



PCT

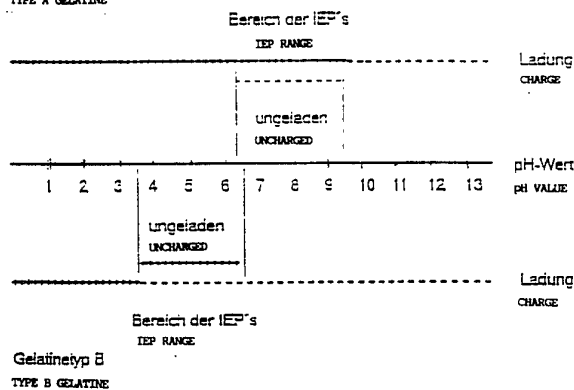
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro

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

<p>(51) Internationale Patentklassifikation ⁵ : A61K 9/10, 9/51, 31/19</p>	<p>A1</p>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 93/10761 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 10. Juni 1993 (10.06.93)</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE92/01012 (22) Internationales Anmeldedatum: 4. Dezember 1992 (04.12.92) (30) Prioritätsdaten: P 41 40 185.9 5. Dezember 1991 (05.12.91) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): ALFA-TEC-PHARMA GMBH [DE/DE]; Im Neuenheimer Feld 519, D-6900 Heidelberg (DE). PAZ ARZNEIMITTELENTWICKLUNGSGESELLSCHAFT MBH [DE/DE]; In der Schildwacht 13, D-6230 Frankfurt/Main 80 (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US) : WUNDERLICH, Jens-Christian [DE/DE]; Bothestrasse 52, D-6900 Heidelberg (DE). SCHICK, Ursula [DE/DE]; Staatsbahnhofstrasse 6, D-6908 Wiesloch (DE). FREIDENREICH, Jürgen [DE/DE]; Huberweg 26, D-6905 Schriesheim (DE). WERRY, Jürgen [DE/DE]; Weimarer Strasse 20, D-6700 Ludwigshafen (DE). LUKAS, Helmut [DE/DE]; Taunusstrasse 30, D-6078 Neu-Isenburg (DE). SCHUSTER, Otto [DE/DE]; Kelkheimerstrasse 69, D-6232 Bad Soden (DE).</p>	<p>(74) Anwalt: KUHNEN, WACKER & PARTNER; Alois-Steinacker-Str. 22, Postfach 1553, D-8050 Freising (DE). (81) Bestimmungsstaaten: AU, CA, JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p>	

(54) Title: MEDICAMENT CONTAINING A 2-ARYLPROPIONIC ACID DERIVATE AS A NANOSOL AND ITS PREPARATION

(54) Bezeichnung: EIN 2-ARYLPROPIONSÄUREDERIVAT IN NANOSOLFORM ENTHALTENDES ARZNEIMITTEL UND SEINE HERSTELLUNG Gelätinotyp A
TYPE A GELATINE



CHARGE DISTRIBUTION IN TYPE A (ACID) AND TYPE B (ALKALINE) GELATINES
IEP = ISOELECTRIC POINT
Ladungsverteilungen in den Gelätinotypen A (sauer) und B (alkalisch)

(57) Abstract

Immediate-effect medicaments containing a pharmacologically active 2-arylpropionic acid derivate as a pharmaceutically applicable nanosol have a considerably improved action start and bioavailability of the active substance. The 2-arylpropionic acid derivatives, for example ibuprofen, flurbiprofen and ketoprofen, that are scarcely soluble in an aqueous medium, are present in a gelatine-stabilised nanosol in a form that allows these active substances to be quickly and completely resorbed already in the stomach. The disclosed colloidal disperse system composed of a 2-arylpropionic acid derivate is prepared by selecting a gelatine or gelatine derivate according to their isoelectric point (IEP), so that their IEP is adapted to the charge of the 2-arylpropionic acid derivate particles, leading to a neutral charge when the gelatine or its derivate is combined with the undissolved 2-arylpropionic acid derivate at a determined pH value. The gelatine or its derivate are converted into an aqueous sol form, their pH value is set according to the IEP of the gelatine at a value that stabilises the nanoparticles of 2-arylpropionic acid derivate at an approximately or totally neutral charge. Before or after said last step, the 2-arylpropionic acid derivate is dissolved in the aqueous gelatine sol or a solution of 2-arylpropionic acid derivate is blended with the aqueous gelatine sol.

(57) Zusammenfassung Akut-Arzneimittel, die ein pharmakologisch wirksames 2-Arylpropionsäurederivat in Form eines pharmazeutisch applizierbaren Nanosols enthalten, weisen erheblich verbesserten Wirkeintritt und Bioverfügbarkeit des Wirkstoffs auf. Die in wässrigem Medium schwer löslichen 2-Arylpropionsäurederivate, z.B. Ibuprofen, Flurbiprofen und Ketoprofen, liegen im durch Gelatine stabilisierten Nanosol in einer Form vor, die eine rasche und vollständige Resorption dieser Wirkstoffe bereits im Magen ermöglicht. Das vorgeschlagene kolloid-disperse System eines 2-Arylpropionsäurederivates wird dadurch hergestellt, daß man eine Gelatine oder ihr Derivat nach ihrem isoelektrischen Punkt (IEP) so auswählt, daß ihr IEP mit dem Ladungszustand der 2-Arylpropionsäurederivatpartikel so abgestimmt ist, daß die Gelatine oder ihr Derivat bei einem bestimmten pH-Wert mit dem ungelösten 2-Arylpropionsäurederivat zu Ladungsneutralität führt, die Gelatine oder ihr Derivat in die wässrige Solform überführt, den pH-Wert in Abhängigkeit von dem IEP der Gelatine auf einen solchen Wert einstellt, daß die sich bildenden Nanopartikel des 2-Arylpropionsäurederivats annähernd oder vollständig ladungsneutral stabilisiert werden, und vor oder nach der letztgenannten Stufe das 2-Arylpropionsäurederivat in dem wässrigen Gelatinesol löst oder eine Lösung des 2-Arylpropionsäurederivats mit dem wässrigen Gelatinesol vereinigt.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

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

AT	Österreich	FR	Frankreich	MR	Mauritanien
AU	Australien	GA	Gabon	MW	Malawi
BB	Barbados	GB	Vereinigtes Königreich	NL	Niederlande
BE	Belgien	GN	Guinea	NO	Norwegen
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NZ	Neuseeland
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	PL	Polen
BJ	Benin	IE	Irland	PT	Portugal
BR	Brasilien	IT	Italien	RO	Rumänien
CA	Kanada	JP	Japan	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SD	Sudan
CG	Kongo	KR	Republik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KZ	Kasachstan	SK	Slowakischen Republik
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CM	Kamerun	LK	Sri Lanka	SU	Soviet Union
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TD	Tschad
CZ	Tschechischen Republik	MC	Monaco	TG	Togo
DE	Deutschland	MG	Madagaskar	UA	Ukraine
DK	Dänemark	MI	Mali	US	Vereinigte Staaten von Amerika
ES	Spanien	MN	Mongolei	VN	Vietnam
FI	Finnland				

**Ein 2-Arylpropionsäurederivat in Nanosolform enthaltendes Arzneimittel und
seine Herstellung**

5

Die Erfindung betrifft ein Akut-Arzneimittel zur Behandlung von schmerzhaften und/oder entzündlichen, sowie fieberhaften Erkrankungen, das als Wirkstoff ein 2-Arylpropionsäurederivat in Form eines pharmazeutisch applizierbaren Nanosols und als Träger im wesentlichen Gelatine, ein Kollagenhydrolysat oder ein Gelatinederivat neben üblichen pharmazeutischen Hilfsstoffen enthält.

15 Die Erfindung betrifft weiterhin die Verwendung eines pharmazeutisch applizierbaren Nanosols von einem 2-Arylpropionsäurederivat zur Herstellung von Arzneimitteln mit akuter analgetischer und/oder antirheumatischer, sowie antipyretischer Wirkung.

20

Die Erfindung betrifft schließlich ein Verfahren zur Herstellung eines kolloid-dispersen Systems eines 2-Arylpropionsäurederivates.

25 Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR), wie beispielsweise die Wirkstoffe aus der Substanzklasse der Salicylsäurederivate (Acetylsalicylsäure), Indolylessigsäurederivate (Indometacin), Phenylessigsäurederivate (Diclofenac), Oxicame (Piroxicam) werden zur symptomatischen Therapie von Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises eingesetzt. Dazu zählen u.a. die rheumatoide Arthritis, degenerative Formen wie Arthrosen und Spondylosen, sowie Polymyalgia rheumatica. Im wesentlichen unterscheidet man zwei Hauptwirkungen: Zum einen die analgetische und antipyretische und zum anderen
30 die ausgesprochen antirheumatische/antiphlogistische Wirkung, die beide auf einer Hemmung der Prostaglandinsynthese
35

beruhen. Somit läßt sich unter einer solchen Therapie die Lebensqualität der Patienten, allem voran die Schmerzfreiheit und die Erhaltung bzw. Verbesserung der Mobilität sowie der chronisch-progrediente Krankheitsverlauf günstig beeinflussen.

In neuerer Zeit gewinnen die pharmakologisch wirksamen NSAR aus der Gruppe der 2-Arylpropionsäurederivate als moderne Schmerz- und Rheumamittel zunehmend an Bedeutung. So besaß 1987 das Schmerzmittel Ibuprofen 2-(4-Isobutylphenyl)propionsäure oder α -Methyl-(2-methylpropyl)benzolessigsäure, $C_{13}H_{18}O_2$ nur im rezeptfreien Bereich schon 13 % Anteil am gesamten Welt-Analgetika-Markt. Weiterhin stieg in Deutschland der Verbrauch an ibuprofenhaltigen Arzneimitteln nach der Entlassung aus der Rezeptpflicht deutlich an und man bezeichnet Ibuprofen bereits heute als das Schmerzmittel der 90er Jahre.

Neben Ibuprofen werden in den nächsten Jahren die analgetisch und antirheumatisch wirksamen Strukturverwandten, die alle ein asymmetrisches Kohlenstoffatom besitzen, wie z.B. Flurbiprofen, 2-(2-Fluor-4-biphenyl)propionsäure $C_{15}H_{13}FO_2$ dessen Racemat in der antirheumatischen Therapie bereits deutlich niedriger (empfohlene Tagesdosis 150 - 200 mg) als das racemische Ibuprofen (bis zu 2400 mg täglich) dosiert wird, Ketoprofen, 2-(3-Benzoylphenyl)propionsäure $C_{16}H_{14}O_3$ und Tiaprofensäure 2-(5-Benzoyl-2-thienyl)propionsäure $C_{14}H_{12}O_3S$ in den Mittelpunkt des Interesses rücken. S-Naproxen, (S)-2-(6-Methoxy-2-naphthyl)propionsäure $C_{14}H_{14}O_2$, wird bereits heute erfolgreich als enantiomerreiner Wirkstoff aus dieser Substanzklasse in der Therapie eingesetzt.

Ein für den Galeniker schwieriges Problem dieser Wirkstoffgruppe ist in ihrer Schwerlöslichkeit zu sehen, denn nach der Theorie des passiven Transportes werden Wirkstoffe nur gelöst und undissoziiert resorbiert. Im allgemeinen wird

versucht, durch Zerkleinern des Wirkstoffes (Mikronisieren) gemäß der Noyes-Whitney-Gleichung eine Vergrößerung der effektiven Stoffoberfläche A zu erreichen, was zur Erhöhung der Lösegeschwindigkeit führt. Dies hat wiederum eine Verbesserung der Bioverfügbarkeit zur Folge. Deshalb werden heute für oral zu applizierende schwerlösliche Analgetika/Antirheumatika bevorzugt mikronisierte Pulver eingesetzt.

