

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
12. April 2001 (12.04.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/24776 A1

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 9/16 (81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AU, BA, BB, BG, BR, BZ, CA, CN, CR, CU, CZ, DM, DZ, EE, GD, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MX, MZ, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, SL, TR, TT, TZ, UA, US, UZ, VN, YU, ZA.
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/09558
- (22) Internationales Anmeldedatum:
29. September 2000 (29.09.2000)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch (84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:
199 47 354.4 1. Oktober 1999 (01.10.1999) DE
- (71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US*): GLATT PROCESS TECHNOLOGY GMBH [DE/DE]; Bühlmühle 42, 79589 Binzen (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): PRASCH, Armin [DE/DE]; Beethovenstrasse 20, 79100 Freiburg (DE). LUY, Bernhard [—/DE]; Landsknechtstrasse 13, D-79102 Freiburg (DE).
- (74) Anwalt: PFENNING, MEINIG & PARTNER GBR; Mozartstrasse 17, 80336 München (DE).
- Veröffentlicht:**
— Mit internationalem Recherchenbericht.
— Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen.
- Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.*

(54) Title: BIODEGRADABLE EXCIPIENT SYSTEMS FOR THERAPEUTICALLY ACTIVE SUBSTANCES AND METHOD FOR PRODUCING THE SAME

(54) Bezeichnung: BIOABBAUBARE TRÄGERSYSTEME FÜR THERAPEUTISCH WIRKSAME SUBSTANZEN UND VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG

(57) Abstract: The invention relates to a formulation for a sustained-release biodegradable medicament that contains an excipient system. Said excipient system consists of biodegradable blood plasma products that have been dried in a fluidized bed while maintaining their properties and an active substance to be applied as a sustained-release substance or a combination of active substances.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft eine bioabbaubare Depotarzneimittelformulierung, die ein Trägersystem aus mittels Wirbelschichttrocknung unter Erhalt ihrer Eigenschaften getrockneter bioabbaubarer Blutplasmaproteine und einen als Depot zu applizierenden Wirkstoff oder eine Wirkstoffkombination enthält.



WO 01/24776 A1

**Bioabbaubare Trägersysteme für therapeutisch wirksame
Substanzen und Verfahren zu deren Herstellung**

Die Erfindung betrifft eine geeignete Formulierung
5 eines bioabbaubaren Trägersystems für therapeutisch
wirksame, pharmazeutische Substanzen, die einerseits
die Wundheilung fördern oder die gezielt zusätzliche
pharmakologische Wirkungen im Organismus bewirken
können. Die Freigabe des Wirkstoffs soll bei den
10 beschriebenen Arzneiformen verzögert und allmählich
erfolgen, wodurch für diese Arzneiformen eine
verlängerte Wirkung im Sinne eines Depots erzielt
wird. Bei den Trägersystemen handelt es sich um
bioabbaubare Polymere, die im Human- oder Veterinär-
15 Organismus toxikologisch unbedenklich, verträglich
und immunogen sind. Erfindungsgemäß werden Blutplas-
maproteine, insbesondere Fibrinkleber-Komponenten Fi-
brinogen und Thrombin eingesetzt. Die Herstellung er-
folgt durch ein Granulations- bzw. Sprühagglomerati-
20 onsverfahren in einer Wirbelschicht, wodurch spezi-

fische Produkteigenschaften eingestellt werden können.

5 Fibrinkleber oder Gewebekleber werden in der Human-
Medizin und in bestimmten Fällen (z.B. Rennpferde)
auch in der Veterinär-Medizin in der Regel z.B. bei
chirurgischen Eingriffen zur Förderung der Blutge-
10 rinnung bzw. Blutstillung und zum Verschließen von
Wunden eingesetzt. Das Prinzip der Fibrinklebung
entspricht der letzten Stufe des natürlichen Blut-
stillungssystems (Hämostase) bei Säugern, einer Co-
Enzym/Enzym gesteuerten Kaskadenreaktion, bei der
15 Fibrinogen durch Thrombin in Anwesenheit von Faktor
XIII und Ca²⁺-Ionen zu Fibrin umgesetzt wird. Während
der Wundheilung wird das Fibrin wieder proteolytisch
abgebaut und dadurch auf natürlichem Weg absorbiert.
Technisch gleicht das Funktionsprinzip der Fibrin-
20 kleber dem Prinzip von Zwei- bzw. Mehrkomponen-
tenklebern, die in der Regel entweder erst an der zu
klebenden Stelle oder auch nur kurz vor dem eigent-
lichen Zeitpunkt miteinander gemischt bzw. in Kontakt
gebracht werden.

Bei der Darreichung und Anwendung eines Fibrin-
25 Gewebeklebers ist darauf zu achten, daß Fibrinogen
und Thrombin erst direkt am Ort der Blutung zusam-
mengebraucht werden, da die Gerinnung spontan ein-
setzt. Benachbarte Stellen sind aufgrund der sehr gu-
ten Haftwirkung dabei gut abzudecken. Voraussetzung
für die Gerinnung ist die freie Beweglichkeit der
30 einzelnen beteiligten Moleküle z.B. in Wasser. Prak-
tisch wird dies in der Regel so gelöst, daß die bei-
den entscheidenden Komponenten Fibrinogen und Throm-
bin bis zur Applikation an der Wunde getrennt sepa-
riert werden und erst direkt an der Wunde in Kontakt
35 miteinander gebracht werden.

Die Komponenten müssen jeweils steril verpackt werden und in einer geeigneten Form und unter definierten Bedingungen so aufbewahrt werden, daß die Aktivität der einzelnen Proteine bzw. Enzyme durch die Lagerung nicht geschädigt wird. In der Regel wird dies so gelöst, daß die Proteinkonzentrate in gefriergetrockneter Form in Vials vorliegen. In dieser Form sind sie bei Kühlschrankbedingungen (4 bis 8 °C) für eine bestimmte Zeit und für eine kürzere Zeit auch bei Raumbedingungen (20 °C) lagerstabil. Gefriergetrocknet liegt das Konzentrat jedoch in fester, komprimierter und dadurch unbeweglicher Form, jedoch als löslicher Feststoff vor. Deshalb müssen die Proteinkonzentrate vor der Anwendung wieder vollständig in Lösung gebracht werden, um die gewünschte biochemische Reaktion starten zu können. Alternativ dazu können die Komponenten auch in tiefgefrorener, fester Form lagerstabil gehalten werden, die dann vor der Anwendung aufgetaut werden müssen und getrennt als Lösung zur Applikation kommen.

Die beiden Lösungen können dann jeweils über Injektionsspritzen z.B. im gleichen Volumenverhältnis zugegeben werden. Dabei ist die Fibrinogen-Lösung zuerst auf die Wunde aufzubringen und möglichst sofort mit der Thrombin-Lösung zu überschichten. Die zu klebenden Teile sind dann so lange zu fixieren, bis eine vorläufige Verfestigung eingetreten ist.

Weiterhin wird in der Patentanmeldung WO 97/44015 die Herstellung von Mikropartikeln auf Fibrinogen- und Thrombinbasis beschrieben, die jeweils einzeln sprühgetrocknet werden. Der damit verbundenen Wasserentzug setzt die Beweglichkeit der Proteinmoleküle soweit herab, daß die Gerinnung nicht spontan einsetzen kann. Die Mikropartikel sind alle kleiner 20 µm, bevorzugt kleiner 10 µm bzw. 2-5 µm, und sollen gut

löslich sein. Miteinander vermischt können diese Fibrinogen- und Thrombin-haltigen Mikropartikel zur Blutstillung eingesetzt werden. Ein Nachteil ist jedoch, daß es sich dabei um ein stark staubendes Pulver handelt, wodurch eine direkte Applikation praktisch nicht möglich ist.

Kennzeichen der Fibrinkleber humanen, tierischen oder auch rekombinanten Ursprungs sind die sofortige und vergleichsweise starke Adhäsion des gebildeten Fibrins an dem Ort der Aufbringung (z.B. Wunde, Gewebe), die sich im vernetzten Fibrin ausbildende Matrixstruktur und die selbständige, biologische Abbaubarkeit des Fibrins. Weiterhin zeichnen sich die natürlichen Komponenten dadurch aus, daß diese Komponenten bereits im menschlichen oder auch tierischen Organismus vorhanden sind und deshalb toxikologisch unbedenklich und gut verträglich sind.

Aufgrund dieser Kennzeichen (Adhäsion, Matrix-Struktur, Verträglichkeit und Abbaubarkeit) können Fibrinkleber bzw. Komponenten eines Fibrinklebers ein geeignetes Trägersystem für zusätzliche therapeutisch wirksame Substanzen sein. Da ein Fibrinkleber jedoch wie beschrieben nur als Lösung bzw. in 2 getrennten Lösungen appliziert werden kann, ist es problematisch, für wirkstoffhaltige Fibrinkleber-Formulierungen homogene freisetzungskontrollierende Matrix-Strukturen aufzubauen.

