gewünschte und/oder optimale Verbindungen sind im Hinblick auf das erfindungsgemäße System zur Wirkstofffreisetzung zuvor beschrieben worden.

[0036] Die Tensidlösung kann durch Hydratisierung des Tensids in Wasser zur Bildung relativ großer strukturierter Partikel hergestellt werden. Die Tensidlösung wird vor der Vereinigung mit der Arzneimittellösung weiter verarbeitet, um eine Vesikel-Suspension mit einer mittleren Partikelgröße zwischen 50 und 200 nm, vorzugsweise zwischen 100 und 150 nm bereitzustellen. Dies kann unter Verwendung von Mischgeräten mit hoher Geschwindigkeit, insbesondere einem Ultrahochgeschwindigkeits-Mischer, wie z.B. einem Mikrofluidisator-Gerät, erreicht werden. Mikrofluidisator-Geräte sind kommerziell von Microfluidics Corp. Newton Mass., erhältlich und in US 4,533,254 beschrieben.

[0037] Es ist ebenso bevorzugt, dass die Arzneimittellösung und die Tensidlösung vor deren Vereinigung unabhängig voneinander sterilisiert worden sind. Die unabhängigen sterilen Lösungen können

separat gelagert und transportiert werden und zu jeder Zeit zur Bereitstellung des Systems zur Wirkstofffreisetzung kombiniert werden.

[0038] Die Sterilisierung der Lösungen kann durch alle aus dem Stand der Technik bekannten Techniken durchgeführt werden, z.B. durch Passieren der Lösungen durch einen sterilisierende Membranfilter. Für die Zwecke der vorliegenden Erfindung wird jede Lösung vorzugsweise unter Verwendung eines 0,22 µm Porenradius-Sterilfilters vor der Vereinigung der Lösungen sterilisiert.

[0039] Die folgenden Beispiele veranschaulichen die vorliegende Erfindung, aber dürfen natürlich nicht so ausgelegt werden, als dass sie den Schutzzumfang der Erfindung in irgendeiner Weise einschränken.

Beispiele

[0040] Beispiele 1 bis 7 veranschaulichen die Herstellung des Systems zur Wirkstofffreisetzung für den wasserunlöslichen Wirkstoff 17-AAG. Beispiele 8 und 9 veranschaulichen die Herstellung der Systeme zur Wirkstofffreisetzung für die wasserunlösliche Verbindung CAI. Beispiel 10 veranschaulicht die Verwendung eines Systems zur Wirkstofffreisetzung zur Verabreichung eines wasserunlöslichen Arzneimittels bei einem Säugetier. In jedem Beispiel bildete die Tensidlösung Vesikel mit 100 bis 125 nm im Endprodukt, wie durch Laserlicht-Scattering bestimmt.

Beispiel 1

[0041] Eine Tensidlösung (4 % w/v) enthaltend relativ kleine Lipid-Vesikel wurde durch vollständige Hydratisierung von 2 g Ei-Phospholipid in 48 ml doppelt destilliertem Wasser und nach Passieren durch ein Mikrofluidizer-Gerät hergestellt. Die Lösung wurde unter Verwendung eines 0,22 µm Porenradius-Sterilfilters sterilisiert. Eine Arzneimittellösung mit einer Wirkstoffkonzentration von 50 mg/ml wurde durch Auflösen von 100 mg 17-AAG in 2 ml Dimethylsulfoxid (DMSO) hergestellt. Diese Lösung liess man ebenfalls durch ein 0,22 µm Porenradius-Sterilfilter passieren. Die Arzneimittellösung wurde zur Tensidlösung gegeben, was zu einer klaren kolloidalen Suspension führte.

[0042] Die Produktsuspension wurde in zwei Portionen zur Analyse aufgeteilt. Die erste Portion wurde auf die Wirkstoffkonzentration durch Hochleistungs-Flüssigchromatographie (HPLC) analysiert. Die Zweite Portion wurde durch ein 0,22 µm Porenradius-Filter filtriert und das Filtrat wurde auf die Wirkstoffkonzentration durch HPLC analysiert. Es wurde kein Unterschied bezüglich der Wirkstoffkonzentration zwischen den beiden Proben beobachtet, was zeigt, dass keine Mikrokristalle oder Ausfällung während oder nach der Herstellung gebildet wurden. Bei-

den Portionen der Produktlösung wurden bei Raumtemperatur (etwa 25°C) 24 Stunden lang aufbewahrt. Die zuvor gefilterte Portion wurde nochmals gefiltert und durch HPLC analysiert. Es wurde keine Änderung der Wirkstoffkonzentration festgestellt, was zeigt, dass nach 24 Stunden keine Mikrokristallbildung oder Ausfällung erfolgt ist.