Die Technik der Mikronisierung ist energie- und kostenaufwendig und es treten Probleme mit den sehr feinen Stäuben auf, wie z. B. die Gefahr einer Staubexplosion und die Gefahr der Staubinhalation durch das Personal, was umfangreiche Schutzmaßnahmen erfordert. Das Pulver selbst ist aufgrund elektrostatischer Aufladung bezüglich der Fließeigenschaften schwierig zu verarbeiten und ist meist schlecht benetzbar (Aerophilie). Infolge der hohen Produktionskosten liegen die Preise für mikronisiertes Pulver wesentlich höher als für herkömmliche Pulver.

Da sich derzeit jedoch keine Alternative bietet, wird diese Maßnahme ergriffen, um im Dünndarm, dem Resorptionsort für die 2-Arylpropionsäurederivate, eine ausreichende Lösungsgeschwindigkeit zu gewährleisten.

Bei den Wirkstoffen aus dieser Substanzklasse handelt es sich durchweg um schwache lipophile Säuren mit pK_G -Werten im Bereich von ca. 3 - 5. Dies bewirkt einen weiteren Nachteil, der darin besteht, daß gelöste oder solubilisierte Anteile bei Kontakt mit der sauren Magenflüssigkeit rekristallisieren können. Die entstehenden Kristalle können Magenirritationen hervorrufen. Da davon auszugehen ist, daß bei dem sauren Magen-pH-Wert von 1 das Lösungsgleichgewicht weitestgehend auf der Seite des ungelösten Wirkstoffes liegt, ist damit dieser Anteil der Wirkstoffdosis für eine Resorption im Magen verloren.

Um eine solche "Inaktivierung" der Wirkstoffe im sauren pH-Bereich zu verhindern, werden Tabletten mit diesen Wirkstoffen üblicherweise mit magensaftresistenten Überzügen versehen. Solche Maßnahmen sind allerdings nicht unproblematisch. Zum einen muß die Lagerstabilität dieser Überzüge in Frage gestellt werden, wie beispielsweise der in vielen Fällen bereits nach einem Jahr Lagerung beschriebene Verlust an Magensaftresistenz zeigt.

Dies kann sich besonders nachteilig bei 2-Arylpropionsäurederivaten auswirken, da durch oben beschriebene Rekristallisationsvorgänge im Falle von mangelhaften magensaftresistenten Überzügen mit einer drastischen Einschränkung der Wirksamkeit sowie mit den beschriebenen Nebenwirkungen gerechnet werden muß.

Zum anderen weiß man heute aufgrund verbesserter Erkenntnisse über Magenphysiologie und Magenmotorik, daß Partikel ab einer Größe von 2 mm, also auch nicht zerfallende magensaftresistent überzogene Tabletten oder Dragees, eine längere Verweilzeit in Abhängigkeit vom Füllungszustand des Magens zeigen. Es ergeben sich Magenverweilzeiten von bis zu 10 Stunden. Damit ist der Zeitpunkt des Wirkungsanfangs kaum vorhersagbar und eine gezielte Therapie ist mit solchen Arzneiformen meist nicht möglich. Somit müssen diese galenischen Formen als nicht mehr zeitgemäß eingestuft werden. Strenggenommen darf man solche Arzneiformen deshalb nicht mehr als Akutformen bezeichnen, sie zeigen bereits "slow release".

Das Problem der Schwerlöslichkeit von 2-Arylpropionsäurederivaten wird im Stand der Technik weiterhin dadurch gelöst, daß man die Stoffe in gut wasserlösliche Salze überführt. Ibuprofen wird beispielsweise als wasserlösliches Lysinsalz angeboten, was im Vergleich zur freien Wirkstoffsäure einen

schnelleren und signifikant höheren Blutspiegelmaximalwert c_{max} bewirken soll. Handelsübliche Ibuprofen-Lysinat enthaltende Tabletten sind nicht magensaftresistent überzogen, so daß das Auskristallisieren des Wirkstoffes im sauren Magen-

5 Milieu mit allen oben genannten Nachteilen nicht verhindert werden kann. Daher ist auch keine schnellere Anflutung des Wirkstoffes in der Biophase unterhalb einer Stunde zu erwarten.

10 Weiterhin beschreibt Barabas in US Patent Nr. 4,704,436 die Erfindung eines wasserlöslichen Polyvinylpyrrolidon-Copolymer-Komplexes von Ibuprofen. Da als Copolymer z. B. Derivate von Ethylacrylaten oder Methacrylaten eingesetzt werden, muß man evtl. auftretende Nebenwirkungen durch solche syntheti-

15 schen Polymere in Erwägung ziehen. Zwar ist der Komplex mit Ibuprofen wasserlöslich, es muß aber das Ibuprofen durch ein zeitlich vorgelagertes Gleichgewicht aus diesem Komplex wieder freigesetzt werden. Dies führt im hier beschriebenen Falle sogar zu so langen Auflösezeiten aus dem Komplex, daß

20 er als geeignet für verzögerte Freisetzung bezeichnet wird.

Trotz geringerer gastrointestinaler Nebenwirkungen der Stoffklasse im Vergleich zu anderen Nichtsteroidalen Antirheumatika besitzen die 2-Arylpropionsäurederivate den

25 großen Nachteil, daß die Resorption zeitverzögert erst im Dünndarm erfolgt.

Dies hat für ein Schmerzmittel, bei dem eine schnelle Wirkung erwünscht ist, einen späten Wirkungseintritt zur Folge.

30 Im Falle von Ibuprofen besagt der pharmakokinetische Parameter t_{max} von 1 - 2 Stunden, daß nach dieser Zeit das Blutspiegelmaximum erreicht ist. Es liegen Studien vor, wo bei zwei von 8 untersuchten Probanden therapeutische Konzentrationen erst nach mehr als 4 Stunden erreicht werden. In

35 Kenntnis dieser Fakten wird es leicht verständlich, daß ein unter Schmerzen leidender Patient noch vor dem Wirkungsein-

tritt der ersten Dosis eine zweite oder dritte Dosis ein-
nimmt, weil der gewünschte analgetische Effekt vermeintlich
ausbleibt. So setzt sich der Patient der Gefahr einer Über-
dosierung aus. Bei gefülltem Magen verlängern sich die Ver-
weilzeiten zusätzlich, sodaß sich dieser Effekt hierdurch
5 verstärken kann.

Betrachtet man zu diesem Faktor noch die Problematik der
langen Magenverweildauer von magensaftresistent überzogenen
10 Tabletten, so kann für t_{max} im Falle der 2-Arylpropionsäure-
derivate ein noch größerer Wert resultieren und der Patient
wird noch eher zu einer Mehrfacheinnahme verleitet.

J.J. Marty et al., Pharm. Acta Helv. 53, 1 (1978) S. 17-23
15 beschreibt die Herstellung von Gelatine-Nanopartikeln, in
die auch Wirkstoffe eingeschlossen werden können. Bei der
Herstellung dieser Gelatine-Nanopartikel wird zur Desolvata-
tion und Resolvatation eine pH-Justierung vorgesehen. Eine
Überführung des Arzneimittels in Nanopartikel wird nicht of-
20 fenbart.

Der vorliegenden Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde,
Produkte sowie Verfahren zu ihrer Herstellung für die
schnelle Freisetzung von 2-Arylpropionsäurederivaten, insbe-
25 sondere Ibuprofen, Flurbiprofen, Ketoprofen, Tiaprofensäure,
sowie Naproxen, zu entwickeln, die die oben zum Stand der
Technik genannten Nachteile weitgehend vermeiden.

Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß dadurch gelöst, daß das
30 Arzneimittel das analgetisch und/oder antirheumatisch, sowie
antipyretisch wirksame 2-Arylpropionsäurederivat in Form ei-
nes pharmazeutisch applizierbaren Nanosols und als Träger im
wesentlichen Gelatine, ein Kollagenhydrolysat oder ein Gela-
tinederivat neben üblichen pharmazeutischen Hilfsstoffen
35 enthält. Ein solches Nanosol weist eine innere Phase aus dem
2-Arylpropionsäurederivat, das eine Teilchengröße von 10 -

800 nm, vorzugsweise unterhalb von 400 nm aufweist, und eine Oberflächenladung besitzt, eine äußere Phase aus Gelatine, Kollagenhydrolysat oder einem Gelatinederivat, welche(s) gegensinnig geladen ist, sowie einen annähernd oder vollständig isoionischen Ladungszustand der inneren und äußeren Phase auf.

Diese Aufgabe wird weiterhin durch ein Verfahren zur Herstellung eines kolloid-dispersen Systems eines 2-Arylpropionsäurederivates gelöst, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man eine Gelatine nach ihrem isoelektrischen Punkt (IEP) so auswählt, daß ihr IEP mit dem Ladungszustand der Partikel des 2-Arylpropionsäurederivates so abgestimmt ist, daß die Gelatine bei einem bestimmten pH-Wert mit den ungelösten Partikeln des 2-Arylpropionsäurederivates zu Ladungsneutralität führt; die Gelatine in die wäßrige Solform überführt; den pH-Wert in Abhängigkeit von dem IEP der Gelatine auf einen solchen Wert einstellt, daß die sich bildenden Nanopartikel des 2-Arylpropionsäurederivates annähernd oder vollständig ladungsneutral stabilisiert werden; und vor oder nach der letztgenannten Stufe das 2-Arylpropionsäurederivat in dem wäßrigen Gelatinesol löst oder eine Lösung des 2-Arylpropionsäurederivates mit dem wäßrigen Gelatinesol vereinigt.

Die Lösung der Aufgabe in obigem Sinne kann auch mit fraktionierter Gelatine erreicht werden.

Das 2-Arylpropionsäurederivat kann als Racemat, als racemisches Gemisch, als Pseudoracemat (Mischung von gleichen Anteilen von S- und R-Enantiomeren) oder Mischungen unterschiedlicher Anteile von S- und R-Enantiomeren im Bereich zwischen reinem S- und reinem R-Enantiomer vorliegen.

Ausführungsformen der erfindungsgemäßen Arzneimittel, sowie des Verfahrens zu ihrer Herstellung werden in den Unteransprüchen genannt und beansprucht.

5 In der internationalen (PCT-)Patentanmeldung vom heutigen Tage mit dem Titel "Pharmazeutisch applizierbares Nanosol und Verfahren zu seiner Herstellung" der ALFATEC-Pharma GmbH entsprechend der deutschen Patentanmeldung P 41 40 195.6 vom
10 5.12.1991, deren Inhalt auch zum Inhalt der vorliegenden Patentanmeldung gemacht wird, werden Nanosole und Verfahren zu ihrer Herstellung beschrieben, die es ermöglichen, kolloid-disperse Lösungen von in Wasser schwer löslichen Wirkstoffen durch Gelatine, Kollagenhydrolysate oder Gelatinederivate zu stabilisieren, wenn man den isoionischen Punkt (=Ladungsausgleich)
15 zwischen Gelatine und den auf der Oberfläche geladenen Wirkstoffpartikeln wenigstens annähernd einstellt. Dabei bringt man das System Wirkstoffpartikel/Gelatine dadurch zum Ladungsausgleich, daß die Oberflächenladung der Partikel durch entsprechende Gegenladung der Gelatinemoleküle kompensiert wird. Erreicht wird dies durch Einstellung
20 einer bestimmten Ladung auf den Gelatinemolekülen, die in Abhängigkeit zu ihrem isoelektrischen Punkt und dem pH-Wert der Lösung steht.