Aus einer Reihe von Veröffentlichungen sind Fibrinkleber als Träger für Wirkstoffe bereits bekannt. Neben dem Einsatz von Antibiotika zur Unterdrückung von lokalen Infektionen wurden auch Zytostatika Fibrinklebern zugegeben, um z.B. verbleibende Krebszellen nach der operativen Entfernung des Primärtumors lokal chemo-therapeutisch zu behandeln. Auch wurde

z.B. Zink in Fibrinkleber mit eingearbeitet, um so einen höheren Gehalt an Zink über einen längeren Zeitraum direkt in der Wunde zu erzielen und so eine verbesserte Wundheilung zu ermöglichen (US
5 6,651,982). Weiterhin wird auch in EP 804153A1 die Kombination eines Fibrinklebers mit einem therapeutischen Wirkstoff beschrieben, der z.B. nach der operativen Entfernung eines Tumors als radiotherapeutischer Wirkstoff eingesetzt werden kann.

10 Somit ist bekannt, daß Fibrinkleber als Trägersystem für therapeutische Wirkstoffe eingesetzt werden können. Durch geeignete Maßnahmen kann die Wirkstofffreisetzung so kontrolliert werden, daß die Freisetzung verzögert über einen bestimmten Zeitraum erfolgt.
15 Die Freisetzung dieser Wirkstoffe aus dem Trägersystem Fibrinkleber variiert gemäß den Angaben in der wissenschaftlichen Literatur von 24 Stunden bis einigen Tagen; bei schwer löslichen Wirkstoffen kann die Freisetzung sogar bis zu 40 Tagen dauern. Demnach
20 ist es möglich, mittels der Kombination eines Fibrinklebers mit therapeutisch wirksamen Substanzen auch eine verzögerte bzw. verlängerte Wirkstofffreisetzung mit einer langsamen, konstanten Wirkstoffaufnahme in den Blutkreislauf und dadurch eine konstante Blutspiegelkonzentration des Wirkstoffs zu erzielen.
25

Generell sind derartige Darreichungsformen unter dem Begriff Depotarzneiformen bekannt und Ziel zahlreicher Entwicklungen. Depotarzneiformen werden auch
30 parenteral angewandt. Vorteilhaft ergibt sich dabei z.B., daß statt einer i.v. Dauerinfusion Patienten Depotarzneiformen mit verzögerter Freisetzung verabreicht werden können, was für den Patienten eine erheblich höhere Selbständigkeit und Beweglichkeit bedeutet. Dies kann auch ermöglichen, durch eine ge-
35

zielte lokale Applikation und eine sich daraus ergebende lokale Wirkstofffreisetzung, z.B. hoch aktiver Substanzen, wie z.B. Zytostatika oder auch bestimmter Antibiotika, diese Stoffe gezielter und dadurch geringer dosiert einsetzen zu können, als wenn diese über den üblichen Weg der oralen Darreichung eine systemische, den gesamten Organismus betreffende Wirkung entwickeln. Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß in der wissenschaftlichen Literatur gezeigt wird, daß Fibrinkleber sowohl für hydrophile als auch für lipophile Wirkstoffe ein gutes Potential als Trägersystem mit verzögertem Freisetzungsprofil besitzen.

Als parenterale Depotarzneiformen sind bekannt

- wässrige Suspensionen für schwerlösliche Wirkstoffe durch subkutane oder intramuskuläre Injektionen. Beispiel: Insulinpräparate (Wirkungsdauer 12-36 h). Kennzeichen ist das sehr aufwendige, aseptische Herstellungsverfahren für parenterale Suspensionen.
- ölige Lösungen, Suspensionen: Wirkstoff in Öl gelöst bzw. suspendiert, wodurch die Absorption des Wirkstoffs in der wässrigen Phase des Gewebes (und dadurch die therapeutische Wirkstofffreisetzung) bestimmt bzw. verlangsamt wird. Präparate zeigen sich teilweise durch eine sehr lange Wirkdauer aus (Wochen bis Monate).
- Emulsionen: Nach subkutaner oder intramuskulärer Injektion verteilen sich die Emulsionen im Gewebe und werden dort absorbiert. Derartige Systeme sind derzeit noch durch ein hohes Maß an Unverträglichkeiten charakterisiert.

- 5 - Hochviskose Lösungen, Suspensionen, Hydrokolloide (Polyvidon, Cellulosederivate) insbesondere für Protein- und Peptidwirkstoffe (gleichzeitig Schutzkolloidwirkung und Suspensionsstabilisatoren).

- 10 - Einsatz partikulärer Vehikel - Mikropartikel, Liposomen, Implantate. Mikropartikel und Liposomen erscheinen makroskopisch als Suspension bzw. Dispersion. Implantate sind hingegen Festkörper und werden als solche angewandt. Erste Präparate dieser Art sind bereits in verschiedenen Ländern eingeführt. Neben den nichtabbaubaren Silicium-implantaten, die nach Freigabe des eingebetten Wirkstoffs durch einen kleinen chirurgischen Eingriff wieder entfernt werden müssen, haben partikuläre Vehikel den Vorteil, daß sie bioabbaubar sind und damit nach ihrer hydrolytischen Spaltung vom Organismus selbst vollständig aus dem Gewebe entfernt werden. Zu beachten ist, daß die entstehenden Abbauprodukte weder toxisch noch immungen oder karzinogen sein dürfen. Die am meisten verwendeten Polymere sind daher aus gewebeverträglichen Milchsäure- bzw. Glykolsäuremonomeren (PLGA) hergestellt. Es sind jedoch auch Mikropartikel aus Albumin in der Radiodiagnostik bekannt, die sich insbesondere aufgrund deren guter Verträglichkeit und Bioabbaubarkeit gut eignen. Ähnliches kann auch für partikuläre Vehikel aus Fibrinkleber-Komponenten gelten.

- 30 Den technischen Lösungen zur Darstellung parenteraler Depotarzneiformen mittels gelöster, suspendierter oder emulgierter Wirkstoffe in Wasser, Lösungsmittel oder Öl ist gemeinsam, daß es sich dabei stets um sehr aufwendige Herstellungsverfahren und vor allem
35 auch um teilweise komplizierte Applikationen handelt,

deren pharmakologische Wirkung sich erst nach einer Reihe von (bio-)chemisch-physikalischen Absorptions-, Transport- bzw. Lösungsvorgängen im Organismus entfalten kann. Als Folge davon läßt sich die tatsächliche Bioverfügbarkeit nur eingeschränkt kontrollieren und verfolgen.

Eine vorteilhafte Entwicklung wäre es daher, für derartige (bisher flüssig zu verabreichende) Trägersysteme eine Darreichungsform zu finden, die durch eine definierte Matrix-Struktur, die während der Verabreichung für die Dauer der angestrebten Wirkstofffreisetzung konstant bleibt bzw. allmählich abgebaut wird, charakterisiert wird. Dies sind Eigenschaften, die z.B. bei bestimmten festen pharmazeutischen Darreichungsformen (wie Tabletten) bereits realisiert sind, die ein bestimmtes, retardiertes Freisetzungsverhalten z.B. im Magen-Darm-Trakt besitzen. Dies läßt sich nicht mit flüssigen Verabreichungen, wie diese für Fibrinkleber-Komponenten derzeit üblich sind, realisieren. Derartige, neue Darreichungsformen sollen verbesserte Depotarzneiformen sein.

Vorteilhaft erscheint dagegen der Einsatz partikulärer Vehikel, die u.U. direkt am Wirkort eingesetzt werden können, sofern diese dort geeignet fixiert werden können. Die Wirkstofffreisetzung erfolgt dann z.B. über diffusionsgesteuerte Absorption im Gewebe oder am Wirkort. Die Applikation könnte dabei vorteilhaft z.B. als trockenes Pulver direkt erfolgen, ohne daß die Mikropartikel in einer Trägerflüssigkeit suspendiert werden. Die direkte trockene Applikation durch Injektion der trockenen Partikel kann z.B. mit Hilfe der PowderJect® Technologie ("needle free Injection") erfolgen. Geeignete Partikelgrößen für dieses Verfahren liegen zwischen 50 und 200 µm. Auch ist

es möglich, kleinere Partikel als Suspension zu injizieren oder größere Förmlinge mit einer dafür geeigneten, größeren Kanüle zu implantieren.