Beispiel 2

[0043] Das in Beispiel 1 beschriebene Verfahren wurde unter Verwendung einer Arzneimittellösung mit einer Konzentration von 17-AAG von 25 mg/ml in DMSO wiederholt. Das Endprodukt war physikalisch und chemisch stabil.

Beispiel 3

[0044] Das in Beispiel 1 beschriebene Verfahren wurde unter Verwendung einer Tensidlösung mit einer Phospholipid-Konzentration von 3 % w/v wiederholt. Das Endprodukt war physikalisch und chemisch stabil.

Beispiel 4

[0045] Das in Beispiel 1 beschriebene Verfahren wurde unter Verwendung einer Tensidlösung mit einer Phospholipid-Konzentration von 2 % w/v wiederholt. Das Endprodukt war physikalisch und chemisch stabil.

Beispiel 5

[0046] Das in Beispiel 1 beschriebene Verfahren wurde unter Verwendung einer Tensidlösung mit einer Phospholipid-Konzentration von 2 % w/v und Verwendung von Dimethylacetamid (DMA) als mit Wasser mischbares organisches Lösungsmittel wiederholt. Das Endprodukt war physikalisch und chemisch stabil.

Beispiel 6

[0047] Das in Beispiel 1 beschriebene Verfahren wurde unter Verwendung einer Tensidlösung mit einer Phospholipid-Konzentration von 1 % w/v und unter Verwendung von Dimethylacetamid (DMA) als mit Wasser mischbarem organischem Lösungsmittel wiederholt. Das Endprodukt war physikalisch und chemisch stabil.

Beispiel 7

[0048] Das in Beispiel 1 beschriebene Verfahren wurde unter Verwendung einer Tensidlösung mit einer Phospholipid-Konzentration von 2 % w/v und weiter enthaltenen 5 % w/v Dextrose wiederholt. Das Endprodukt war physikalisch und chemisch stabil.

Beispiel 8

Patentansprüche

[0049] Das in Beispiel 1 beschriebene Verfahren wurde unter Verwendung einer Arzneimittellösung enthaltend 100 mg/ml CAI (NSC-609974) in DMSO wiederholt. Das Endprodukt war physikalisch und chemisch stabil.

Beispiel 9

[0050] Das in Beispiel 1 beschriebene Verfahren wurde unter Verwendung einer Arzneimittellösung enthaltend 100 mg/ml CAI (NSC-609974) in DMSO, einer Tensidlösung mit einer Phospholipid-Konzentration von 4 % w/v und weiter enthaltend 2,2 % w/v Glycerin wiederholt. Das Endprodukt war physikalisch und chemisch stabil.

Beispiel 10

[0051] Ein System zur Wirkstofffreisetzung wurde unter Verwendung einer Tensidlösung mit einer Phospholipid-Konzentration von 4 % w/v und einer Arzneimittellösung enthaltend 25 mg/ml von 17-AAG hergestellt. Die Lösungen wurden unter Verwendung des in Beispiel 1 beschriebenen Verfahrens vereinigt, um ein System zur Wirkstofffreisetzung mit einer finalen Wirkstoffkonzentration von 4 mg/ml zu erhalten. Das System zur Wirkstofffreisetzung wurde in einer einzelnen intravenösen Dose von 40 mg/kg normalen SCID (schwerer kombinierter Immundefekt)-Mäusen und SCID-Mäusen, die menschliche Brustkrebs-Xenografts tragen, verabreicht. Die Konzentrationen von 17-AAG und dessen hauptsächlichen Metabolit (17-AG) wurden mittels Hochleistungs-Flüssigchromatographie (HPLC) gemessen und die Level von HSP90, HSP70 und p185 wurden mittels Western-Blot-Analyse gemessen. Die Konzentrationen von 17-AAG und 17-AG in normalen Geweben waren 7 Stunden nach Verabreichung unterhalb der Detektionslevel, aber blieben im Tumorgewebe bei einer Konzentration von etwa 0,5 bis 1 µg/g für mehr als 48 Stunden nach Verabreichung detektierbar. Die HSP90- und HSP70-Konzentrationen im Tumorgewebe der behandelten Mäuse waren nach 4 Stunden und 7 Stunden nach Verabreichung geringer als in unbehandelten Mäusen, aber waren nach 48 Stunden und 72 Stunden nach Verabreichung erhöht. Die Expression von p185 in den Xenografts der behandelten Mäuse war 2 Stunden nach Verabreichung zweifach über der Expression in unbehandelten Mäusen erhöht, aber lag 7 Stunden, 24 Stunden und 48 Stunden nach Verabreichung 30 % unter den Kontrollniveaus. Dieses Beispiel zeigt, dass eine wirksame Menge eines wasserunlöslichen Arzneimittels erfolgreich einem Säugetier unter Verwendung des Systems zur Wirkstofffreisetzung gemäß der vorliegenden Erfindung verabreicht werden kann.