25 Fig. 1 zeigt eine schematische Darstellung der einstellbaren Ladungszustände von Gelatine in Abhängigkeit vom pH-Wert und IEP, wobei der IEP je nach Herstellungsart zwischen 3,5 und 9,5 liegen kann. Unterhalb von pH 3,5 sind fast alle Gelatinetypen positiv geladen. Im basischen Bereich oberhalb von
30 pH 9,5 sind alle Gelatinetypen negativ geladen.

Fig. 2 zeigt den Mechanismus der passiven Arzneistoff-Re-sorption im Gastrointestinal-Trakt.

35 Erfindungsgemäß wird daher die Tatsache ausgenutzt, daß Gelatinen, Kollagenhydrolysate oder Gelatinederivate (nahezu

unabhängig von der Viskosität) dann zu einem stabilen kolloid-dispersen Systems in Nanosolform führen, wenn der isoionische Ladungszustand zwischen Arzneistoffpartikel und Gelatine, Kollagenhydrolysat oder Gelatinederivat vorliegt.

5

Dagegen wurde Gelatine nach dem Stand der Technik nur zur Stabilisierung eines anorganischen, kolloid-dispersen Systems eingesetzt. So beschreibt z.B. das DAB 9 eine kolloidale Injektionslösung von radioaktivem Gold, die mit Gelatine hergestellt ist. Man stellte sich dabei lediglich vor, daß sich Makromolekül als "Kittsubstanz" zwischen den einzelnen Kolloidpartikeln befindet und so eine Teilchenaggregation verhindert werde. Dagegen war über den Stabilisierungsmechanismus, z.B. für Arzneistoffe, bisher nichts bekannt.

10
15

Die internationale (PCT-) Patentanmeldungen vom heutigen Tage der ALFATEC-Pharma GmbH und der PAZ Arzneimittelentwicklungsgesellschaft mbH entsprechend der genannten deutschen Patentanmeldung (vom 5.12.1991) betreffen die Akutform von S- und R-Ibuprofen (P 41 40 179.4), die Retardform von S- und R-Ibuprofen (P 41 40 172.7), die Akutform von S- und R-Flurbiprofen (P 41 40 184.0) und die Retardform von S- und R-Flurbiprofen (P 41 40 183.2). Ihre Offenbarung wird auch zum Gegenstand der vorliegenden Patentanmeldung gemacht.

20
25

Die Vorteile dieses neuartigen Produktes liegen auf der Hand. Durch eine kontrollierte Resorption der Wirkstoffe bereits im Magen kann die aufgrund ihrer Schwerlöslichkeit bisher als problematisch eingestufte Anflutungsgeschwindigkeit und Bioverfügbarkeit von 2-Arylpropionsäurederivaten erheblich verbessert werden.

30

Um die physiologischen Hintergründe der Resorption von Arzneistoffen im allgemeinen und die verbesserte Resorp-

35

tionsquote der erfindungsgemäßen Nanosole ausreichend zu erläutern, ist zunächst eine Betrachtung zum Mechanismus der physiologischen Resorption von Arzneistoffen erforderlich, wie er auch in einschlägigen Publikationen dargestellt wird. 5 Allerdings ist die vorliegende Erfindung weder an den folgenden Versuch einer wissenschaftlichen Erklärung der erfindungsgemäß auftretenden Phenomene gebunden noch kann sie hierdurch eingeschränkt werden.

10 Die passive Arzneistoffresorption erfolgt nach heutigem Erkenntnisstand (Theorie nach Brodie et al.), wenn folgende Bedingungen vorliegen:

- a) die Gastrointestinalmembran wirkt als Lipidbarriere,
- 15 b) der Arzneistoff wird nur in gelöster und ungeladener, d.h. nichtionisierter Form aufgenommen,
- c) saure Arzneistoffe werden bevorzugt im Magen, basische Arzneistoffe bevorzugt im Darm resorbiert.

20 Nach der peroralen Aufnahme eines Arzneistoffs in den Organismus wird seine Resorption, d.h. der Übertritt in den allgemeinen Kreislauf (Biophase) in starkem Maße durch physikalische Barrieren behindert (siehe Abb. 2), nämlich

- 25 - durch die Mucus-Schicht und eine wässrige, daran adhärierende Schicht
- die Zellmembranen der intestinalen Epithelzellen mit der 30 daran kovalent gebundenen Glykocalix sowie
- die sogenannten "Tight Junctions", die die Epithelzellen an ihrer apikalen Seite miteinander verbinden.

35 Diese Barrieren bedingen, daß die Resorption von Arzneistoffen hauptsächlich abhängig von ihrem Verteilungsmechanismus

und Ladungszustand- durch die Lipid-Doppelschichten erfolgt (sogenannte passive Diffusion).

Die Epithelzellen des gesamten Magen-Darm-Traktes sind mit
5 einer Mucus-Schicht bedeckt, die aus Mucinen (Glykoprotei-
nen), Elektrolyten, Proteinen und Nucleinsäuren besteht. Vor
allem die Glykoproteine bilden mit dem Hauptanteil des Mu-
cus, nämlich Wasser, eine viskose Gelstruktur, die in erster
Linie Schutzfunktionen für die darunter liegende Epithel-
10 schicht ausübt. Die Mucusschicht ist an die apikale Oberflä-
che der Epithelzellen über die Glykocalix gebunden. Die Gly-
kocalix hat ebenfalls eine Glykoproteinstruktur, die kova-
lent an Bausteine der Membran-Doppelschicht der Epithelzel-
len gebunden ist. Die verzweigten Polysaccharide der Glyko-
15 calix, die entweder direkt an amphiphile Moleküle der Dop-
pelmembran oder an die Doppelmembran inkorporierte Proteine
kovalent gebunden sind, besitzen geladene N-Acetyl-Neuramin-
säure- und Sulfat-Reste und sind daher negativ geladen, was
zu einer elektrostatischen Bindung oder Abstoßung von ge-
20 ladenen Arzneistoffmolekülen bzw. von elektrostatisch ge-
ladenen Partikeln führen kann. Die Epithelzellmembranen be-
stehen aus Phospholipid-Doppelschichten, in die Proteine
über ihre hydrophoben Bereiche verankert sind. Die Phospho-
lipid-Doppelschichten mit ihrem lipophilen Anteil stellen
25 eine weitere Barriere für den Transport der zu resorbieren-
den Arzneistoffe dar.

Aus dieser Darstellung geht deutlich hervor, daß geladene
Arzneistoffmoleküle bzw. elektrostatisch geladene Partikel
30 daher nur eine sehr geringe Chance haben, über den peroralen
Applikationsweg resorbiert zu werden.

Die erfindungsgemäßen Nanosole geben erstmalig die techni-
sche Lehre, ein System zu bilden, mit dem diese vorgenannten
35 Resorptionshindernisse zu überwinden sind. Da die Wirkstoff-
Nanopartikel durch die Gelatine erfindungsgemäß ladungsneu-

tral stabilisiert werden, kann ihr Transport durch die negativ geladene Glykocalix ohne größere Hindernisse erfolgen, im Gegensatz zu sonstig beschriebenen Nanopartikeln des Standes der Technik, die nicht ladungsneutral stabilisiert werden bzw. stabilisiert werden können. Erfindungsgemäß kann die Einstellung des isoionischen Ladungszustandes zusätzlich noch in Abstimmung auf die physiologischen Verhältnisse erfolgen (siehe insbesondere die Ausführungen auf S. 9, Zeile 14-20 in Verbindung mit Beispiel 1 und 2).

10

Da die erfindungsgemäßen Wirkstoff-Nanosole die Glykocalix ungehindert passieren können, ohne durch elektrostatische Effekte gebunden bzw. abgestoßen zu werden, erreichen sie damit auch die Oberfläche der Epithelzellen und stehen dort in hoher Konzentration zur Verfügung.

15

Nun können auch aktive, carriervermittelte Transportmechanismen bzw. Phagozytose einen wesentlichen Beitrag zur Resorption der Wirkstoff-Nanosole liefern.

20

Grundsätzlich eignen sich für die Herstellung einer Akutform alle Gelatinequalitäten, sofern sie nach Weiterverarbeitung zur Arzneiform in ihrem Auflösungsverhalten nicht eingeschränkt werden. Beispielsweise lösen sich sprüh- oder gefriergetrocknete Nanosol-Pulver oberhalb 37°C in wenigen Minuten vollständig auf.

25

Stellt die spätere Arzneiform ein Komprimat dar, kann man durch Auswahl von Gelatinesorten im Molekulargewichtsbereich unterhalb 10^5 D, vorzugsweise im Bereich von 10^4 - $9,5 \times 10^4$ D schnelle Freisetzungzeiten, gegebenenfalls unter Zusatz geeigneter Hilfsstoffe erzielen. Gelatinesorten mit Peptidanteilen >80% lassen sich technologisch vorteilhafterweise direkt verpressen.

35

In Abhängigkeit von der Herstellungsweise von Gelatine (Ausmaß des Abbaus des nativen Kollagens und saures bzw. alkalisches Aufschlußverfahren) weist Gelatine vom Typ A oder Typ B ein charakteristisches Molekulargewichtsspektrum bzw. Molekulargewichtsverteilung auf. In Tabelle 1 sind die Molekulargewichtsverteilungen von verschiedenen Gelatinetypen bzw. von Kollagenhydrolysaten angegeben, sowie der prozentuale Anteil (Häufigkeit) einzelner Molekulargewichtsbereiche.

10

Tabelle 1

Molekulargewichtsverteilung von verschiedenen bekannten Gelatinetypen bzw. von bekannten Kollagenhydrolysaten

15

	Molecular Mass Distribution (kD)	Native Collagen %	Gelatin Type B %	Gelatin Type A %	Collagen hydrolysate Gelita® Collagel A	Collagen hydrolysate Gelita® Collagel B	Collagen hydrolysate Gelita® Sol C	Elastin hydrolysate Gelita® Gelastin
20	>360	100	18,0	18,0	0	0	0	0
	285	0	7,0	9,0	0	0	0	0
	145-237	0	20,0	34,0	1,0	1,5	0	0
	95	0	26,0	11,0	0	0	0	0
25	95-50	0	16,3	13,4	2,6	4,0	1,1	0
	50-20	0	7,4	9,1	18,0	14,5	0,3	0
	20-10	0	3,9	3,8	43,0	31,5	3,7	0,2
	10-5	0	3,0	3,0	15,4	20,0	12,2	5,2
	5-2	0	0	0	6,0	14,0	26,0	93,9
	2-1	0	0	0	7,0	8,0	23,0	0
	<1	0	0	0	6,5	7,0	34,0	0
	MG	360	165	185	12-18	12-18	3	2-3

30

35

Man erkennt in den einzelnen Spalten deutlich das Überwiegen eines einzelnen Bereiches im Vergleich zu den übrigen Molekulargewichtsbereichen derselben Gelatine. Dieser Bereich stellt also das Maximum der Molekulargewichtsverteilung dar (es liegt z.B. bei der in der Abbildung aufgeführten Gelatine Typ B bei 95 kD). Der Begriff des "Maximums der Molekulargewichtsverteilung" ist jedoch streng zu trennen von dem Begriff des "durchschnittlichen mittleren Molekulargewichts". Dieser Mittelwert liegt bei der erwähnten Gelatine vom Typ B bei 165 kD.

Die erfindungsgemäßen Nanosole zeigen in vitro bei pH 1-4 kein Teilchenwachstum innerhalb von 20 Stunden und mehr, d.h. es erfolgt keine Flockung oder Auskristallisation. Das bedeutet, daß das Nanosol ausreichend lang während der Magenverweilzeit und unabhängig von auftretenden pH-Schwankungen, z.B. durch Nahrungseinfluß und zudem noch unabhängig vom Füllungszustand des Magens der Magenmucosa für die Resorption zur Verfügung steht.

Es lassen sich erfindungsgemäß auch Nanosole der 2-Arylpropionsäurederivate herstellen, die bzgl. ihres isoionischen Ladungszustandes auf die physiologischen Verhältnisse direkt abgestimmt werden. So kann man, wie aus Beispiel 2 hervorgeht, unter gleichen Herstellungen wie in Beispiel 1 allein durch entsprechende Wahl des IEP's der eingesetzten Gelatine das Stabilitätsmaximum im sauren Bereich erhöhen.

Die Teilchen der Nanosole liegen nach ihrer Herstellung, nach Resuspendierung des getrockneten Pulvers und nach Resuspendierung aus einer Arzneiform in Teilchengrößen von 10 bis 800 nm und bevorzugt unterhalb 400 nm nahezu monodispers vor.

Das Nanosol wird in Verbindung mit einer schnell freisetzen- den Akutrarzneiform als Nanodispersion im Magen gut verteilt,

was optimale Voraussetzungen für die Resorption schafft. Erstaunlicherweise liegen die Nanopartikel der 2-Arylpropionsäurederivate auch unter physiologischen Bedingungen stabilisiert vor und können als solche besonders schnell re-
5 sorbiert werden, ohne daß sie vorher aufgelöst werden müssen. Damit entfallen zeitlich vorgelagerte Lösungsgleichgewichte, wie sie allgemein bekannt und im Stand der Technik beschrieben sind in jedem Fall. Sie verhalten sich demnach in der pharmazeutischen Anwendung nahezu wie
10 echte Lösungen, ohne aber eine solche zu sein.

Somit wird erstmals durch die vorliegende Erfindung eine kontrollierte Resorption im Gastrointestinaltrakt bereits während der Magenverweilzeit möglich. Die Resorption ist
15 nicht mehr pH-abhängig auf den Dünndarmbereich beschränkt und es wird eine schnelle Anflutung für 2-Arylpropionsäurederivate mit entsprechend schnellem Wirkeintritt erzielt.

Damit ist es möglich, bei diesen Arzneistoffen erstmals
20 einen t_{\max} -Wert unterhalb von 2 h, insbesondere unterhalb von 1 h zu erreichen.

Überraschenderweise läßt sich auch eine Erhöhung des Blutspiegelmaximalwertes c_{\max} feststellen. Die Erhöhung von c_{\max}
25 kann daher unter Umständen eine Dosisreduktion bei gleicher Wirksamkeit zur Folge haben.

Die schnelle Anflutung führt neben dem schnellen Wirkungseintritt zu einer früheren Elimination aus dem Plasma, sodaß
30 die systemische Belastung gegenüber herkömmlichen Arzneimitteln verkürzt wird. Die Wirkdauer selbst wird dadurch praktisch nicht verkürzt, weil am Wirkort, insbesondere bei entzündlichen Prozessen, mit einer wesentlich längeren Verweildauer des Wirkstoffs gerechnet werden kann. Die Halbwertszeiten im Plasma betragen im Falle von Ibuprofen bei-
35

spielsweise ca. 2 h. In der Synovialflüssigkeit wurden dagegen 10 h bis 12 h gefunden.

5 Wie in-vitro Versuche gezeigt haben, kann aufgrund der langen Stabilitäten der erfindungsgemäßen Nanosole keine Rekristallisation im Magen stattfinden.

10 Hierin liegt ein weiterer wesentlicher Vorteil der vorliegenden Erfindung: Es ist bekannt, daß gerade bei älteren Patienten mit der häufigsten Inzidenz rheumatischer Erkrankungen auch die Schwere der wirkstoffbedingten Nebenwirkungen zunimmt. Dies gilt im besonderem Maße für die Dauertherapie der chronisch Erkrankten. Da in einem 2-Arylpropionsäurederivat-Nanosol nun der Wirkstoff quasi in Gelatine "eingebettet" vorliegt und nicht auskristallisieren kann, da er nicht
15 gelöst vorliegt, ist auch ein Schleimhautschutz im Gastrointestinaltrakt durch das untoxische Biopolymer Gelatine zu erwarten.

20 Bei der Formulierung von Akut- bzw. Retardpräparaten macht der Pharmazeut einen grundsätzlichen Unterschied zwischen:

1. galenischer Zubereitung, d.h. einer Freisetzung des Arzneistoffes, z.B. aus einer Tablette in zeitlich schneller (Akutform) oder verlangsamter (Retardform) Weise;
25

und

2. dem arzneistoffspezifischen Resorptionsort, wie z.B. Magen oder bestimmte Darmabschnitte.
30

Die erfindungsgemäßen Nanosole sind in der Lage, unabhängig von der galenischen Zubereitung, aufgrund ihrer speziellen Zusammensetzung, im gesamten gastrointestinalen Bereich resorbiert zu werden. Sie können daher vorteilhaft zu Akut- bzw. Retardarzneiformen weiterverarbeitet werden.
35

Die im Rahmen dieser Erfindung beanspruchten Akut-Nanosole lassen sich mit Retard-Nanosolen auf neuartige Weise kombinieren. Setzt man beispielsweise hochmolekulare Gelatinesorten ein, so lassen sich Nanosole mit Retardwirkung erzielen. Als besondere Ausführungsform für diese Retard-Nanosole ist z.B. eine Matrixtablette geeignet, wie sie in der internationalen (PCT-)-Patentanmeldung mit dem Titel "Sol-gesteuerte Thermokolloidmatrix auf Gelatinebasis für perorale Retardformen" (11 AL2713) der ALFATEC-Pharma GmbH vom selben Tag, die der deutschen Patentanmeldung P 41 40 192.1 entspricht, beschrieben wird. Ihre Offenbarung wird auch zum Gegenstand der vorliegenden Patentanmeldung gemacht.

Sinnvolle Kombinationen können z.B. sein: Akut S-Ibuprofen mit Retard S-Ibuprofen, Akut R-Flurbiprofen (analgetisch) mit Retard S-Flurbiprofen (antiphlogistisch) und weitere.

Das getrocknete Nanosol kann zu Arzneiformen, beispielsweise zu einer Tablette, weiterverarbeitet und daraus resuspendiert werden. Somit wird ein magensaftresistenter Überzug zum Schutz vor "Inaktivierung" des Wirkstoffes durch den sauren Magen-pH überflüssig.

Die Gefahr einer Überdosierung durch Mehrfacheinnahme wird durch den schnellen Eintritt der Analgesie als Folge der Resorption im Magen ausgeschlossen. Alle genannten Nachteile und Gefahren des magensaftresistenten Überzugs entfallen. Somit dient die vorliegende Erfindung auch der Erhöhung der Patienten-Compliance. Dies alles stellt einen entscheidenden Beitrag zur geforderten Arzneimittelsicherheit dar.

Grundsätzlich läßt sich das erfindungsgemäße Produkt zu allen peroral zu applizierenden Arzneiformen verarbeiten, insbesondere kann es direkt als Pulver in Hartgelatine kapseln abgefüllt werden. Es eignet sich auch hervorragend zur Di-

rekttablettierung. Eine Verarbeitung zu einem Trinkgranulat, schnellauflösenden Pellets oder Trinktabletten ist für die Applikation als schnellanflutende Akutform von besonderem Interesse.

5

Des weiteren sind die erfindungsgemäßen Nanosole auch für die Verarbeitung in Salben-, Creme- oder Gelgrundlagen für den topischen Anwendungsbereich (Rheumasalben) einsetzbar.

10 Prinzipiell sind zur Herstellung der erfindungsgemäßen Nanosole die in der o.g. deutschen Patentanmeldung P 41 40 195.6 der ALFATEC-Pharma GmbH "Pharmazeutisch applizierbares Nanosol und Verfahren zu seiner Herstellung" genannten Vorgehensweisen und Verfahrensvarianten geeignet,
15 die im folgenden noch einmal angeführt werden:

Es werden mehrere Verfahren zur Herstellung der Nanosole vorgeschlagen. Dabei handelt es sich um eine beispielhafte, unvollständige Aufzählung. Der Fachmann kann aufgrund seines
20 Fachwissens selbstständig weitere Varianten im Rahmen der vorliegenden Erfindung ausarbeiten:

Verfahren I

25 Dieses kann angewendet werden, wenn der Arzneistoff in einer Mischung aus:
einem mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel und Wasser, oder
aus mehreren mit Wasser mischbaren organischen Lösungs-
30 mitteln und Wasser
löslich ist:

- a) eine in den Vorversuchen ausgewählte Gelatine wird mit Wasser in Solform überführt;

35

- b) der in den Vorversuchen gefundene pH-Wert der Lösung wird eingestellt;
- 5 c) ein oder mehrere mit Wasser mischbare(s), organische(s) Lösungsmittel, vorzugsweise Ethanol, Isopropanol oder Methanol, wird/werden zu dieser Lösung gegeben;
- 10 d) der Arzneistoff wird in fester Form zu der Lösung gegeben und gelöst;
- e) das/die organische(n) Lösungsmittel wird/werden entfernt, vorzugsweise durch Eindampfen in Vakuum; dabei entsteht das Nanosol;
- 15 f) die kolloid-disperse Lösung wird anschließend, vorzugsweise durch Sprüh- oder Gefriertrocknung, getrocknet.

20 Das organische Lösungsmittel hat die Aufgabe, den Arzneistoff zu lösen und verändert auch die Hydrathülle der Gelatinemoleküle.

Verfahren II

- 25 Diese Ausführungsform kann angewendet werden, wenn der Arzneistoff eine Säure oder eine Base ist, deren Salz in Wasser löslich ist:
- 30 a) eine in den Vorversuchen ausgewählte Gelatine wird mit H₂O in die Solform überführt;
- b) es wird ein solcher pH-Wert eingestellt, der die Salzbildung des Arzneistoffs ermöglicht;
- 35 c) der Arzneistoff wird unter Salzbildung in dem Gelatinesol gelöst;

- d) durch Zugabe von Alkohol oder ähnlichen organischen Lösungsmitteln kann die Hydrathülle der Gelatinemoleküle gelockert werden;
- 5 e) durch Zugabe einer geeigneten Menge Säure oder Base wird der pH-Wert eingestellt, der zur Bildung des isoionischen Punkts (IIP) führt, dabei entsteht das Nanosol;
- 10 f) die kolloid-disperse Lösung wird wie in Verfahren I getrocknet.

Stufe d) ist fakultativ, jedoch bevorzugt.

15

Verfahren III

Diese Ausführungsform kann angewendet werden, wenn der Arzneistoff ein Neutralstoff ist:

20

- a) es wird ein Gelatinesol hergestellt, wie unter (1) a) und b) beschrieben.
- b) eine zweite Lösung aus einem mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel, vorzugsweise Ethanol, Methanol, Isopropanol, Aceton und dem Arzneistoff wird hergestellt.
- 25
- c) die beiden Lösungen werden vereinigt.
- 30
- d) das organische Lösungsmittel wird entfernt und die kolloid-disperse Lösung wird getrocknet.

Verfahren IV

- 5 a) Wie unter (I) a) und b) beschrieben.
- b) In einer zweiten Lösung wird ein kolloid-disperses System mit dem Arzneistoff kurzzeitig gebildet, jedoch ohne Gelatine.
- 10 c) Die unter (b) erhaltene Lösung wird kontinuierlich mit der Gelatinelösung vereinigt.

Bei Schritt (IV) c) kann die kontinuierliche Vermischung der unter (IV) a) und b) beschriebenen Lösungen zeitabhängig durch on-line Messung der Teilchengröße mit einem geeigneten Verfahren, wie z.B. durch Laser-Licht-Streuung (BI-FOQELS On-line Particle Sizer), gesteuert werden. Damit ist es möglich, eine gewünschte Partikelgröße kontinuierlich einzustellen.

20 Alle genannten Verfahren sind auch für Kollagenhydrolysate und Gelatinederivate geeignet und können problemlos in den technischen Maßstab übertragen werden.

25 Die wesentlichen Schritte können weitgehend automatisiert ablaufen, wobei auch Verfahren I bis III kontinuierlich durchführbar sind. Im Falle der Akutform für 2-Arylpropionsäurederivate seien als bevorzugt geeignete Verfahren die Varianten Nr. II und III genannt.

30 Für die erfindungsgemäßen Akutformen eignen sich alle Gelatinen, Gelatinederivate, Kollagenhydrolysate und fraktionierte Gelatine, sowie deren Mischungen. Gelatinesorten, die einen erfindungsgemäß beschriebenen isoelektrischen Punkt (IEP) aufweisen, der nicht handelsüblich ist, können nach
35 den Beispielen I bis III aus o.g. deutscher Patentanmeldung

hergestellt werden.

Gegenüber handelsüblichen Produkten führt die Verwendung von Gelatine, die auf spezielle Weise hergestellt wurde, zu erfindungsgemäß beschriebenen Nanosolen mit erhöhter Stabilität.

Beispiele für die Herstellung erfindungsgemäß besonders geeigneter Gelatinequalitäten werden unten gegeben.

Beispiele für die Herstellung von erfindungsgemäß besonders geeigneten Gelatinesorten mit isoelektrischen Punkten von 3,5 bis 9,5

Beispiel I:

Verfahren zur Erzielung eines IEP's von 7,5 bis 9,5

Kollagenhaltiges Ausgangsmaterial wie z.B. Schweineschwarten werden mit einer wäßrigen Lösung einer 0,45 N Mineralsäure, vorzugsweise Schwefelsäure, im Flottenverhältnis 1:1 12 bis 20 Stunden behandelt. Anschließend wird der Säureüberschuß durch mehrmaliges Waschen entfernt, wobei zur Abkürzung des Verfahrens Natriumhydrogencarbonat verwendet werden kann. Die Extraktion des sudreifen Materials erfolgt mit heißem Wasser bei 55 - 80° C bei einem pH von 2,5 bis 4,5. Bei pH-Werten unterhalb von 3,5 kann ein IEP von 8,5 bis 9,5 erreicht werden, bei pH-Werten oberhalb 3,5 liegt der IEP bei 7 bis 8,5. Auf diese Weise lassen sich verschiedene IEP's von 7 bis 9,5 in direkter Abhängigkeit vom pH-Wert während der Extraktion erzielen.

Nach der Verfahrensstufe der Extraktion wird die wäßrige Lösung neutralisiert und wie üblich aufgearbeitet.

Durch dieses Verfahren kann man weiterhin in Abhängigkeit von der gewählten Temperatur während der Extraktion Gelatinesorten mit hohen bis mittleren Molekulargewichtsverteilungen erhalten.

5

Bei Temperaturen von 50-55° C erhält man besonders hochviskose und hochbloomige Qualitäten. Gelatinesorten mit niedrigem Molekulargewicht bzw. kaltwasserlösliche Gelatinen können durch gezielten Abbau mit Kollagenasen erhalten werden.

10

Beispiel II:

Verfahren zur Erzielung eines IEP's von 4 bis 7,5

15 Das kollagenhaltige Ausgangsmaterial wird zur Entfernung von Fremdstoffen zunächst gewaschen, zerkleinert und anschließend durch Zusatz von Magnesit, Natronlauge oder Calciumhydroxid durch gründliches Vermischen im Flottenverhältnis 1:1,2 homogen alkalisch gemacht. Das so vorbehandelte
20 Material wird kurzzeitig druckhydrolytisch bei $1,01 \times 10^5$ bis $2,02 \times 10^5$ Pa und einem pH-Wert der wäßrigen Lösung von 8-14 aufgeschlossen. Nach dem Aufschluß wird sofort neutralisiert und die noch heiße wäßrige Gelatinelösung wie üblich filtriert, entsalzt, aufkonzentriert und getrocknet.

25

Nimmt man ein schwach basisches Aufschlußmittel wie Magnesit, erhält man einen IEP von 6 bis 7,5, sofern man bei $1,01 \times 10^5$ Pa arbeitet. IEP's von 5 bis 6 erhält man bei Einsatz einer verdünnten Kalkmilchsuspension und bei Verwendung von
30 0,005 bis 0,1 N Natronlauge können IEP's von 4 bis 5 erzielt werden.

Gelatinesorten mit geringem Racemisierungsgrad und niedrigem Peptidanteil lassen sich bei Druckverhältnissen von $1,01 \times 10^5$ Pa und Verweilzeiten von maximal 10 Min. erreichen.
35

Mittel- bis niedrigmolekulare bis hin zu kaltwasserlöslichen Sorten ergeben sich durch entsprechend längere Verweilzeiten.

5 Beispiel III:

Verfahren zur Erzielung eines IEP's von 3,5 bis 6

10 Kollagenhaltiges Ausgangsmaterial, vorzugsweise Spalt bzw. Ossein, wird nach der Eingangswäsche einem Kurzzeitäscher unterworfen. Hierbei bieten sich zwei Verfahrensvarianten im Flottenverhältnis 1:1,3 an, die entweder eine gesättigte Kalkmilchsuspension oder eine 0,1 bis 1 N Natronlauge zum Einsatz bringen.

15

Bei Verwendung einer Kalkmilchsuspension wird das Rohmaterial unter ständiger Bewegung maximal 3 bis 4 Wochen aufgeschlossen. Anschließend wird das Material durch Säurezugabe neutralisiert und mehrmals gewaschen. Die weitere Aufarbeitung folgt wie üblich. Auf diese Weise lassen sich IEP's von 20 4 bis 6 einstellen.

25

Bei Einsatz von Natronlauge läßt sich der Äscherprozeß nochmals verkürzen, wobei bei Konzentrationen von 1 N Natronlauge das Material je nach Zerkleinerungsgrad bereits nach 6 - 12 Stunden aufgeschlossen ist. Die Neutralisation erfolgt mit äquimolaren Mengen Mineralsäure und die Neutralsalze werden durch mehrmaliges Waschen oder durch Entsalzen der in der Extraktion gewonnenen wäßrigen Gelatinelösung entfernt.

30

Bei dieser Verfahrensvariante lassen sich IEP's von 3,5 bis 5 erhalten.

35

Besonders peptidarme Gelatinesorten werden bei kurzer Verweilzeit im Äscher erhalten. Man kann so Gelatinesorten mit hoher bis mittlerer Molekulargewichtsverteilung ($M = 10^4 - 10^7$ D) erhalten.

Niedrigmolekulare bis kaltwasserlösliche Gelatinesorten kann man durch thermischen Abbau bzw. enzymatisch erhalten.

- 5 Bevorzugt werden im Falle der 2-Arylpropionsäurederivate Gelatinesorten mit IEP von 3,5 bis 9,5 eingesetzt.

10 Übliche pharmazeutische Hilfsstoffe und/oder weitere Makromoleküle können, sofern sie technologisch erforderlich sind, in flüssigem oder getrocknetem Zustand den erfindungsgemäßen Nanosolen zugesetzt werden.

15 Zum Beispiel kann ein Zusatz von Polyvinylpyrrolidon im Mengenverhältnis Gelatine zu Polyvinylpyrrolidon im Bereich von 5:1 bis 500:1 geeignet sein.

20 Eine Akutform im Sinne der Erfindung, die z.B. zu Tabletten verarbeitet wird oder lyophilisiert werden soll, kann durch Zusatz von niedrigmolekularen Polyvinylpyrrolidonsorten im Bereich von 10:1 bis 50:1 in den technologischen Verarbeitungseigenschaften verbessert werden, ohne daß die Stabilität der Nanosole negativ beeinflußt wird.

25 Die in den folgenden Beispielen bevorzugten Herstellungsverfahren, Vorgehensweisen und Bezeichnungen beziehen sich wie folgt auf die deutschen Patentanmeldungen "Pharmazeutisch applizierbares Nanosol und Verfahren zu seiner Herstellung" (P 41 40 195.6) bzw. die oben genannten Verfahren und Beispiele:

- 30 Nanosol-Herstellung: Verfahren II und III
Gelatineherstellung: Beispiel I bis III
Vortest: siehe folgende Beschreibung:

Vortest:

Wie eingangs schon erwähnt und wie aus Fig.1 ersichtlich ist, hängt die absolute, maximal mögliche Nettoladung eines einzelnen Gelatinemoleküls hauptsächlich von der Anzahl der freien COOH- und NH₂-Gruppen und dem pH-Wert der Lösung ab. Da sich Typ A, B, Kollagenhydrolysate oder Gelatinederivate in der Anzahl freier COOH-Gruppen unterscheiden, ist damit auch ihre maximal mögliche Nettoladung unterschiedlich. Bei Gelatinederivaten kann der Ladungszustand zusätzlich von der Art der Modifizierung abhängen.

Bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens wählt man in einem Vortest die geeignete Gelatine und den geeigneten pH-Wert aus.

Zunächst wird ein den physikalisch-chemischen Eigenschaften des Arzneistoffs angepaßter Arbeits-pH-Bereich gewählt. Als physikalisch-chemische Eigenschaft des Arzneistoffs sind vor allem zu berücksichtigen: Die Löslichkeit (in organischen Lösungsmitteln bzw. Wasser), seine Eigenschaft als Säure, Base oder Neutralstoff sowie seine Stabilität gegenüber Säuren und Laugen.

In einem ersten Schnelltest wird festgestellt, welche Ladung die ausgefällten Partikel besitzen. Daraus ergibt sich, unter Berücksichtigung des Arbeits-pH-Bereichs, die Wahl eines geeigneten Gelatinetyps. Sind die Teilchen beispielsweise negativ geladen, sucht man eine Gelatine aus, die unter den gegebenen pH-Bedingungen positiv geladen ist. Dieser Schnelltest zur Feststellung der Partikelladung hat die Vorteile, daß er ohne großen apparativen und zeitlichen Aufwand durchgeführt werden kann. So kann auf eine zeitaufwendige und ungenaue Zeta-Potential-Messung gänzlich verzichtet werden.

In vielen Fällen wird es ausreichend sein, für diesen Schnelltest zwei handelsübliche Gelatinen Typ A und B mit einem IEP von 9,5 bzw. 3,5 mit Peptidanteilen <30 % und einer Bloomzahl von 200, die weiterhin als Standardgelatinen bezeichnet werden, bei einem pH-Wert von 6 in die Solform zu überführen (5%ige wäßrige Lösung) und den Arzneistoff in einem mit Wasser mischbaren Lösungsmittel, wie z. B. Ethanol, Isopropanol oder Aceton, zu lösen und jeweils mit den Gelatinelösungen homogen zu mischen. Bei gleicher Dosierung des Arzneistoffs wird sich bei der in ihrem Ladungszustand nicht geeigneten Gelatine ein kolloidales System entweder nicht ausbilden oder sofort instabil werden bzw. der Arzneistoff ausflocken. Sind die entstehenden Partikel negativ geladen, werden sie eher von Gelatinelösung mit Typ A, der bei einem pH-Wert von 6 positiv geladen ist, stabilisiert als von der Lösung mit Gelatine Typ B; im Gegenteil wird in diesem Fall Typ B entweder kein kolloidales System ausbilden oder das System sofort destabilisieren. Das Ausflocken der Teilchen läßt sich z. B. über eine einfache Trübungs-Messung verfolgen.

Bei diesem Schnelltest muß auf jeden Fall der Arbeits-pH-Bereich beachtet werden. Man kann auch andere Gelatinen als Standard auswählen, sie müssen jedoch in ihrem IEP so gewählt werden, daß sie bei diesem pH-Wert entgegengesetzte Nettoladung tragen (siehe auch Fig.1). In den meisten Fällen werden die besagten Standardgelatinen Typ A und B für diesen Schnelltest ausreichen.

Ausgehend vom Ergebnis des Vorversuchs werden nun durch schrittweise Variation des IEP's durch Verwendung entsprechender Gelatinesorten und des pH-Wertes der Lösung in kleineren Bereichen (z. B. 0,1 pH-Schritte) die optimalen Bedingungen zur Bildung der Nanosole ermittelt. D.h. es muß das Stabilitätsoptimum, das durch den isoionischen Punkt

(IIP) gekennzeichnet ist, gefunden werden, um eine ausreichende Stabilität für die genannten pharmazeutischen Anwendungen zu gewährleisten.

5 Es kann durchaus der Fall sein, daß eine im Sinne der Erfindung akzeptable Stabilität der Nanosole bereits in einem engeren pH-Bereich (ca. 0,5 Einheiten) um den isoionischen Punkt gefunden wird, so daß eine Einstellung dieses Punktes selbst nicht unbedingt notwendig ist. Andererseits können
10 auch mehrere Gelatinen zu den gleichen, stabilen Ergebnissen führen. So kann beispielsweise (Beispiel 5) mit dem oralen Antidiabetikum Glibenclamid bei einem Gelatinetyp B mit einem IEP von 5,5 das Stabilitätsoptimum bei einem pH-Wert von 3,2 liegen, während bei einem Gelatinetyp B mit einem IEP
15 von 3,8 das Stabilitätsoptimum bei einem pH-Wert von 2,2 liegt.

Gekennzeichnet durch ein Stabilitätsmaximum, wurde in beiden Fällen der isoionische Punkt erreicht (die Abhängigkeit der
20 Nettoladung vom pH-Wert und dem IEP muß nicht linear sein, da sie durch den pK_s -Wert der vorhandenen $COOH$ - bzw. NH_3^+ -Gruppen gegeben ist).

Die folgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:
25

Beispiel 1

Arzneistoff: Ibuprofen (Racemat), Wirkstoffsäure
30 Gelatinetyp: handelsüblich, Typ B, 40 Bloom

Nanosol-Herstellung: analog Verfahren II
Gewichtsverhältnis Gelatine/Arzneistoff: 2 : 1

35 Der Arbeits-pH-Bereich für Ibuprofen liegt unterhalb seines pK_s -Werts von 4,6

Bei einem pH-Wert von 3,0 weist eine Gelatine Typ B (IEP 4,9) ein Stabilitätsmaximum auf.

- 5 10 kg einer 6%igen wäßrigen Gelatinelösung werden mit destilliertem Wasser (40°C) hergestellt.

Unter Rühren werden 300 g racemisches Ibuprofen in 800 g Natronlauge (10%) gelöst und mit der Gelatinelösung vereinigt.
10 Es wird bei 40°C solange weitergerührt, bis eine völlig klare Lösung entsteht. Danach wird durch Zugabe von Salzsäure auf pH 3,0 eingestellt, wobei sich das Nanosol bildet.

Nach Aufkonzentrierung und Sprühtrocknung werden aus dem erhaltenen Pulver unter Zusatz von üblichen Hilfsstoffen Tabletten mit jeweils 200 mg Ibuprofengehalt hergestellt.
15

Unter in-vitro Bedingungen (900 ml künstlicher Magensaft/pH 1, 37°C) setzt ein Teilchenwachstum (BI-FOQUELS on-line Particle-Sizer) unterhalb 13 Stunden ein.
20

Beispiel 2

Man stellt ein Nanosol wie in Beispiel 1 her, wählt jedoch
25 eine Gelatine mit einem IEP von 3,6 aus, die bei einem pH von 2 ein Stabilitätsoptimum aufweist.

Unter den gleichen Prüfbedingungen (Beispiel 1) setzt ein Teilchenwachstum des erhaltenen Nanosols nach durchschnittlich 15 Stunden ein.
30

Beispiel 3

35 Arzneistoff: R-Flurbiprofen, enantiomerreine
Wirkstoffsäure

Gelatinetyp: Typ B, 120 Bloom, Herstellung
Beispiel II
Nanosol-Herstellung: analog Verfahren III
Gewichtsverhältnis Gelatine/Arzneistoff: 5 : 1

5

Der Arbeits-pH-Bereich für R-Flurbiprofen liegt unterhalb seines pK_s -Wertes von 4,16.

10 Der erfindungsgemäße Vortest und die Meßreihe ergibt bei einem pH-Wert von 3,2 für den isoionischen Ladungszusatz ein Optimum mit einer Gelatine Typ B (IEP 4,5).

15 10 kg einer 6%igen wäßrigen Gelatinelösung werden mit destilliertem Wasser bei 40°C hergestellt und darin 15 g PVP K 15 aufgelöst. Durch Zugabe von Salzsäure (15%ig) wird auf pH 3,2 eingestellt.

20 120 g R-Flurbiprofen werden in 700 ml Isopropanol gelöst. Beide Lösungen werden homogen vermischt und das organische Lösungsmittel unter Vakuum entfernt.

Das entstandene Nanosol wird sprühgetrocknet und wie üblich zu Tabletten mit 50 mg R-Flurbiprofengehalt verpreßt.

25

Die Tabletten ergeben im Dissolutionstest nach USP XXII (900 ml Wasser, paddle, 65 rpm, 37°C) eine vollständige Auflösung unterhalb von 15 Minuten.

30 **Beispiel 4**

Eine Tablette, die unter gleichen Bedingungen wie in Beispiel 3 hergestellt wird, jedoch keinen Zusatz von PVP K 15 enthält, zeigt eine vollständige Auflösung unter gleichen
35 Testbedingungen unterhalb von 25 Minuten.

Beispiel 5

- Arzneistoff: R-Flurbiprofen, enantiomerreine
Wirkstoffsäure
- 5 Gelatinetyp: handelsüblich, Typ B, 190 Bloom
- Nanosol-Herstellung: analog Verfahren III
- Gewichtsverhältnis Gelatine/Arzneistoff: 1,5 : 1

10 Die Herstellungsbedingungen des Nanosols entsprechen Bei-
spiel 3, mit einer gleichgeladenen Gelatine, die jedoch eine
höheren Bloomwert besitzt. Die Mengenverhältnisse sind wie
folgt:

- 15 Gelatine: 150 g gelöst in 1,5 l destilliertem
Wasser
- R-Flurbiprofen: 100 g gelöst in 500 ml Isopropanol
- PVP K 15: 15 g gelöst bei 40°C in der
Gelatinelösung

20 Nach Entfernung des Isopropanols durch Evaporation wird das
Nanosol lyophilisiert. Das in Hartgelatine kapseln mit je-
weils 25 mg R-Flurbiprofen-Gehalt abgefüllte Nanosol löst
sich in wäßrigem Medium unter den Prüfbedingungen wie in
Beispiel 3 unterhalb von 5 Minuten vollständig auf.

25 Die so hergestellten Kapseln ergeben Blutspiegelmaximal-
werte, die im Durchschnitt unterhalb einer Stunde liegen.

Beispiel 6

- 30 Arzneistoff: Ketoprofen (Racemat), Wirkstoffsäure
- Gelatinetyp: Typ A, Kollagenhydrolysat, MG $<10^4$ D,
Herstellung Beispiel I
- Nanosol-Herstellung: analog Verfahren II
- 35 Gewichtsverhältnis Gelatine/Arzneistoff: 6 : 1

Der Arbeits-pH-Bereich für Ketoprofen liegt unterhalb des pK_s -Wertes von 5,3.

Der Schnelltest bei pH 4,5 zur Ermittlung der Oberflächenladung der Ketoprofenpartikel ergibt bei der Standardgelatine Typ B (IEP 3,5/200 Bloom) kein Nanosol. Unter gleichen Testbedingungen ergibt die Standardgelatine Typ A (IEP 9,5/200 Bloom) ein kurzzeitig stabiles Nanosol. Daher ist eine negative Oberflächenladung der Ketoprofenpartikel erkennbar.

In den anschließenden Versuchen zur Ermittlung des optimalen Kollagenhydrolysats hat sich ein Typ A, der durch Ionenaustauscher völlig von Fremdionen befreit ist und einen IEP von 8 besitzt, bei einem pH-Wert von 3,8 am besten geeignet.

Eine Lösung aus 300 g des oben beschriebenen Kollagenhydrolysats in 6 l Wasser wird bei 20°C hergestellt. 50 g Ketoprofen werden in 300 g Natronlauge 10% gelöst und zu der wässrigen Hydrolysatlösung gegeben. Nach intensiver Durchmischung wird die klare Lösung durch Zugabe einer abgemessenen Säuremenge auf einen pH-Wert von 3,8 gebracht. Das so hergestellte Nanosol weist zu 60% eine Partikelgröße kleiner als 410 nm auf.

Das Nanosol wird nach Aufkonzentrierung und Sprühtrocknung zu Tabletten mit jeweils 50 mg Ketoprofengehalt verarbeitet (Direkttablettierung).

Unter den Prüfbedingungen wie in Beispiel 3 löst sich die Tablette innerhalb von 10 Minuten vollständig auf.

Beispiel 7

5 Analog Beispiel 6 wird das so erhaltene Pulver granuliert und als Granulat mit einer Dosierung von 50 mg Ketoprofen einzeln abgefüllt. Das Granulat löst sich bei 20°C in wäßrigem Medium innerhalb von 3 Minuten vollständig auf.

10 Das erhaltene Granulat kann auch als Initialdosis in Kombination mit einer Nanosol-Matrix-Tablette oder herkömmlichen Retardformen in einer Hartgelatine kapsel vorliegen.

PATENTANSPRÜCHE

5

1. Akut-Arzneimittel zur Behandlung von schmerzhaften und/oder entzündlichen, sowie fieberhaften Erkrankungen, enthaltend ein pharmakologisch wirksames 2-Arylpropionsäurederivat in Form eines pharmazeutisch applizierbaren Nanosols, das als Träger im wesentlichen Gelatine, ein Kollagenhydrolysat oder ein Gelatinederivat neben üblichen pharmazeutischen Hilfsstoffen enthält.
10
- 15 2. Arzneimittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Nanosol
 - a) eine innere Phase aus dem 2-Arylpropionsäurederivat, das eine Teilchengröße von 10 - 800 nm aufweist und eine Oberflächenladung besitzt,
 - 20 b) eine äußere Phase aus Gelatine, einem Kollagenhydrolysat oder einem Gelatinederivat, welche(s) gegenseitig geladen ist,
 - c) einen angenäherten oder vollständigen isoionischen Ladungszustand der inneren und äußeren Phase aufweist, und
 - 25 d) physiologisch resorbierbar ist.
3. Arzneimittel nach Anspruch 1 und/oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß das 2-Arylpropionsäurederivat als
30 Racemat oder als Gemisch aus dem Racemat und seinen Enantiomeren vorliegt.
4. Arzneimittel nach Anspruch 1 und/oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß das 2-Arylpropionsäurederivat als
35 Pseudoracemat vorliegt.

5. Arzneimittel nach Anspruch 1 und/oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß das 2-Arylpropionsäurederivat als reines S-Enantiomer oder als reines R-Enantiomer vorliegt.
- 5
6. Arzneimittel nach Anspruch 1 und/oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß das 2-Arylpropionsäurederivat als Mischung von S- und R-Enantiomeren vorliegt.
- 10
7. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß das 2-Arylpropionsäurederivat als flüssige, wäßrige Nanodispersion vorliegt.
- 15
8. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß das 2-Arylpropionsäurederivat als feste, resuspendierbare Nanodispersion vorliegt.
- 20
9. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß das 2-Arylpropionsäurederivat eine durchschnittliche Teilchengröße unterhalb von 400 nm aufweist.
- 25
10. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 9, gekennzeichnet durch eine äußere Phase des Nanosols, die zusätzlich Polyvinylpyrrolidon in einem Gewichtsverhältnis von Gelatine zu Polyvinylpyrrolidon wie 5:1 bis 500:1, bevorzugt 10:1 bis 50:1, enthält.
- 30
11. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß das 2-Arylpropionsäurederivat Ketoprofen ist.
- 35
12. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß das 2-Arylpropionsäurederivat S-Naproxen ist.

13. Verfahren zur Herstellung eines kolloid-dispersen Systems eines 2-Arylpropionsäurederivates, dadurch gekennzeichnet, daß man
- 5 a) eine Gelatine, ein Kollagenhydrolysat oder ein Gelatinederivat nach ihrem (seinem) isoelektrischen Punkt (IEP) so auswählt, daß ihr (sein) IEP mit dem Ladungszustand der 2-Arylpropionsäurederivatpartikel so abgestimmt ist, daß die Gelatine, das Kollagenhydrolysat oder ihr Derivat bei einem bestimmten
- 10 pH-Wert mit dem ungelösten 2-Arylpropionsäurederivat zu Ladungsneutralität führt,
- b) die Gelatine, das Kollagenhydrolysat oder ihr Derivat in die wäßrige Solform überführt,
- 15 c) den pH-Wert in Abhängigkeit von dem IEP der Gelatine auf einen solchen Wert einstellt, daß die sich bildenden Nanopartikel des 2-Arylpropionsäurederivates annähernd oder vollständig ladungsneutral stabilisiert werden, und
- 20 d) vor oder nach der Stufe c) das 2-Arylpropionsäurederivat in dem wäßrigen Gelatinesol löst oder eine Lösung des 2-Arylpropionsäurederivates mit dem wäßrigen Gelatinesol vereinigt.
- 25
14. Verfahren nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß man in Stufe d) das gelöste 2-Arylpropionsäurederivat
- 30 vor der Vereinigung mit dem wäßrigen Gelatinesol kurzzeitig in kolloid-disperse Form von Nanopartikeln überführt und die so erhaltene Dispersion von Nanopartikeln kontinuierlich mit dem wäßrigen Gelatinesol vereinigt.
- 35 15. Verfahren nach Anspruch 13 oder 14, dadurch gekennzeichnet, daß man

e1) das 2-Arylpropionsäurederivat in Form von Nanopartikeln ausfällt.

- 5 16. Verfahren nach Anspruch 13 oder 14, dadurch gekennzeichnet, daß man
- 10 e2) die in Stufe d) erhaltene kolloid-disperse Lösung sprühtrocknet oder gefriertrocknet und so ein stabiles resuspendierbares Nanosol erhält, daß nach Wiederauflösung in wäßrigem Medium ein kolloid-disperses System in Nanosolform ergibt.
- 15 17. Verfahren nach den Ansprüchen 13 bis 16, dadurch gekennzeichnet, daß man in Stufe d) das 2-Arylpropionsäurederivat in einem mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel gelöst, zusetzt.
- 20 18. Verfahren nach einem der Ansprüche 13 bis 17, dadurch gekennzeichnet, daß man das 2-Arylpropionsäurederivat in sein Salz überführt.
- 25 19. Verfahren nach einem der Ansprüche 13 bis 17, dadurch gekennzeichnet, daß man die mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel in Stufe b) dem wäßrigen Gelatinesol zusetzt und
- 30 in Stufe d) das 2-Arylpropionsäurederivat in fester Form dieser Mischung zusetzt und damit löst.
- 35 20. Verfahren nach Anspruch 17 oder 19, dadurch gekennzeichnet, daß man das organische Lösungsmittel anschließend wieder entfernt.
21. Verfahren nach einem der Ansprüche 13 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß man die Nanopartikel-Lösung anschließend trocknet.

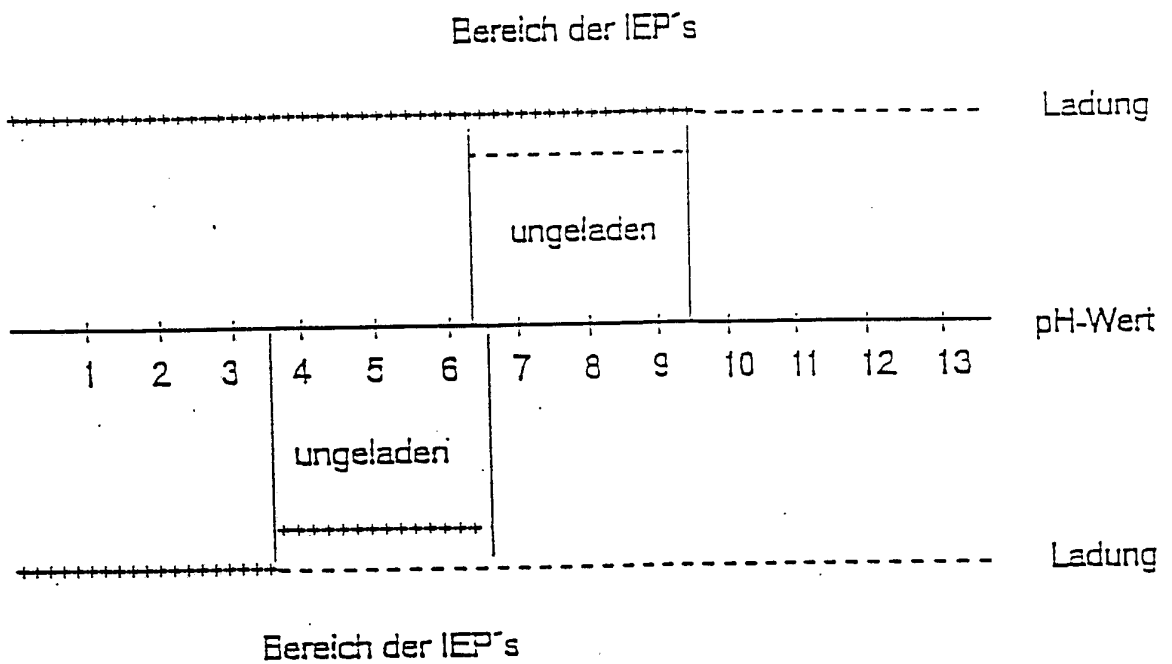
22. Verfahren nach Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, daß man die Lösung sprühtrocknet.
23. Verfahren nach Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, daß man die Lösung gefriertrocknet.
24. Verfahren nach Anspruch 14 oder 15, dadurch gekennzeichnet, daß man vor Einstellung des pH-Wertes auf den isoionischen Punkt in Stufe c) den pH-Wert so einstellt, daß das 2-Arylpropionsäurederivat ein Salz bildet.
25. Verfahren nach einem der Ansprüche 13 oder 14, dadurch gekennzeichnet, daß man im Anschluß an Stufe d) ein mit Wasser mischbares organisches Lösungsmittel zur Lockerung der Hydrathülle der Gelatinemoleküle zusetzt.
26. Verfahren nach Anspruch 25, dadurch gekennzeichnet, daß man einen Alkohol zusetzt.
27. Verfahren nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß man die kolloiden Teilchen kontinuierlich mit einer einstellbaren Partikelgröße herstellt.
28. Verfahren nach Anspruch 27, dadurch gekennzeichnet, daß man die Teilchengröße kontinuierlich mißt.
29. Verfahren nach einem der Ansprüche 13 bis 28, dadurch gekennzeichnet, daß man es kontinuierlich durchführt.
30. Verfahren nach einem der Ansprüche 17 bis 29, dadurch gekennzeichnet, daß man in Stufe b) zusätzlich Polyvinylpyrrolidon im Verhältnis zu der Gelatine von 1:5 bis 1:500, bevorzugt 1:10 bis 1:50 zugibt.

31. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 30, dadurch gekennzeichnet, daß man als Gelatine eine Gelatine mit einem Maximum der Molekulargewichtsverteilung im Bereich von 10^4 - 10^7 D einsetzt.
- 5
32. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 30, dadurch gekennzeichnet, daß man als Gelatine eine Gelatine mit einem Maximum der Molekulargewichtsverteilung unterhalb von 10^5 D (mittel- bis niedrigbloomig) einsetzt.
- 10
33. Verfahren nach Anspruch 32, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Gelatine mit einer Molekulargewichtsverteilung von 10^4 - $9,5 \times 10^4$ D einsetzt.
- 15
34. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 32, dadurch gekennzeichnet, daß die Lösegeschwindigkeit der äußeren Phase durch Gefrier- oder Sprühtrocknung erhöht wird.
- 20
35. Verfahren nach einem der Ansprüche 13 bis 30 und 33, dadurch gekennzeichnet, daß man für die Bildung von Komprimaten eine Gelatine mit 0 - 50 Bloom einsetzt.
- 25
36. Verfahren nach einem der Ansprüche 13-35, dadurch gekennzeichnet, daß man das 2-Arylpropionsäurederivat als Racemat einsetzt.
- 30
37. Verfahren nach einem der Ansprüche 13-35, dadurch gekennzeichnet, daß man das 2-Arylpropionsäurederivat als Racemat in Mischung mit seinen Enantiomeren einsetzt.
38. Verfahren nach einem der Ansprüche 13-35, dadurch gekennzeichnet, daß man das 2-Arylpropionsäurederivat als Pseudoracemat einsetzt.

39. Verfahren nach einem der Ansprüche 13-35, dadurch gekennzeichnet, daß man das 2-Arylpropionsäurederivat als reines S-Enantiomer oder reines R-Enantiomer einsetzt.
- 5 40. Verfahren nach einem der Ansprüche 13-35, dadurch gekennzeichnet, daß man das 2-Arylpropionsäurederivat als Mischung von S- und R-Enantiomeren einsetzt.

Fig. 1

Gelatinetyp A



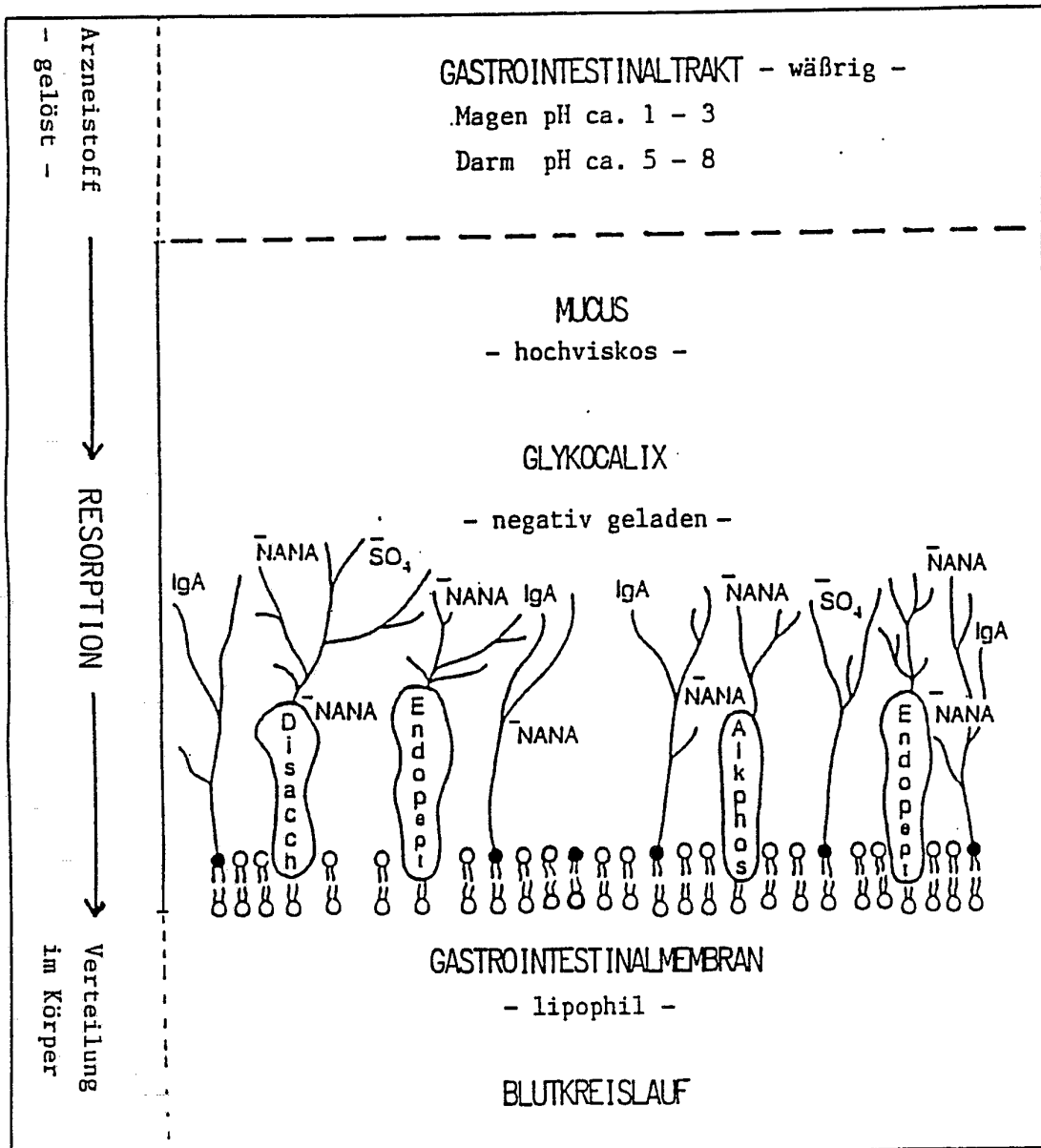
Gelatinetyp B

Ladungsverteilungen in den Gelatinetypen A (sauer) und B (alkalisch)

IEP = isoelektrischer Punkt

2/2

Fig. 2



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/DE 92/01012

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁵ A61K9/10; A61K9/51; A61K31/19
 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)

Int.Cl.⁵ A61K

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP,A,0 282 020 (NISSHIN CHEMICALS CO LTD) 14 September 1988 see page 3, line 11 - line 14 see page 3, line 23 - line 37 see page 4 - page 7; examples 1-4 see claims	1,2,13
A	WO,A,9 106 292 (DANOCHEMO A/S) 16 May 1991 see page 3, line 15 - line 38 see page 4, line 25 - page 5, line 9 see page 14; example 12 see claims 1,2,9,10,16	1,2
	-/--	

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"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
"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)	"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
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 17 March 1993 (17.03.93)	Date of mailing of the international search report 6 April 1993 (06.04.93)
---	---

Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.
---	---

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/DE 92/01012

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP,A,0 275 796 (CNRS) 27 July 1988 cited in the application see page 2, column 2, line 43 - page 3, column 1, line 19 see page 3, column 1, line 58 see page 5; example 5 see claims 1,14,15	1,2,13
A	FR,A,2 608 427 (SANDOZ S.A.) 24 June 1988 see page 17; example 10	1,2
A	WO,A,8 904 658 (SUNSHINE A. ET AL) 1 June 1989 see claims 1-4	4-6,11
A	WO,A,8 504 099 (KEY PHARMACEUTICALS INC) 26 September 1985 see page 1, line 1 - line 12	12

**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.**

DE 9201012
SA 68083

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information. 17/03/93

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0282020	14-09-88	JP-A- 1203335	16-08-89
		JP-A- 63218618	12-09-88
		US-A- 5080907	14-01-92

WO-A-9106292	16-05-91	AU-A- 6632490	31-05-91
		EP-A- 0498824	19-08-92

EP-A-0275796	27-07-88	FR-A- 2608988	01-07-88
		CA-A- 1292168	19-11-91
		DE-A- 3777796	30-04-92
		FR-A- 2634397	26-01-90
		JP-A- 63240936	06-10-88
		US-A- 5133908	28-07-92
		US-A- 5118528	02-06-92

FR-A-2608427	24-06-88	AU-B- 606908	21-02-91
		AU-A- 8282887	23-06-88
		BE-A- 1000848	18-04-89
		CH-A- 679451	28-02-92
		DE-A- 3742473	28-07-88
		GB-A, B 2200048	27-07-88
		JP-A- 63165312	08-07-88
		LU-A- 87079	14-07-88
		NL-A- 8702998	18-07-88
		SE-A- 8705043	20-06-88

WO-A-8904658	01-06-89	US-A- 4868214	19-09-89
		AU-B- 610978	30-05-91
		AU-A- 2901489	14-06-89
		EP-A- 0346431	20-12-89
		JP-T- 2502288	26-07-90
		US-A- 4962124	09-10-90

WO-A-8504099	26-09-85	EP-A- 0178299	23-04-86

I. KLASSIFIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben) ⁶		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
Int.Kl. 5 A61K9/10; A61K9/51; A61K31/19		
II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE		
Recherchierter Mindestprüfstoff ⁷		
Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole	
Int.Kl. 5	A61K	
Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen ⁸		
III. EINSCHLAGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN ⁹		
Art. ⁹	Kennzeichnung der Veröffentlichung ¹¹ , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile ¹²	Betr. Anspruch Nr. ¹³
A	EP,A,0 282 020 (NISSHIN CHEMICALS CO LTD) 14. September 1988 siehe Seite 3, Zeile 11 - Zeile 14 siehe Seite 3, Zeile 23 - Zeile 37 siehe Seite 4 - Seite 7; Beispiele 1-4 siehe Ansprüche ---	1,2,13
A	WO,A,9 106 292 (DANOCHEMO A/S) 16. Mai 1991 siehe Seite 3, Zeile 15 - Zeile 38 siehe Seite 4, Zeile 25 - Seite 5, Zeile 9 siehe Seite 14; Beispiel 12 siehe Ansprüche 1,2,9,10,16 ---	1,2
	-/--	
<p>⁹ Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen ¹⁰ :</p> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"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)</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"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</p> <p>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>"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</p> <p>"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p>		
IV. BESCHEINIGUNG		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts
17. MAERZ 1993		06.04.93
Internationale Recherchenbehörde		Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten
EUROPAISCHES PATENTAMT		BOULOIS D.

III. EINSCHLAGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN (Fortsetzung von Blatt 2)		Betr. Anspruch Nr.
Art °	Kennzeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile	
A	EP,A,0 275 796 (CNRS) 27. Juli 1988 in der Anmeldung erwähnt siehe Seite 2, Spalte 2, Zeile 43 - Seite 3, Spalte 1, Zeile 19 siehe Seite 3, Spalte 1, Zeile 58 siehe Seite 5; Beispiel 5 siehe Ansprüche 1,14,15 ---	1,2,13
A	FR,A,2 608 427 (SANDOZ S.A.) 24. Juni 1988 siehe Seite 17; Beispiel 10 ---	1,2
A	WO,A,8 904 658 (SUNSHINE A. ET AL) 1. Juni 1989 siehe Ansprüche 1-4 ---	4-6,11
A	WO,A,8 504 099 (KEY PHARMACEUTICALS INC) 26. September 1985 siehe Seite 1, Zeile 1 - Zeile 12 -----	12

**ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT
 ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.**

DE 9201012
 SA 68083

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.

Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am
 Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

17/03/93

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP-A-0282020	14-09-88	JP-A- 1203335	16-08-89
		JP-A- 63218618	12-09-88
		US-A- 5080907	14-01-92

WO-A-9106292	16-05-91	AU-A- 6632490	31-05-91
		EP-A- 0498824	19-08-92

EP-A-0275796	27-07-88	FR-A- 2608988	01-07-88
		CA-A- 1292168	19-11-91
		DE-A- 3777796	30-04-92
		FR-A- 2634397	26-01-90
		JP-A- 63240936	06-10-88
		US-A- 5133908	28-07-92
		US-A- 5118528	02-06-92

FR-A-2608427	24-06-88	AU-B- 606908	21-02-91
		AU-A- 8282887	23-06-88
		BE-A- 1000848	18-04-89
		CH-A- 679451	28-02-92
		DE-A- 3742473	28-07-88
		GB-A, B 2200048	27-07-88
		JP-A- 63165312	08-07-88
		LU-A- 87079	14-07-88
		NL-A- 8702998	18-07-88
		SE-A- 8705043	20-06-88

WO-A-8904658	01-06-89	US-A- 4868214	19-09-89
		AU-B- 610978	30-05-91
		AU-A- 2901489	14-06-89
		EP-A- 0346431	20-12-89
		JP-T- 2502288	26-07-90
		US-A- 4962124	09-10-90

WO-A-8504099	26-09-85	EP-A- 0178299	23-04-86

EPO FORM P0473

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr.12/82