5 Hergestellt werden die Mikropartikel entweder durch Phasentrennverfahren oder durch Sprühtrocknung einer Polymer-Wirkstoff-Lösung bzw. -suspension. Es sind ebenfalls sterile oder zumindest aseptische Herstellungsbedingungen gefordert, die sehr anspruchsvoll sind. Umgangen werden diese Anforderung meist da-
10 durch, daß die Mikropartikel nach der Sprühtrocknung sterilisiert werden. Dieses Vorgehen läßt sich jedoch nur für z.B. synthetische Polymere, die durch den Sterilisationsprozeß nicht unerwünscht verändert werden, anwenden. Thermisch labile, biologische Polymere mit spezifischer Aktivität auf Proteinbasis, wie z.B. Fibrinkleber bzw. Fibrinogen, können durch eine der-
15 artige Behandlung u.U. denaturiert werden, wodurch diese Verfahren für diese Art von Polymere nicht in Frage kommt. Weiterhin sind sprühgetrocknete Partikel vor allem auch dadurch gekennzeichnet, daß die Partikelgrößen sehr klein sind (in der Regel $< 20 \mu\text{m}$) und dadurch leicht zum Stauben neigen und praktisch nicht rieselfähig sind, wodurch eine exakte Dosierung bzw. direkte Applikation des pulverförmigen Fest-
20 stoffs stark eingeschränkt wird.
25

In der wissenschaftlichen Literatur wird von Senderoff et al. bereits die Anwendung von Fibrinklebern als Trägersystem für therapeutisch wirksame Komponenten auf der Basis von Mikropartikeln beschrieben, wobei dort die Systeme Fibrinkleber als Mikropartikel, Fibrinkleberpartikel mit Zuckercoating und Fibrinkleberstreifen mit dispergierten Wirkstoffpartikeln vorgeschlagen werden. Nach vorhergehender Emulgierung des Wirkstoffs, Extraktion mit einem organischen Lösungsmittel und anschließender Verdampfung des Lö-
30
35

sungsmittels können Mikropartikel gewonnen werden. Insbesondere dann, wenn diese Herstellungsschritte unter aseptischen Bedingungen im industriellen Maßstab durchgeführt werden müssen, handelt es sich dadurch
5 um ein sehr aufwendiges Verfahren, welches aus industrieller Sicht als sehr problematisch zu bewerten ist.

Somit stellt sich die Aufgabe, feste Partikel in geeigneter Weise herzustellen, daß diese als Trägersysteme für therapeutisch wirksame Substanzen eingesetzt werden können, und auch gleichzeitig als Feststoff verabreicht werden können. Bei den das Trägersystem bildenden Komponenten handelt es sich im wesentlichen um bioabbaubare Blutplasmae Proteine, die
10 z.B. mindestens aus einer Fibrinkleber-Komponente bestehen können. Es können dafür aber auch andere Human- oder Tier-Proteine in Frage kommen, wie z.B. Albumin, welches sich dadurch auszeichnet, daß Albumin im Organismus bereits eine wichtige, biochemische
15 Transportfunktion besitzt und deshalb sowohl gut verträglich als auch abbaubar sind.

Erfinderisch wird dies dadurch gelöst, daß Partikel durch ein Granulationsverfahren in einer Wirbelschicht hergestellt werden, die z.B. die Komponenten
25 Fibrinogen und Thrombin enthalten. Vorgegangen wird dabei analog zu dem in der Deutschen Anmeldung 198 49 589.7 beschriebenen Verfahren bei dem entweder Mischgranulate enthaltend mindestens Fibrinogen und Thrombin oder auch Granulat-Mischungen, die eine Mischung
30 von Fibrinogen- und Thrombin-haltigen Granulaten darstellt mittels eines Wirbelschichtverfahrens hergestellt werden. Neben den Fibrinkleber-Komponenten können weiterhin mindestens eine oder auch mehrere zusätzliche therapeutische, pharmakologische Wirkstoffkomponente(n) so auf die Partikel bzw. die Gra-
35

nulate aufgetragen werden, daß diese dort ausreichend fixiert werden, um eine Applikation zusammen mit den Fibrinkleber-Komponenten zu ermöglichen. Dies kann bei Wirbelschichtanwendungen üblicherweise so erfolgen, daß der zusätzliche Wirkstoff zusammen mit mindestens einer der Fibrinkleber-Komponenten, bevorzugt mit Fibrinogen oder auch mit Thrombin gleichzeitig aus einer Polymer-Wirkstoff-Lösung oder -Suspension versprüht wird oder auch daß der Wirkstoff anschließend auf das sowohl Fibrinogen- als auch Thrombinhaltige Granulat aus einer Polymer-Wirkstoff-Lösung oder -Suspension aufgesprüht wird. Bei der ersten Variante kann der Wirkstoff z.B. direkt in das Granulatinere in die feste Fibrinkleber-Matrix eingebunden werden, wobei bei der zweiten Variante der Wirkstoff bzw. die Wirkstoffe auf der Partikel- bzw. Granulatoberfläche gebunden wird. Weiterhin sind die für Wirbelschichtverfahren bekannten zusätzlichen Prozeßoptionen wie Aufbringen eines (Schutz-)Coatings bestehend aus einem Lack oder auch aus einem Kolloid (Polyvidon oder Cellulosederivate) möglich. Diese Coatings können z.B. innerhalb des Granulates als Trennschichten oder nur als reines äußeres Coating auf der Oberfläche angebracht werden. Zweck dieser Coatings kann sein, daß dadurch ein Schutz z.B. des Wirkstoffs erzielt wird. (z.B. Coating mit Antioxidantien bei oxidationsempfindlichen Wirkstoffen) oder auch um die verzögerte Wirkstofffreisetzung noch zu verändern (verlängern). Zu beachten ist dabei jedoch, daß mögliche äußere Coatings vermutlich auch die adhäsive Wirkung des Fibrinklebers reduzieren oder unter Umständen auch verstärken können. Auch denkbar ist ein Coating aus Molekülen mit einer bestimmten Affinität zu bestimmten Geweben. Neben den Fibrinkleber-Komponenten als Trägerpolymer, können in analoger Verfahrensweise auch Granulate bzw. Pulver aus Albu-

min oder aus den erwähnten bioabbaubaren Proteinen hergestellt werden.

Auch hier gilt, daß für Produkte, die als Parenteralia eingesetzt werden, sehr strenge Herstellungsvorschriften zu beachten sind, insbesondere hinsichtlich der konsequenten Ausrichtung aller Verfahrens- bzw. prozeßtechnischen Maßnahmen auf höchste mikrobiologische Reinheit. Sowohl die keimfreie (aseptische) Abfüllung insbesondere bei temperaturempfindlichen Zubereitungen, die nicht im Endbehälter sterilisiert werden können, als auch das Gebot niedriger Ausgangs-keimzahlen zwingen hier zur Anwendung optimaler Sauberkeit und entsprechend entwickelter (aseptischer) Produktionslinien.

Vorgeschlagen wird, gemäß Fig. 1 die prinzipiellen Herstellungsschritte zur Isolierung bzw. Gewinnung der Polymere (z.B. die Blutplasmaproteinfractionen Fibrinogen und Thrombin) und der Wirkstoffe, sowie die Herstellung des Pulvers bzw. der Granulate bzw. der Mikropellets und die Abfüllung der Granulate in die Endverpackung zu trennen. Dabei können je nach den Anforderungen die jeweils von den nationalen und internationalen Richtlinien (z.B. GMP-Richtlinien) geforderten Raumklassen (Reinraum Zone A bzw. Raumzone C/D) entsprechend eingehalten werden.

Für den Bereich der Granulat- bzw. Pulver- oder Pelletherstellung (Fig. 2) gilt -wie in der pharmazeutischen Produktion üblich -, daß der Produktions- und der Technikbereich räumlich klar, z.B. durch bauliche Maßnahmen 38, voneinander getrennt werden. Im Technikbereich befinden sich die notwendigen technischen Zusatzeinrichtungen, die für das Betreiben der Anlage erforderlich sind. Dies kann im Bereich der Ansaugung von Frischluft 1, die Prozeßluftauf-

bereitung, inkl verschiedener Filterstufen, Heizung und Kühlung, 2, einen zusätzlichen Sterilfilter 3, ein sterilisierbares Doppelklappensystem 4 und im Bereich der Abluft wiederum ein sterilisierbares Doppelklappensystem 17, einen Sterilfilter 16 und den Ventilator 15 umfassen. Ebenso im Technikbereich angeordnet sind eine Umlauf-Reinigungsstation 5 zur CIP (Cleaning-In-Place)-Reinigung der Anlage und verschiedener Anlagenkomponenten sowie ein Reinstdampferzeuger 6 zur Bereitstellung von Sterildampf zur Sterilisierung der Anlage, der Reinigungsanlage und weiterer im Detail noch zu spezifizierender Komponenten. Über die Reingigungsstation 5 kann die Anlage gemäß einem festzulegenden Reinigungsprogramm (Paarameter sind Art des bzw. der Reinigungsmittel, Reinigungszeiten, Temperaturen und Menge der Reinigungsmittel bzw. des zum Spülen bzw. Nachspülen verwendeten Wassers) gereinigt werden. Über ein Rohrleitungssystem werden an der Anlage und im Rohrleitungssystem verschiedene Reinigungsdüsen angefahren. Gleiches gilt für den Vorgang der Sterilisierung, bei dem sowohl die Anlage als auch verschiedene Positionen im Rohrleitungssystem mit Sattdampf beaufschlagt werden. Die Sterilisierung erfolgt gemäß einer einzustellenden Rezeptur nach entsprechenden Autoklavierbedingungen: nach dem Aufheizen der Anlage bis auf die gewünschte Sterilisationstemperatur (z.B. 121 °C und 3 bar Sattdampfdruck), wird eine bestimmte Haltezeit die gesamte Anlage und die zu sterilisierende Peripherie, z.B. 20 Minuten, eingehalten. Nach dem Abkühlen der Anlage auf z.B. Raumtemperatur oder einer höheren Prozeßtemperatur steht die dann sterilisierte Anlage für einen neuen Prozeß zur Verfügung, wobei darauf geachtet werden muß, daß die Anlage nicht geöffnet werden darf. Der Anlagenturm 9 besitzt neben speziellen CIP-fähigen Metallfiltern 20 weitere

spezifische, CIP-fähige Konstruktionsdetails, wie z.B. spezielle, nicht dargestellte Aseptik-O-Ringe, und geeignete, kontaminationsfreie Andocksyste-
18, 19 für etwaige Vorlagebehälter 13 und Produktauf-
5 behälter 11, die ihrerseits allein z.B. dampfsterili-
sierbar sind. Die Behälterwand der Anlage ist als
Doppelmantel 7, zum Beheizen und Kühlen, sowie u.U.
mit einer zusätzlichen Isolierung 8 ausgeführt. Die
Wirkstoff- bzw. Polymer-haltige Lösung oder Suspen-
10 sion wird über eine Pumpe 12, z.B. eine Schlauchpumpe,
aus einem geschlossenen Vorlagebehälter 10, der aus
der Wirkstoff- bzw. Polymerherstellung kommt, in die
Anlage eingesprüht. Denkbar ist auch, daß der Vor-
lagebehälter 10 im Bereich der Polymer- bzw. Wirkstoff-
15 herstellung stehen bleibt und über ein geeignetes
Schlauch- bzw. Rohrleitungssystem mit der Sprühpumpe
12 verbunden wird. Die Bedienung der Anlage und der
Peripherieeinrichtungen erfolgt über ein Bedienter-
20 minal 14, welches sowohl im Produktionsbereich als auch
außerhalb des Produktionsbereiches installiert werden
kann. Alternativ zu der beschriebenen offenen Her-
stellungsweise, bei der Frischluft über mehrere Fil-
terstufen durch die Anlage gezogen wird und nach ent-
sprechender Behandlung der Abluft wieder der Umgebung
25 zugeführt wird, ist eine geschlossene Betriebsweise,
bei der die Zuluft- und die Abluftseite mittels eines
Kreislaufs verbunden sind, möglich.

Die Abfüllung der Granulate bzw. der Pellets erfolgt
wiederum in einem eigenen Bereich. Dieser Bereich
30 kann z.B. in Isolatortechnik (Fig. 3) derart ausge-
führt sein, daß der Produktaufbehälter 11 ge-
schlossen nach erfolgter Granulatherstellung an eine
geeignete Isolator-Abfülleinheit 21 angedockt wird.
Nach Öffnen der kontaminationsfreien Klappe 39 wird
35 das Produkt in einem speziellen Bereich gesiebt 22

und u.U. gemischt 23. Bevor es in der eigentlichen Abfülleinheit 24 dann in die Einzelbinde 32 dosiert wird, werden Muster gezogen und im Rahmen der vorgeschriebenen In-Prozeß-Kontrolle analysiert 28. Nachdem die Einzelbinde 32 befüllt sind, werden die Behälter verschlossen 26 und verlassen so die Abfülleinheit und werden dann den nachfolgenden Produktionseinheiten, wie In-Prozeß-Kontrollen im Rahmen der Qualitätssicherung und -kontrolle und letztendlich der Verpackung bzw. Konfektionierung 27 zugeführt. In ähnlicher Weise werden der Abfülleinheit 24 die leeren Primärpackmittel 29, nachdem diese eine Wasch- und Spüleinrichtung 30 durchlaufen und in einem Sterilisationstunnel 31 sterilisiert werden, zugeführt. Innerhalb der Isolator-Abfülleinheit herrschen in den jeweiligen Behandlungsschritten mit offenem Produktehandling 33, 34, 35, 36 und 37 Reiraumbedingungen (d.h. Überdruck gegenüber der Umgebung, Partikelklasse 100 und Strömungsverhältnisse gemäß Laminar-Flow). Weiterhin besteht zwischen diesen Zonen 33, 34, 35, 36 und 37 ein definiertes Druckgefälle, so daß es zu keiner Kreuz-Kontamination kommen kann. Bei entsprechender baulichen Konzeption ist es auch möglich, auf die Übertragung des Produktes mittels des Auffangbehälters 11 zu verzichten. Dies sieht dann so aus, daß in einer mehrgeschößigen, vertikalen Anordnung die Abfülleinheit direkt unter dem Anlagenturm der Granulatherstellung angebracht wird. Auch muß jedoch dann die Granulatherstellung von der Abfülleinheit durch bauliche Maßnahmen getrennt werden.

Mögliche Formulierungen können sein:

- Mischungen von Partikeln bzw. Granulaten, die Fibrinkleberkomponenten und Wirkstoffen, die sowohl

hydrophile, amphiphile oder auch lipophile Eigenschaften haben können. Die Wirkstofffreisetzung kann dabei auch durch aus dem Stand der Technik bekannte Formulierungszusatzstoffe beeinflusst werden. Weiterhin können Hilfsstoffe wie z.B. Lecithine (Ei- oder Sojalecithin) oder auch Tween zur Verbesserung der Benetzbarkeit den Partikeln bzw. den Granulaten zugemischt werden. Das Größenspektrum derartiger Pulver- bzw. Granulatmischungen kann in einem Bereich von 50 bis 500 μm oder bevorzugt in einem Bereich von 50 bis 200 μm oder auch von 200 bis 500 μm liegen.

- Mischungen von Partikeln bzw. Granulaten, die eingebunden z.B. Polymer-Mikropartikel mit zusätzlichen Wirkstoffen enthalten. Bei den Polymeren kann es sich auch um nicht Fibrinogen- bzw. Thrombinhaltige Polymere synthetischen Ursprungs, die jedoch ebenfalls biologisch abbaubar sind, handeln. Als Beispiel sind zu nennen Polymere aus Milchsäure/Glycolsäure (PLGA) oder Polyanhydride oder Polyorthoester oder andere gemäß dem Stand der Technik bekannte und geeignete Polymere. Es können jedoch auch Polymere auf Proteinbasis, wie z.B. Albumin, sein. Auch geeignet sind synthetische Polymere, die als synthetischer Fibrinkleber eingesetzt werden, wie z.B. Poly-Octylcyanoacrylat. Das Größenspektrum derartiger Pulver- bzw. Granulatmischungen kann in einem Bereich von 50 bis 500 μm oder bevorzugt in einem Bereich von 50 bis 200 μm oder auch von 200 bis 500 μm liegen.

- Mischungen von Partikeln bzw. Granulaten, die sich jeweils aus einem inneren Kern und einer äußeren Schicht zusammensetzen. Bei der äußeren Schicht handelt es sich um Fibrinkleber-Komponenten, um eine ausreichende Fixierung der Partikel bzw. der

Granulate im Gewebe zu gewährleisten. Der innere Kern kann dagegen auch aus inerten, üblichen Hilfsstoffen, wie z.B. Kohlenhydrate (Lactose, Mannitol, etc.) gebildet werden. Durch entsprechende Auswahl der Hilfsstoffe bzw. durch entsprechende galenische Formulierung kann dann die Löslichkeit des Kern so beeinflusst werden, daß dieser z.B. nur schwer löslich ist und dadurch auch eine verzögerte bzw. verlängerte Freisetzung von Wirkstoffen bewirkt. Sowohl in die äußere Schicht als auch in den inneren Kern kann der zusätzliche Wirkstoff bzw. können die Wirkstoffe eingebunden sein. In Frage kommen dafür z.B. quervernetzte Polymere, z.B. Cellulosederivate, die z.B. bei Matrix-Tabletten zum Einsatz kommen. Das Größenspektrum derartiger Pulver- bzw. Granulatmischungen kann in einem Bereich von 50 bis 500 µm oder bevorzugt in einem Bereich von 50 bis 200 µm oder auch von 200 bis 500 µm liegen.

20 - Festkörper, die durch Verpressen der Partikel- bzw. der Granulatmischung zu Tabletten oder auch durch Komprimieren zu Komprimaten (z.B. Walzenkompaktierung mit anschließender Siebung (= Kalibrierung) zur Einstellung definierter Größen oder auch Brikettierung) hergestellt werden können. Dadurch ergeben sich weitere Freiheitsgrade für die galenische Formulierung, wodurch sich zusätzlich die Freisetzung verändern kann aber auch neue Applikationsformen möglich sein werden. Gemäß dem Stand der Technik sind z.B. folgende Modifikationen denkbar: Mantel-Kern-Tabletten, Matrixtabletten, Oros-Tabletten, Komponenten, die die Freisetzung steuern, Tablettengröße und -form. Mittels Kompaktoren lassen sich dagegen z.B. längliche, dünne Streifen aus dem Pulver bzw. dem Granulat herstel-

len, die wiederum direkt in eine Körperöffnung oder einen Schnitt nach chirurgischen Eingriffen flächig eingelegt werden könnte. Sowohl mittels Tabletten als auch mittels Extrudaten lassen sich definierte und gezielte Matrix-Strukturen der Fibrinkleber-Komponenten und der Wirkstoffkomponenten aufbauen. Auch denkbar sind z.B. zusätzliche stabilisierende, netzartige Gewebestrukturen, die entweder zusätzlich zusammen mit den Tabletten oder mit den Komprimaten appliziert werden können, wodurch der Einsatz zur Wundheilung bei chronischen Erkrankungen gegeben ist. Dadurch sind Anwendungen für den Gewebeersatz, z.B. Haut, möglich.

15 - kompakte, homogene Mikropellets mit einem mittleren Partikeldurchmesser von rund 50 µm. Dabei kann es sich um bioabbaubare, auch nicht Fibrinogen- oder Thrombin-haltige Mikropellets (z.B. Albumin, PLGA) handeln, die auf der äußeren Oberfläche mit einer Fibrinkleber-Komponenten-Schicht überzogen werden. Dadurch werden die bekannt guten Adhäsionseigenschaften des Fibrinklebers ausgenutzt. In dem inneren bioabbaubaren Polymer-Kern ist zusätzlich noch mindestens eine oder auch mehrere therapeutisch wirksame Substanz eingebaut. Vorteil ist, daß dadurch die Mikropellets besser lokal verabreicht werden und auch fixiert werden können. Auch können die Schichten einen unterschiedlichen zeitlichen Ablauf der Bioabbaubarkeit haben.

30 - kompakte, homogene Mikropellets mit einem mittleren Partikeldurchmesser von rund 50 µm, die aus einem Kern von Fibrinkleber-Komponenten bestehen und in die schwer-lösliche Wirkstoffe eingelagert sind.

35

- Poröse keramische Granulate oder Granulate aus Werkstoffen für den Knochenersatz, wie z.B. Calciumphosphate, die mit Blutplasmae Proteinen beschichtet sind und wobei diese beschichteten Granulate zu einem Festkörper verpreßt werden. Dieser Festkörper kann dann als Knochenersatz eingesetzt werden. Hierbei ist es auch möglich, die Granulate noch mit Wirkstoffen wie Antibiotika oder Wachstumsfaktoren, wie z.B. BMP oder TGF- β -Type zu versetzen. Ein Beispiel für BMP ist Collagen. Dies kann so durchgeführt werden, daß in einem 1. Schritt die keramischen Granulate mit einer 1. fibrinogenhaltigen Schicht beschichtet werden. In einem 2. Schritt wird dann Thrombin mit z.B. Wachstumsfaktoren in die Wirbelschicht aufgetragen. Dies kann gemäß der DE 198 49 589 C1 erfolgen. Auf den Offenbarungsgehalt wird Bezug genommen.

20 Applikationsmöglichkeiten des Fibrinklebers als Trägersystem sind:

- Topische Anwendung in gleicher Weise wie herkömmlicher Fibrinkleber zur Blutstillung bei Wunden, chirurgischen Eingriffen, offenen Körperhöhlen oder über mucosale Membranen, z.B. Mund, Nase, Kolon oder Vagina, für lokale oder systemische Applikation.
- Anwendung als parenterale Depotarzneiform in Verbindung mit den Eigenschaften der Verträglichkeit, Adhäsivität, Bioabbaubarkeit in der Form als Pulver bzw. als Granulatmischung oder auch Mikropellets, ohne daß diese vor der Applikation gelöst oder suspendiert werden (z.B. mittels spezieller,

Ject® Injektion, d.h. needle-free Injektion von Feststoffen).

- 5 - Anwendung als parenterale Depotarzneiform in Verbindung mit den Eigenschaften der Verträglichkeit, Adhäsivität, Bioabbaubarkeit als Mikropellets-Suspension bzw. einer Trägerflüssigkeit als Dispersion. In Frage kommen dafür z.B. ölige Suspensionen (Tri-Glyceride, Sesamöl). Um ein vorzeitiges Koagulieren der suspendierten Mikropellets vor 10 bzw. bei der Injektion zu verhindern, können der Suspension Antikoagulationen (z.B. tri-Natrium-Citrat) zugegeben werden. Bei den Polymeren auf der Basis der Fibrinkleber-Komponenten muß besonders auf die üblichen Probleme der derzeit verfügbaren Systeme für Fibrinkleber geachtet werden (= 15 spontane Gerinnung durch vorzeitiger Kontakt der aktiven Komponenten Fibrinogen und Thrombin muß verhindert werden => aufwendige Vorbereitung, etc. siehe die DE 198 49 589.7 C1.
- 20 - Anwendung als Trägersystem für therapeutische Wirkstoffe über die nicht-parenterale Verabreichung (z.B. orale, topische, rektale oder vaginale Applikation).
- transdermale Applikation (Pflaster).
- 25 - Anwendung als Implantat, z.B. als Knocheneratz oder als Gewebe.

30 Bevorzugt kann das Verfahren zur Herstellung von Pulver oder Granulaten so ausgeführt werden, daß das Fluidisationsgas durch die Wirbelschichtkammer von unten nach oben geführt wird und die zu trocknende Flüssigkeit (Lösung oder Suspension) von oben (Top-Spray), von unten (Bottom-Spray) oder auch seitlich (Rotor-Wirbelschicht) über ein Sprühsystem einge-

sprüht wird. Das Fluidisationsgas hat gleichzeitig die Aufgabe, in der Wirbelkammer vorliegendes Produkt zu verwirbeln, die zum Verdunsten der Sprühflüssigkeit (Wasser oder organisches Lösungsmittel) benötigte Wärme dem Sprühstrahl oder dem feuchten Produkt zuzuführen und gleichzeitig die verdunstete Flüssigkeitsmenge aufzunehmen und abzutransportieren. Der Austrag des getrockneten Produktes wird einerseits durch die Wahl einer geeigneten Fluidisationsgeschwindigkeit (kleiner als die rechnerisch und experimentell ermittelbare sog. Austraggeschwindigkeit für das Produkt), andererseits auch durch einen im oberen Bereich der Wirbelkammer vorhandenen und regelmäßig abreinigbaren Produktrückhaltefilter oder auch durch einen anderen aus dem Stand der Technik bekannten Produktabscheider (wie z.B. ein Zyklonabscheider) verhindert.

Die im Sprühkegel fein zerstäubten Flüssigkeitströpfchen treffen dabei auf das aufgewirbelte pulverige Trägermaterial und trocknen dort aufgrund der für Wirbelschichtverfahren idealen Wärme- und Stoffübergangsverhältnisse, die im wesentlichen eine Folge der sehr großen spezifischen Partikeloberflächen des verwirbelten Produktes sind. Während des Sprühens kommt es z.B. aufgrund der im Partikel langsam zunehmenden Produktfeuchte zur Ausbildung von Agglomeraten oder Granulaten und dadurch zu einer Zunahme der Partikelgröße.

Bei der Wahl der Prozeßbedingungen muß für thermisch labile Produkte (Polymere bzw. Wirkstoffe) primär darauf geachtet werden, daß diese durch hohe Temperaturen nicht geschädigt werden. Dies gilt insbesondere dann, wenn native Polymere auf Proteinbasis verarbeitet werden, besonders für die nativen Fibrinkleber-Komponenten (vorallem für Fibrinogen). Geeignete

Zulufttemperaturen liegen z.B. zwischen 15 und 100 °C für die Produkttemperatur bevorzugt jedoch kleiner 37 °C (dies gilt besonders für Fibrinogen). Bei Albumin können dagegen auch Produkttemperaturen z.B. bis zu 50 °C möglich werden, ohne daß es zu einer Denaturierung des Albumins kommt. Berücksichtigt werden muß dabei, daß eine mögliche Inaktivierung immer im Zusammenhang mit einer bestimmten Feuchte betrachtet werden muß, d.h. die Temperaturstabilität nimmt mit abnehmender Produktfeuchte im Feststoff zu, so daß gegen Ende der Trocknung auch höhere Temperaturen akzeptabel sein können.

Ein weiterer wichtiger Parameter zur Bewertung eines Prozesses ist die sog. Ausbeute oder auch Wiederfindungsrate der eingesprühten Substanz auf dem Trägermaterial. Ziel ist natürlich, nahezu 100 % der über die Sprühflüssigkeit eingebrachten Substanz auf dem Träger oder in der Wirbelkammer wiederzufinden. Auch hier gilt, daß die Parameter (z.B. Fluidisationsgeschwindigkeit, Menge Produktvorlage, Position der Spühdüse, Apparategröße- und geometrien) gemäß dem bekannten Stand der Technik der Wirbelschichttechnik geeignet ausgewählt und über Versuche angepaßt werden müssen und können.

Die Trocknung muß bis zu einer Restfeuchte erfolgen, die so klein ist, daß je nach den gewählten Lagerbedingungen keine unerwünschten molekularen Änderungen der Polymere beobachtet werden oder daß es bereits zu einem merklichen Wirkstoffverlust kommt. Für die Polymermatrix auf der Basis der Fibrinkleber-Komponenten muß die Restfeuchte so gering sein, daß die Gerinnungsreaktion nicht spontan abläuft. Geeignete Lagerbedingungen können sein: Kühl Lagerung bei 4 bis 8 °C oder Raumbedingungen (20 °C). Das Granulat kann zusätzlich in einer schützenden Atmosphäre (z.B.

Stickstoff oder Kohlendioxid) und z.B. unter Lichtausschluß eingeschlossen sein. Mögliche Restfeuchten können dann z.B. zwischen 0,1 - 5 % Wassergehalt liegen.

5 Homogene, wirkstoffhaltige Mikropellets, deren Polymere mittels Fibrinkleber-Komponenten oder anderer bioabbaubarer Protein oder auch mittels bioabbaubarer Polymere, wie z.B. Milchsäure/Glykolsäure-Polymere, gebildet werden, können dagegen bevorzugt auch durch
10 direktes Einsprühen aus einer Polymer-Wirkstoff-Lösung oder -Suspension in eine leere Anlage erzeugt werden. Dabei werden in der Anlage in-situ Granulatkeime bzw. fein verteilte Partikel erzeugt, die als Starterkerne für eine weitere Granulation dienen können.
15 Die dafür zu verwendende Anlage kann z.B. ein Sprühturm oder auch eine Wirbelschichtanlage mit ausreichend freier Flugstrecke für die versprühten Flüssigkeitströpfchen sein. Bei Einhaltung geeigneter Prozeßbedingungen können die versprühten Flüssigkeitströpfchen entsprechend den Verhältnissen eines
20 Sprühtrockners (jedoch mit reduzierten Trocknungstemperaturen) in einer Wirbelschichtanlage getrocknet werden, bevor sie z.B. im noch feuchten Zustand die Behälterwand berühren und dort kleben bleiben. Diese
25 so erzeugten feinen Partikel werden durch das Fluidisationsgas in Bewegung und in der Schwebelage gehalten und kommen so mit dem Sprühnebel der weiterhin eingesprühten Flüssigkeit in Kontakt und beginnen dann zu granulieren. Auf diese Weise kann, insbesondere durch
30 sehr vorsichtige Fahrweise des Prozesses während des Anfahrens des Prozesses, in der ursprünglich leeren Anlage ein definiertes Granulatwachstum generiert werden. Dies kann z.B. durch Zugabe bekannter Bindemittel unterstützt werden. Durch Kombination mit einem klassierenden Granulataustrag (z.B. über einen
35

Zick-Zack-Sichter und klassierendem Luftstrom) besteht die Möglichkeit, Granulat mit einer definierten Partikelgröße in der Anlage zu erzeugen und den Pro-
5 zeß sogar in einer kontinuierlichen oder quasi-
kontinuierlichen Fahrweise zu betreiben. Das hier be-
schriebene Verfahren basiert im wesentlichen auf dem
Europäischen Patent EP 85103501.4.

10

Damit lassen sich die folgenden physikalischen Pro-
dukteigenschaften erzielen:

15

- Partikeldichte: 250 - 2000 g / ml, bevorzugt 500 -
1500 g / ml
- Partikelgrößen: 20 - 1000 µm, bevorzugt 50 - 500 µm
oder 30 - 350 µm
- Partikelgrößenverteilung: z.B. Über- bzw. Unter-
korn +/- 50 % von der mittleren Korngröße, bevor-
20 zugt +/- 25 % der mittleren Korngröße
- Wirkstoffgehalt: 0,1 - 100 %
- Produkteigenschaften: staubfrei, rund, schalen-
förmiger Partikelbau, vergleichsweise hohe
Dichte, keine inerten Kerne, kein Abrieb.

25

Die verwendeten therapeutischen Wirkstoffe können den
folgenden Wirkstoffklassen zugeordnet werden:

Human-Anwendungen:

30

- Antibiotika
- Cortico-Steroide
- Antimykotika
- Neuroleptika
- 35 - Antiepileptika
- Steroidhormone

- Krebshemmende Hormone
- Substanzen, die die Wundheilung fördern
- Zytostatika
- Immunmodulatoren
- 5 - Narkotika, Analgetika
- Peptidhormone (Supstitutionstheapie)
- Antirheumatika
- Impfstoffe, Antikörper
- Monoklonale Antikörper
- 10 - Aminosäuresequenzen (DNA, Peptide, Proteine) =>
Gentherapie
- Biologische Zellen (Gentherapie)
- Biotechnologisch hergestellte Wachstumsfaktoren, -
zellen (Tissue growth factors)

15

Tiermedizin:

- Hormone
- Antibiotika
- 20 - Insektizide, Anthelminika
- Impfstoffe, Antikörper

Patentansprüche

5

1. Bioabbaubare Depotarzneimittelformulierung enthaltend ein Trägersystem aus mittels Wirbelschichttrocknung unter Erhalt ihrer Eigenschaften getrockneter bioabbaubarer Blutplasmaeiproteine und einen als Depot zu applizierenden Wirkstoff oder eine Wirkstoffkombination.

10

2. Depotarzneimittelformulierung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Blutplasmaeiprotein ausgewählt ist aus Thrombin und Fibrinogen, Albumin oder deren Mischungen.

15

3. Depotarzneimittelformulierung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Trägersystem in Form eines mikroporösen Granulates mit einer Korngröße von 20 bis 500 µm vorliegt.

20

4. Depotarzneimittelformulierung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß das Trägersystem ein Festkörper ist, der durch Verpressen der Granulate hergestellt worden ist.

25

5. Depotarzneimittelformulierung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß sie in Form einer Granulatmischung von Partikeln des Trägersystems und des als De-

30

pot zu applizierenden Wirkstoffes oder einer Wirkstoffkombination hiervon vorliegt.

- 5 6. Depotarzneimittelformulierung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß sie in Form eines Mischgranulats des bioabbaubaren Blutplasma­proteins und des Wirkstoffs bzw. der Wirkstoffkombination hiervon vorliegt.
- 10
- 15 7. Depotarzneimittelformulierung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß sie aus Mischungen von Partikeln bzw. Granulaten besteht, die aus einem inneren Kern und einer äußeren Schicht gebildet sind, wobei die äußere Schicht aus Blutplasma­proteinen gebildet worden ist und der innere Kern aus einem inerten Hilfsstoff besteht.
- 20 8. Depotarzneimittelformulierung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß der innere Kern aus Kohlenhydraten, insbesondere Laktose oder Mannitol gebildet worden ist.
- 25 9. Depotarzneimittelformulierung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß sie in Form von kompakten homogenen Mikropellets mit einem mittleren Partikel­durchmesser von 35 bis 500 µm, bevorzugt 50 bis
- 30 150 µm, vorliegt.

- 5 10. Depotarzneimittelformulierung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß sie aus miteinander zu einem Formkörper verpreßten Keramikgranulaten und/oder Calciumphosphaten besteht, die mit einem Blutplasmaprotein beschichtet worden sind.
- 10 11. Depotarzneimittelformulierung nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß das Blutplasmaprotein Antibiotika und/oder Wachstumsfaktoren enthält.
- 15 12. Depotarzneimittelformulierung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff oder die Wirkstoffkombination ausgewählt ist aus Antibiotika, Corticosteroide, Antimykotika, Neuroleptika, Antiepileptika, Steroidhormone, krebshemmende Hormone, Substanzen, die die Wundheilung fördern, Zytostatika, Immunomodulatoren, Narkotika, Analgetika, Peptidhormone (Substitutionstherapie), Antirheumatika, Impfstoffe, Antikörper, monoklonale Antikörper, Aminosäuresequenzen (DNA, Peptide, Proteine), Gentherapie, biologische Zellen, Biotechnologisch hergestellte Wachstumsfaktoren, -zellen.
- 20
- 25
- 30 13. Depotarzneimittelformulierung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekenn-

zeichnet, daß sie für die topische Anwendung eingesetzt wird.

- 5 14. Depotarzneimittelformulierung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß sie für die parenterale Anwendung eingesetzt wird.
- 10 15. Depotarzneimittelformulierung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß sie für die transdermale Anwendung (Pflaster) eingesetzt wird.
- 15 16. Depotarzneimittelformulierung nach Anspruch 10 oder 11, dadurch gekennzeichnet daß sie als Implantate, wie Knochenersatz, eingesetzt werden.
- 20 17. Verfahren zur Herstellung der Depotarzneimittelformulierung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß das bioabbaubare Blutplasmaprotein in Form einer Lösung und/oder Suspension in eine Wirbelschichtanlage eingesprüht und unter Erhalt der Eigenschaften schonend getrocknet wird.

25

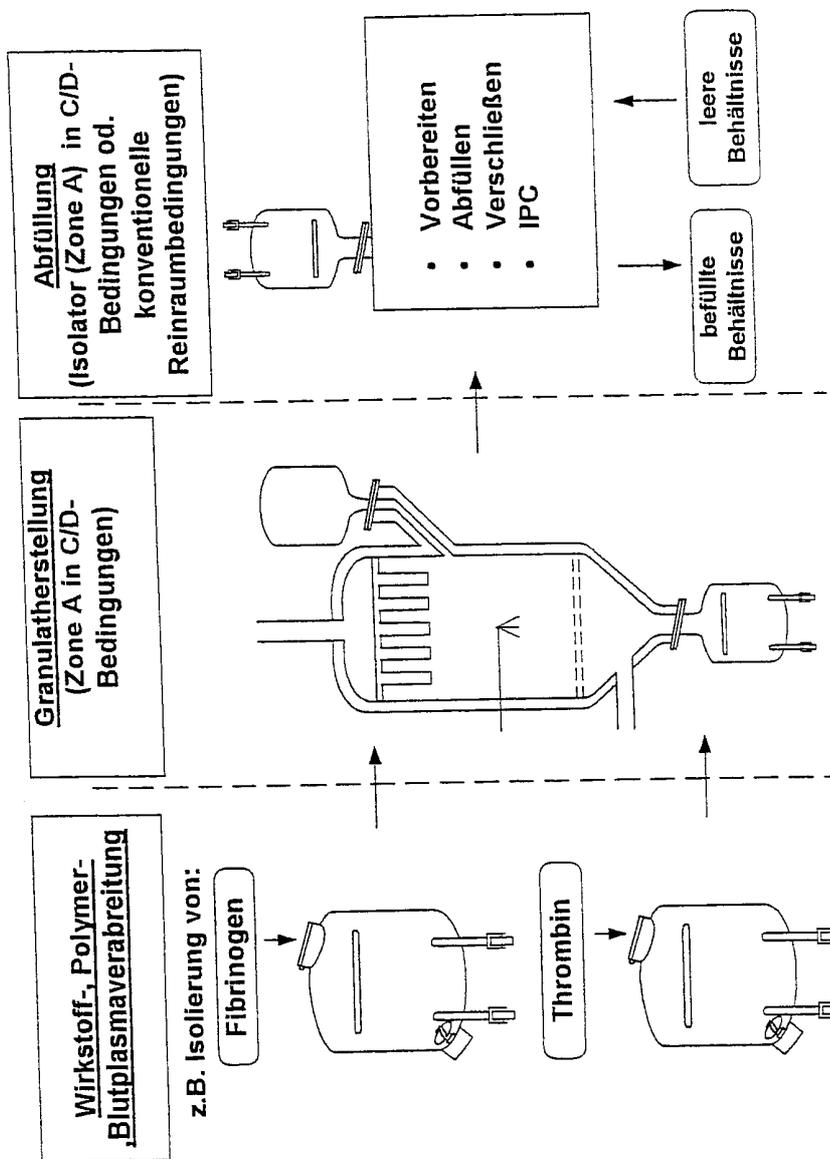


Fig. 1

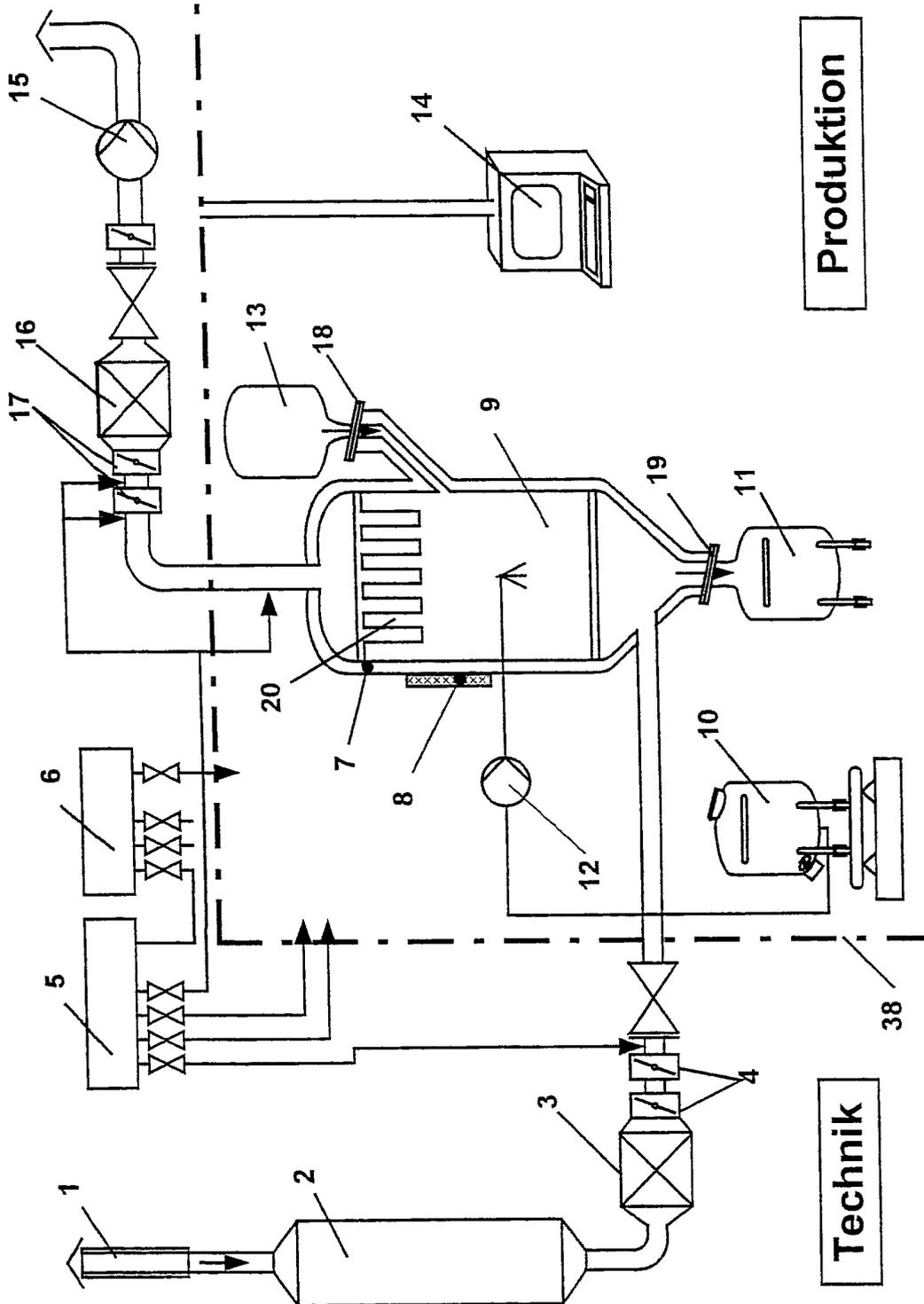


Fig. 2

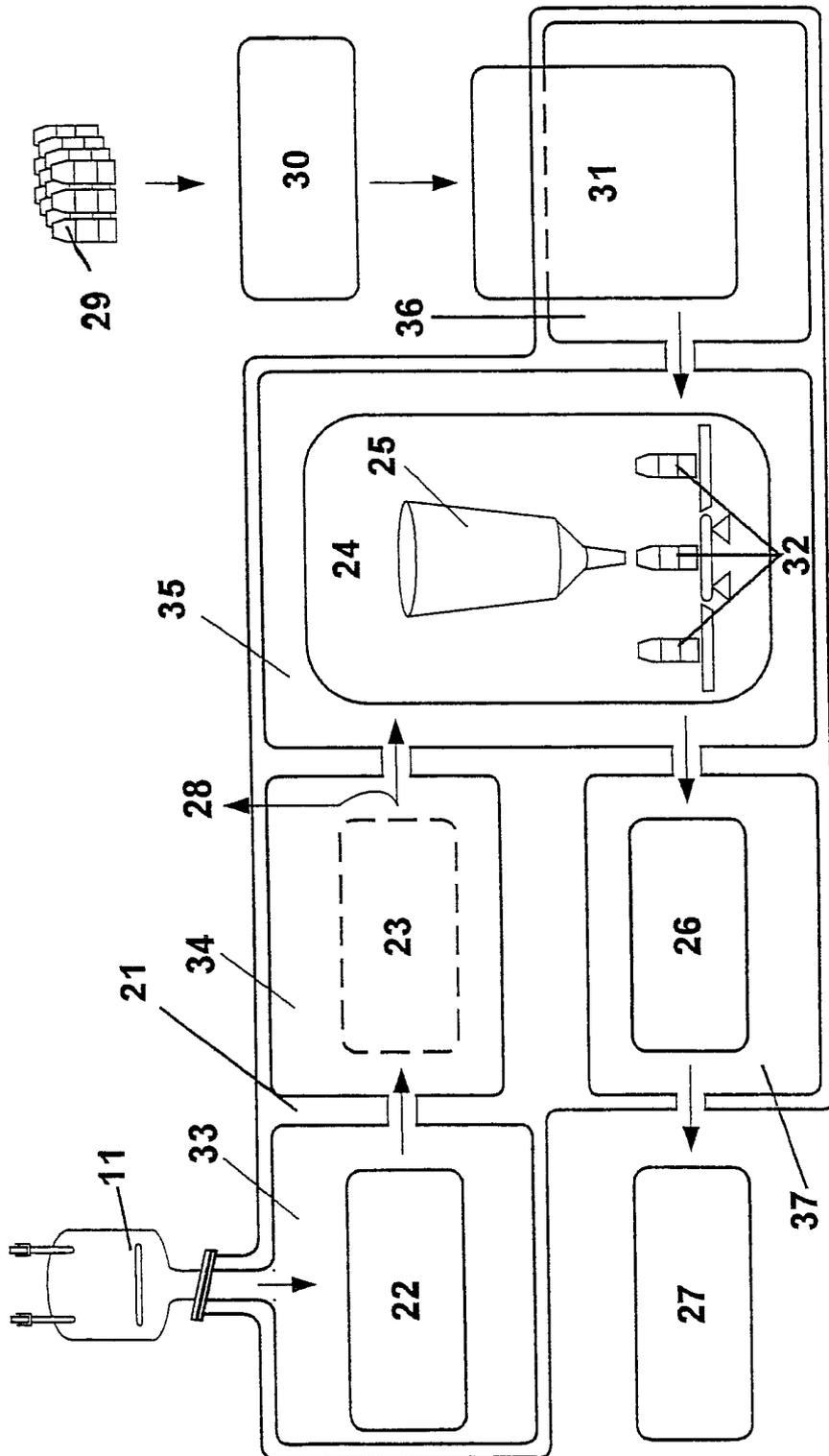


Fig. 3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 00/09558

| | | |
|---|---|-----------------------|
| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K9/16 | | |
| 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 7 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) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS | | |
| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
| Category ° | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| X | WO 97 44015 A (ANDARIS LTD) 27 November 1997 (1997-11-27) cited in the application page 3, line 9 - line 25 page 4, line 1 - line 8 page 6, line 5 - line 13 example claims 1,5,9,10 --- | 1-3,5,6, 12-16 |
| X | EP 0 576 675 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO) 5 January 1994 (1994-01-05) page 2, line 36 - line 49 page 2, line 50 - line 55 page 3, line 12 - line 33 example 3 --- -/-- | 1-3,6-9, 11-17 |
| <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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 | Date of mailing of the international search report | |
| 16 March 2001 | 26/03/2001 | |
| Name and mailing address of the ISA | Authorized officer | |
| 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 | Epskamp, S | |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 00/09558

| C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
|--|---|-----------------------|
| Category ° | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| X | WO 96 32149 A (INHALE THERAPEUTIC SYST) 17 October 1996 (1996-10-17) example 7 --- | 1,2,6, 12-16 |
| X | WO 98 31346 A (MASSACHUSETTS INST TECHNOLOGY ;PENN STATE RES FOUND (US)) 23 July 1998 (1998-07-23) examples 9,10 --- | 1,2,6, 11-16 |
| A | DE 44 41 167 C (GLATT GMBH ;FRAUNHOFER GES FORSCHUNG (DE)) 14 March 1996 (1996-03-14) claim 1 --- | 1,17 |
| P,X | DE 198 49 589 C (GLATT PROCESS TECHNOLOGY GMBH) 15 June 2000 (2000-06-15) cited in the application column 3, line 24 - line 37 column 5, line 24 - line 53 claims ----- | 1-9, 12-17 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/09558

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|--|------------------|-------------------------|------------------|
| WO 9744015 A | 27-11-1997 | US 6113948 A | 05-09-2000 |
| | | AU 702955 B | 11-03-1999 |
| | | AU 2783797 A | 09-12-1997 |
| | | EP 0914096 A | 12-05-1999 |
| | | JP 2000511169 T | 29-08-2000 |
| | | NO 985340 A | 18-01-1999 |
| | | ----- | ----- |
| EP 0576675 A | 05-01-1994 | WO 9216191 A | 01-10-1992 |
| | | US 5654009 A | 05-08-1997 |
| ----- | ----- | ----- | ----- |
| WO 9632149 A | 17-10-1996 | AU 2369599 A | 08-07-1999 |
| | | AU 703491 B | 25-03-1999 |
| | | AU 5482596 A | 30-10-1996 |
| | | AU 702150 B | 18-02-1999 |
| | | AU 5482796 A | 30-10-1996 |
| | | BR 9609497 A | 02-03-1999 |
| | | CA 2218116 A | 17-10-1996 |
| | | CA 2218208 A | 17-10-1996 |
| | | EP 0866726 A | 30-09-1998 |
| | | EP 0825885 A | 04-03-1998 |
| | | JP 10509738 T | 22-09-1998 |
| | | JP 11503731 T | 30-03-1999 |
| | | WO 9632152 A | 17-10-1996 |
| | | US 5780014 A | 14-07-1998 |
| | | US 6051256 A | 18-04-2000 |
| | | US 6019968 A | 01-02-2000 |
| | | ----- | ----- |
| WO 9831346 A | 23-07-1998 | US 5855913 A | 05-01-1999 |
| | | EP 0954282 A | 10-11-1999 |
| | | US 5985309 A | 16-11-1999 |
| ----- | ----- | ----- | ----- |
| DE 4441167 C | 14-03-1996 | AT 189859 T | 15-03-2000 |
| | | WO 9615849 A | 30-05-1996 |
| | | DE 59507852 D | 30-03-2000 |
| | | DK 792188 T | 13-06-2000 |
| | | EP 0792188 A | 03-09-1997 |
| | | JP 10509153 T | 08-09-1998 |
| | | ----- | ----- |
| DE 19849589 C | 15-06-2000 | AU 6342899 A | 15-05-2000 |
| | | WO 0024436 A | 04-05-2000 |
| ----- | ----- | ----- | ----- |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

II. nationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/09558

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K9/16

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 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)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie ^o | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------------------|--|--------------------|
| X | WO 97 44015 A (ANDARIS LTD) 27. November 1997 (1997-11-27) in der Anmeldung erwähnt Seite 3, Zeile 9 - Zeile 25 Seite 4, Zeile 1 - Zeile 8 Seite 6, Zeile 5 - Zeile 13 Beispiel Ansprüche 1,5,9,10 --- | 1-3,5,6, 12-16 |
| X | EP 0 576 675 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO) 5. Januar 1994 (1994-01-05) Seite 2, Zeile 36 - Zeile 49 Seite 2, Zeile 50 - Zeile 55 Seite 3, Zeile 12 - Zeile 33 Beispiel 3 --- | 1-3,6-9, 11-17 |
| | -/-- | |



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

^o 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

G Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

16. März 2001

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

26/03/2001

Name und Postanschrift der Internationalen 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

Epskamp, S

| C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN | | |
|--|---|--------------------|
| Kategorie | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
| X | WO 96 32149 A (INHALE THERAPEUTIC SYST) 17. Oktober 1996 (1996-10-17) Beispiel 7 --- | 1,2,6, 12-16 |
| X | WO 98 31346 A (MASSACHUSETTS INST TECHNOLOGY ;PENN STATE RES FOUND (US)) 23. Juli 1998 (1998-07-23) Beispiele 9,10 --- | 1,2,6, 11-16 |
| A | DE 44 41 167 C (GLATT GMBH ;FRAUNHOFER GES FORSCHUNG (DE)) 14. März 1996 (1996-03-14) Anspruch 1 --- | 1,17 |
| P,X | DE 198 49 589 C (GLATT PROCESS TECHNOLOGY GMBH) 15. Juni 2000 (2000-06-15) in der Anmeldung erwähnt Spalte 3, Zeile 24 - Zeile 37 Spalte 5, Zeile 24 - Zeile 53 Ansprüche ----- | 1-9, 12-17 |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 00/09558

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | Datum der Veröffentlichung |
|--|--------------|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| WO 9744015 | A | 27-11-1997 | US 6113948 | A 05-09-2000 |
| | | | AU 702955 | B 11-03-1999 |
| | | | AU 2783797 | A 09-12-1997 |
| | | | EP 0914096 | A 12-05-1999 |
| | | | JP 2000511169 | T 29-08-2000 |
| | | | NO 985340 | A 18-01-1999 |
| ----- | | | | |
| EP 0576675 | A | 05-01-1994 | WO 9216191 | A 01-10-1992 |
| | | | US 5654009 | A 05-08-1997 |
| ----- | | | | |
| WO 9632149 | A | 17-10-1996 | AU 2369599 | A 08-07-1999 |
| | | | AU 703491 | B 25-03-1999 |
| | | | AU 5482596 | A 30-10-1996 |
| | | | AU 702150 | B 18-02-1999 |
| | | | AU 5482796 | A 30-10-1996 |
| | | | BR 9609497 | A 02-03-1999 |
| | | | CA 2218116 | A 17-10-1996 |
| | | | CA 2218208 | A 17-10-1996 |
| | | | EP 0866726 | A 30-09-1998 |
| | | | EP 0825885 | A 04-03-1998 |
| | | | JP 10509738 | T 22-09-1998 |
| | | | JP 11503731 | T 30-03-1999 |
| | | | WO 9632152 | A 17-10-1996 |
| | | | US 5780014 | A 14-07-1998 |
| | | | US 6051256 | A 18-04-2000 |
| US 6019968 | A 01-02-2000 | | | |
| ----- | | | | |
| WO 9831346 | A | 23-07-1998 | US 5855913 | A 05-01-1999 |
| | | | EP 0954282 | A 10-11-1999 |
| | | | US 5985309 | A 16-11-1999 |
| ----- | | | | |
| DE 4441167 | C | 14-03-1996 | AT 189859 | T 15-03-2000 |
| | | | WO 9615849 | A 30-05-1996 |
| | | | DE 59507852 | D 30-03-2000 |
| | | | DK 792188 | T 13-06-2000 |
| | | | EP 0792188 | A 03-09-1997 |
| | | | JP 10509153 | T 08-09-1998 |
| ----- | | | | |
| DE 19849589 | C | 15-06-2000 | AU 6342899 | A 15-05-2000 |
| | | | WO 0024436 | A 04-05-2000 |
| ----- | | | | |