1. Vesikuläres System zur Wirkstofffreisetzung enthaltend

(a) ein Arzneimittel ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus 17-Allylaminogeldanamycin und Carboxyamidotriazol,

(b) ein pharmazeutisch annehmbares, mit Wasser mischbares organisches Lösungsmittel für das in Wasser unlösliche Arzneimittel und

(c) eine Dispersion enthaltend Wasser und 0,5 bis 10 % (w/v) eines Tensids, wobei das Tensid Blasen mit einer durchschnittlichen Partikelgröße von 50 bis 200 nm bildet.

2. Vesikuläres System zur Wirkstofffreisetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Arzneimittel 17-Allylaminogeldanamycin ist.

3. Vesikuläres System zur Wirkstofffreisetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Arzneimittel Carboxyamidotriazol ist.

4. Vesikuläres System zur Wirkstofffreisetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass das mit Wasser mischbare organische Lösungsmittel ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Dimethylformamid, Ethanol, Glycerin, Propylenglycol und Polyethylenglycol.

5. Vesikuläres System zur Wirkstofffreisetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass das mit Wasser mischbare organische Lösungsmittel Dimethylsulfoxid ist.

6. Vesikuläres System zur Wirkstofffreisetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass das mit Wasser mischbare organische Lösungsmittel Dimethylacetamid ist.

7. Vesikuläres System zur Wirkstofffreisetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass es zusätzlich ein isotonisierendes Mittel enthält.

8. Vesikuläres System zur Wirkstofffreisetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass die Blasen eine mittlere Partikelgröße von 100 bis 150 nm aufweisen.

9. Vesikuläres System zur Wirkstofffreisetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass das Wasser 1 % bis 4 % (w/v) des Tensids enthält.

10. Vesikuläres System zur Wirkstofffreisetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass das vesikuläre System zur Wirkstofffreisetzung physikalisch und chemisch stabil ist.

11. Pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend einen pharmazeutisch annehmbaren Träger und das vesikuläre System zur Wirkstofffreisetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 10.

12. Pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend das vesikuläre System zur Wirkstofffreisetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 10 zur Verwendung in der medizinischen Behandlung.

13. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 11 oder 12 zur Verabreichung bei einem Wirt.

14. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 11 bis 13 zur Verabreichung bei einem Wirt in einer therapeutisch oder prophylaktisch wirksamen Menge.

15. Ein Verfahren zur Herstellung eines vesikulären Systems zur Wirkstofffreisetzung enthaltend:

- (a) Bereitstellung einer Arzneimittellösung enthaltend ein in Wasser unlösliches Arzneimittel ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus 17-Allylaminogeldanamycin und Carboxyamidotriazol, und eines mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittels für das in Wasser unlösliche Arzneimittel,
- (b) Bereitstellung einer Tensid-Dispersion enthaltend ein Tensid und Wasser, wobei das Tensid im Wasser in einer Menge von 0,5 % bis 10 % (w/v) enthalten ist und das Tensid Vesikeln mit einer mittleren Partikelgröße von 50 nm bis 200 nm bildet und
- (c) Kombination der Arzneimittellösung und der Tensid-Dispersion für die Bereitstellung eines vesikulären Systems zur Wirkstofffreisetzung.

16. Verfahren nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass das in Wasser unlösliche Arzneimittel 17-Allylaminogeldanamycin ist.

17. Verfahren nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass das in Wasser unlösliche Arzneimittel Carboxyamidotriazol ist.

18. Verfahren nach einem der Ansprüche 15 bis 17, dadurch gekennzeichnet, dass das mit Wasser mischbare organische Lösungsmittel ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Dimethylformamid, Ethanol, Glycerin, Propylenglycol und Polyethylenglycol.

19. Verfahren nach einem der Ansprüche 15 bis 17, dadurch gekennzeichnet, dass das mit Wasser mischbare organische Lösungsmittel Dimethylsulfoxid ist.

20. Verfahren nach einem der Ansprüche 15 bis 17, dadurch gekennzeichnet, dass das mit Wasser mischbare organische Lösungsmittel Dimethylacetamid ist.

21. Verfahren nach einem der Ansprüche 15 bis 20, dadurch gekennzeichnet, dass die Tensid-Dispersion zusätzlich ein isotonisierendes Mittel enthält.

22. Verfahren nach einem der Ansprüche 15 bis 21, dadurch gekennzeichnet, dass die Tensid-Dispersion vor der Kombination mit der Arzneimittellösung mit einem Hochgeschwindigkeitsmischer aufbereitet wird.

23. Verfahren nach einem der Ansprüche 15 bis 22, dadurch gekennzeichnet, dass das Tensid Vesikeln mit einer mittleren Partikelgröße von 100 bis 150 nm bildet.

24. Verfahren nach einem der Ansprüche 15 bis 23, dadurch gekennzeichnet, dass das Tensid im Wasser in einer Menge von 1 % bis 4 % (w/v) enthalten ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen