

BERICHTIGTE FASSUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
7. Februar 2002 (07.02.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 02/09667 A2

- (51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: A61K 9/00 (72) Erfinder: MÜLLER, Rainer, Helmut: Stubenrauchstr. 66, 12161 Berlin (DE).
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/08726 (74) Anwälte: VAN HEESCII, Helmut usw.: Uexküll & Stolberg, Beselerstr. 4, 22607 Hamburg (DE).
- (22) Internationales Anmeldedatum: 27. Juli 2001 (27.07.2001) (81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (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, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW).
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität: 100 36 871.9 28. Juli 2000 (28.07.2000) DE
- (71) Anmelder: PHARMASOL GMBH [DE/DE]; Blohmstrasse 66a, 12307 Berlin (DE).

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: DISPERSIONS FOR FORMULATING SLIGHTLY OR POORLY SOLUBLE ACTIVE INGREDIENTS

(54) Bezeichnung: DISPERSIONEN ZUR FORMULIERUNG WENIG ODER SCHWER LÖSLICHER WIRKSTOFFE

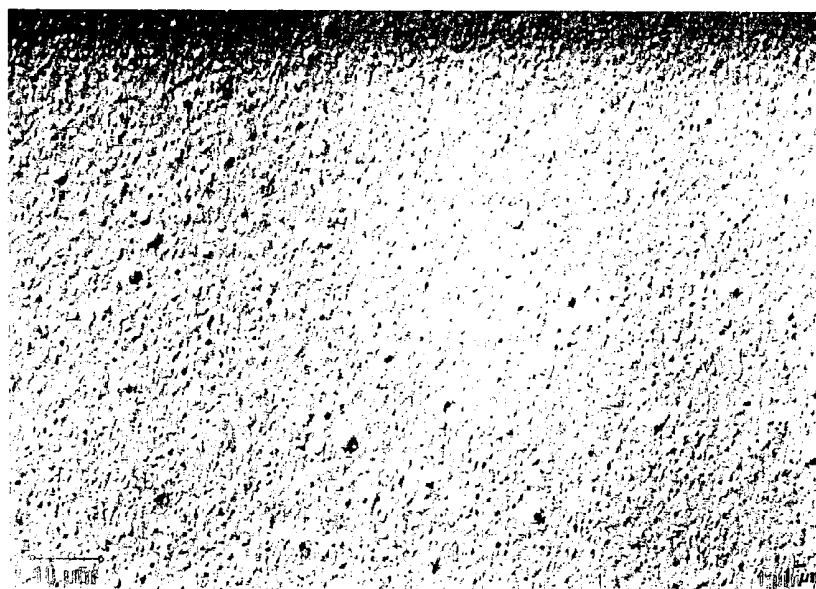


Abb. 6: Lichtmikroskopische Aufnahme der Emulsion mit 1 mg/mL Amphotericin B aus Beispiel 19.

(57) Abstract: The invention relates to a dispersion, comprising an oily phase and an aqueous phase in the form of an O/W emulsion or a W/O emulsion, at least one active ingredient which is slightly or poorly soluble in the oily and the aqueous phases, in addition to optionally one or more emulsifiers and/or stabilisers. The dispersion is devoid of toxicologically questionable organic solvents and contains a dissolved quantity of said active ingredient that is higher than the additive quantity obtained by its maximum solubility in both the oily and the aqueous phase of the emulsion.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

WO 02/09667 A2





TM), europäisches Patent (AI, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**(48) Datum der Veröffentlichung dieser berichtigten**

**Fassung:**

28. Februar 2002

**(15) Informationen zur Berichtigung:**

siehe PCT Gazette Nr. 09/2002 vom 28. Februar 2002, Section II

**Erklärung gemäß Regel 4.17:**

— *Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv) nur für US*

**Veröffentlicht:**

— *ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts*

*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.*

---

**(57) Zusammenfassung:** Die Erfindung betrifft eine Dispersion, die eine ölige Phase und eine wässrige Phase in Form einer O/W-Emulsion oder W/O-Emulsion, mindestens einen in der öligen und der wässrigen Phase wenig oder schwer löslichen Wirkstoff sowie gegebenenfalls einen oder mehrere Emulgator(en) und/oder Stabilisator(en) umfasst, wobei die Dispersion frei von toxikologisch bedenklichen organischen Lösungsmitteln ist und den Wirkstoff gelöst in einer Menge enthält, die höher ist als die Menge, die sich additiv aus seiner maximalen Löslichkeit in der öligen und der wässrigen Phase der Emulsion ergibt.

Dispersionen zur Formulierung  
wenig oder schwer löslicher Wirkstoffe

Die Erfindung betrifft Dispersionen, die eine ölige Phase, eine wäßrige Phase und in diesen beiden Phasen wenig löslichen, schwer löslichen bis zu unlöslichen Arzneimittelwirkstoff umfassen.

Wirkstoffe mit geringer Löslichkeit haben sehr oft das Problem einer unzureichenden Bioverfügbarkeit. Der generelle Lösungsansatz für dieses Problem ist die Erhöhung der Löslichkeit dieser Wirkstoffe. Beispiele hierfür sind die Lösungsvermittlung über Solubilisation, Bildung von Einschlußverbindungen (z. B. mit Cyclodextrinen) sowie die Verwendung von Lösungsmittelgemischen (K. H. Bauer, K.-H. Frömming, C. Führer, Pharmazeutische Technologie, Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1991). Für viele Wirkstoffe führt dies jedoch nicht zu einer ausreichenden Erhöhung der Löslichkeit, insbesondere wenn Wirkstoffe gleichzeitig schwerlöslich in wäßrigen Medien und gleichzeitig schwerlöslich in organischen Medien sind. Hier scheiden z. B. Lösungsmittelgemische als Lösung für das Problem aus. Alternativ können gering wasserlösliche Wirkstoffe in Ölen gelöst werden, eine O/W-Emulsion hergestellt und diese dann oral oder parenteral (in der Regel i.v.) appliziert werden. Sehr viele Wirkstoffe, insbesondere Wirkstoffe mit gleichzeitig geringer Löslichkeit in wäßrigen und organischen Medien, sind jedoch nicht ausreichend in Ölen löslich. Nicht ausreichend bedeutet, daß aufgrund zu geringer Löslichkeit bei erforderlicher Dosis das zu applizierende Volumen der Emulsion zu groß wird.

- 2 -

In Wasser und in Ölen gering lösliche Wirkstoffe wie Amphotericin B können trotzdem in Emulsionen eingearbeitet werden (Seki et al. US 5 534 502). Um dies zu erreichen müssen jedoch zusätzliche organische Lösungsmittel eingesetzt werden. Diese Lösungsmittel  
5 müssen dann in Zwischenschritten der Emulsionsherstellung oder dem Produkt wieder entzogen werden (Davis, Washington, EP 0 296 845 A1) wobei jedoch ein gewisser Restlösungsmittelgehalt im Produkt verbleibt. Zusätzlich ist diese Herstellung sehr zeitaufwendig und kostenintensiv, so daß Produkte basierend auf  
10 dieser Technologie praktisch auf dem Markt nicht vertreten sind. Eine alternative Methode ist die Einlagerung von derartigen Substanzen wie Amphotericin B in die Phospholipid-Doppelmembran von Liposomen, Handelsprodukt ist beispielsweise Ambisome<sup>®</sup> (Janknegt et al., Liposomal and lipid formulations of amphotericin B, Clin. Pharmacokinet., 23, 279-291 [1992]). Nachteilig ist  
15 aber auch hier die sehr teure Herstellung, so daß es in der Regel nur in Notfällen eingesetzt wird, wenn eine andere Behandlung nicht zum Ziel führt bzw. nur bei Patienten eingesetzt wird, die finanziell in der Lage sind, die Behandlung zu bezahlen. Somit besteht eindeutig ein Bedarf an einer kostengünstigen Formulierung, die gleichzeitig möglichst einfach herzustellen ist, im Gegensatz zu Liposomen lagerstabil ist und eine Lyophilisation nicht erfordert sowie nicht von Restlösungsmitteln belastet ist.

25 Der vorliegenden Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, eine Dispersion zur Verfügung zu stellen, die einen wenig, schwer oder sogar bisher unlöslichen Wirkstoff in einer bisher nicht möglichen Menge gelöst enthält, wobei gleichzeitig die oben beschriebenen Nachteile der Verwendung zusätzlicher zur Formulierung  
30 bisher notwendiger organischer Lösungsmittel entfällt.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher eine Dispersion auf der Basis einer O/W-Emulsion oder einer W/O-Emulsion beladen mit Wirkstoff, der in Wasser und gleichzeitig auch in Ölen wenig  
35 löslich oder schwer löslich bis hin zu unlöslich ist, wobei diese Dispersion frei von toxikologisch bedenklichen organischen

Lösungsmitteln ist und den Wirkstoff gelöst in einer Menge enthält, die höher ist als die Menge, die sich additiv aus seiner maximalen Löslichkeit in der Wasser- und der Ölphase der Emulsion ergibt.

5

Insbesondere ist die erfindungsgemäß gelöste Menge um den Faktor 2, bevorzugter 5, noch bevorzugter 10 oder noch größer als die additive Menge.

- 10 Die "additive Menge" wird durch Auflösen der maximalen Wirkstoffmenge in den separaten öligen und wäßrigen Phasen (bei ansonsten identischen Lösebedingungen) entsprechend den Anteilen in der Dispersion ermittelt (Sättigungskonzentrationen), wobei keine weiteren zusätzlichen organischen Lösungsmittel zum Einsatz  
15 kommen. Die erfindungsgemäße Dispersion enthält zusätzlich zu der additiven Menge ein überadditive Menge an gelöstem Wirkstoff.

Ein wichtiges erfindungsgemäßes Merkmal ist, daß bei gleicher Zusammensetzung hochenergetisch homogenisiert wird, im Vergleich  
20 zu niederenergetischem Dispergieren (Schütteln oder Blattrührer).

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Dispersion erfolgt insbesondere unter Ausschluß von toxikologisch bedenklichen organischen Lösungsmitteln wie z.B. Methylenchlorid und Ethanol.  
25 Die Wirkstoffe werden unter Umgehung eines Zwischenschrittes direkt aus der festen Substanz in die Emulsion eingearbeitet.

#### Detaillierte Beschreibung der Erfindung

30 Generell ist es anerkannter Stand der Wissenschaft, daß die Moleküle eines schwerlöslichen oder gering löslichen Wirkstoffes aus dem festen Aggregatzustand (Pulver) über mindestens einen Zwischenschritt (z. B. molekulardisperse Verteilung in einem Lösungsmittel) in eine Emulsion als Trägersystem eingearbeitet  
35 werden müssen. Die Erfahrung zeigt, daß bei in Wasser und Öl gleichzeitig sehr gering löslichen Substanzen es nicht genügt,

- 4 -

eine Emulsion mit Kristallen des Wirkstoffes zu versetzen. So führt die teilweise praktizierte Zumischung von Amphotericin B-Lösung (Lösungsmittelgemisch) zu einer handelsüblichen O/W-Emulsion wie Intralipid oder Lipofundin zur Präzipitation des  
5 Wirkstoffes, es entstehen Amphotericin B-Kristalle, die sedimentieren und sich nicht mehr in der Emulsion auflösen.

Überraschender Weise wurde jedoch nun gefunden, daß die Herstellung eines Emulsionssystems mit gelöstem Wirkstoff auch  
10 direkt aus dem festen Aggregatzustand des Wirkstoffes möglich ist. Zur Herstellung der erfindungsgemäßen Dispersion wird der Wirkstoff in partikulärer Form der Wasserphase oder der Ölphase zugesetzt und anschließend alle Komponenten einem höher energetischen oder hochenergetischen Prozeß wie z. B. der Homogenisation,  
15 insbesondere der Hochdruckhomogenisation unterzogen. Der hochenergetische Prozeß der Hochdruckhomogenisation führt dazu, daß der Wirkstoff in die Emulsion molekulardispers eingearbeitet wird und keine Wirkstoffkristalle mehr im Polarisationsmikroskop detektierbar sind. Die erhaltenen Emulsionen sind überraschender  
20 Weise ähnlich stabil wie Systeme, die unter Einsatz von organischen Lösungsmitteln erzeugt worden sind.

Eine sehr einfache Art der Einarbeitung der Wirkstoffkristalle ist die Verreibung des Wirkstoffes mit einer handelsüblichen O/W-  
25 Emulsion (z. B. Lipofundin, Intralipid). Nach Anreiben befindet sich der Wirkstoff primär in der Wasserphase, es ist ein disperses System entstanden, das als innere Phase gleichzeitig Öltropfen und Wirkstoff-Kristalle enthält. Dieses disperse System wird dann homogenisiert oder hochdruckhomogenisiert (z. B. 1.500  
30 bar und 5 - 20 Homogenisationszyklen). Es wird eine feindisperse Emulsion erhalten (Beispiel 1), in der am Ende des Homogenisationsprozesses keine Wirkstoff-Kristalle mehr nachweisbar sind. Die Kristalle haben sich daher nahezu vollständig oder vollständig aufgelöst, d.h. daß sich im Lichtmikroskop selbst bei  
35 1000 facher Vergrößerung in 2 von 3 Feldern nicht mehr als 10

- 5 -

Kristalle, vorzugsweise nicht mehr als 5 Kristalle und insbesondere nicht mehr als 1 Kristall nachweisen lassen/läßt.

Falls es gewünscht ist, kann der Wirkstoff jedoch auch in einer solchen Menge eingesetzt werden, daß am Ende des Homogenisationsprozesses neben dem gelösten Anteil des Wirkstoffs noch ein Anteil des Wirkstoffs in ungelöster kristalliner Form vorliegt, der ein Depot bildet.

10 Alternativ kann eine wäßrige Suspension des Wirkstoffes mit einer O/W-Emulsion gemischt werden. Es handelt sich wieder um ein disperses System mit einer dispergierten Phase aus Öltröpfen und Wirkstoff-Kristallen. Dieses wird ebenfalls einem höher oder hochenergetischem Prozeß wie der Hochdruckhomogenisation  
15 unterzogen. Die Zumischung einer wäßrigen Suspension des Wirkstoffes eignet sich insbesondere dann, wenn die Wirkstoffkonzentration relativ gering ist. Zusätzlich kann die wäßrige Suspension des Wirkstoffes vor der Zumischung einem in den Lehrbüchern beschriebenen Mahlprozeß unterzogen werden, z. B.  
20 Naßmahlung mit einer Kolloidmühle, einer Kugelmühle oder einer Perlmühle oder durch Hochdruckhomogenisation vorzerkleinert werden.

Generell ist es günstig, den Wirkstoff in der Form sehr feiner  
25 Kristalle zu verwenden, d. h. in mikronisierter Form mit einer Teilchengröße im Bereich von ca. 0,1 µm - 25 µm (Kolloidmühle, Gasstrahlmühle).

Alternativ kann der Wirkstoff auch im Öl dispergiert werden. Das  
30 Öl mit den Wirkstoff-Kristallen wird dann in der Wasserphase dispergiert, wobei das dafür notwendige Tensid entweder der Wasserphase zugesetzt wird oder in der Ölphase gelöst wird bzw. jeweils dispergiert wird. Im Falle von Lecithin kann das Lecithin im Wasser dispergiert werden oder in der Ölphase unter leichtem  
35 Erwärmen gelöst werden.

- 6 -

Bei Einarbeitung der Wirkstoff-Kristalle in die Ölphase kann dies ohne Zusatz eines Tensids erfolgen. Das Tensid, z. B. Lecithin, wird anschließend zugesetzt. Alternativ können auch die Wirkstoff-Kristalle in eine Ölphase eingearbeitet werden, die bereits  
5 Tensid enthält.

Nach Einarbeitung der Wirkstoff-Kristalle in das Öl wird die Ölphase in Wasser dispergiert (z. B. mit einem hochtourigen Rührer) und die erhaltene Rohemulsion anschließend hochdruckhomo-  
10 genisiert. Auch hier ist es günstig, die Wirkstoff-Kristalle möglichst klein einzusetzen. Zur weiteren Zerkleinerung der in die Ölphase eingearbeiteten Wirkstoff-Kristalle kann diese ölige Suspension vor dem Herstellen der Rohemulsion zunächst einer Mahlung unterzogen werden. Die Wirkstoff-Kristalle in der Ölphase  
15 werden durch diese Naßmahlung weiter zerkleinert, teilweise bis in den Nanometerbereich. Übliche Verfahren der Naßmahlung, die eingesetzt werden können, sind z. B. die Kolloidmühle und die Hochdruckhomogenisation der Ölphase. Generell ist die Kavitation einer wäßrigen Phase das anerkannte Prinzip der Zerkleinerung bei  
20 der Hochdruckhomogenisation, d. h. die Anwesenheit von Wasser ist zur Kavitation erforderlich. Öle mit einem zu Wasser extrem geringen Dampfdruck sind zur Kavitation nicht fähig. Trotzdem wurde überraschender Weise gefunden, daß eine zur Herstellung des neuen Trägersystems ausreichende Zerkleinerung auftritt.

25

Charakteristisch für die erfindungsgemäße Dispersion ist, daß der in der Emulsion eingearbeitete Wirkstoff in höherer Menge gelöst vorliegt als es sich additiv aus seiner maximalen Löslichkeit in der Wasser- und Ölphase der Emulsion ergibt und gleichzeitig zur  
30 Herstellung keine toxikologisch bedenklichen organischen Lösungsmittel eingesetzt wurden. Zu solchen toxikologisch bedenklichen organischen Lösungsmitteln gehören insbesondere Chloroform, Methylenchlorid, längerkettige Alkohole wie Hexanol und Octanol, aber auch ethanol in höheren Konzentrationen.

- 7 -

In der Regel handelt es sich bei den erfindungsgemäßen Wirkstoffen um Wirkstoffe, die wenig löslich (1 Teil löst sich in 30-100 Teilen Lösungsmittel) oder schwer löslich (1 Teil in 100-1000 Teilen Lösungsmittel), insbesondere aber sehr schwer löslich (1  
5 Teil löst sich in 1.000 bis 10.000 Teilen Lösungsmittel) oder sogar unlöslich sind (> 10.000 Teile Lösungsmittel).

So beträgt die Löslichkeit von Amphotericin B in Wasser weniger als 0,001% (< 0,01 mg/ml) bei pH 6-7, das heißt dem pH-Wert der  
10 Emulsion. Die Löslichkeit von Amphotericin ist zwar höher bei pH 2 und pH 11 (0,1 mg/ml), jedoch sind diese Lösungen nicht intravenös applizierbar.

Die Löslichkeit von Amphotericin in Sojaöl (Long Chain Triglycerides - LCT) und in Miglyol 812 (Medium Chain Triglycerides -  
15 MCT), den Standardölen für die meisten auf dem Markt befindlichen Emulsionen zur parenteralen Infusion ist kleiner als 0,0001 mg/ml.

20 40g Emulsion aus Beispiel 1 bestehen zu 20% aus Öl (8g) und ca. 80% aus Wasser (32g). Somit lassen sich aufgrund der Löslichkeiten  $8 \times 0,0001$  mg/ml plus  $32 \times 0,01$  mg, d.h. insgesamt 0,3208 mg Amphotericin in 40g Emulsionsbestandteilen Öl und Wasser auflösen, d.h. 0,008 mg/ml. In der vorliegen erfindungsgemäßen  
25 Emulsion konnten 0,2 mg/ml Emulsion eingearbeitet werden (Beispiel 1) ohne daß mikroskopisch Kristalle von ungelöstem Arzneistoff detektierbar waren (Beispiel 12). Auch höhere Konzentration wie 1 mg/ml Emulsion konnten eingearbeitet werden  
30 Herstellung eingesetzten Arzneistoffpartikel mehr detektierbar (Beispiel 11).

Bei einer gewünschten Dosis von z.B. 100 mg Amphotericin B ergibt sich bei den erfindungsgemäßen Dispersionen mit 1 bzw. 0,2 mg/ml  
35 Emulsion ein intravenös zu applizierendes Volumen von 100 bis 500 ml Emulsion. Somit werden mit der erfindungsgemäßen Emulsion

wenig lösliche und schwer lösliche Wirkstoffe erst in einem ausreichend kleinen Applikationsvolumen bei verträglichen pH-Werten applizierbar.

5 Gelöster Wirkstoff ist schnell verfügbar. Zur Erzeugung eines Depots kann mehr Wirkstoff in die Dispersion eingearbeitet werden als sich darin löst, d. h. man erzeugt Kristalle, die als Depot wirken. Die Löslichkeit in Wasser und Ölphase betragen z.B. für Amphotericin B 0,008 mg/ml, die erfindungsgemäße Emulsion löst  
10 ohne detektierbare Kristalle z.B. 0,2 mg/ml (Beispiel 1). Arbeitet man 5 mg/ml Dispersion ein, so ist die Löslichkeit überschritten (übersättigtes System). Nach Hochdruckhomogenisation erhält man zusätzlich zum gelösten Wirkstoff noch hochfeine Arzneistoffkriställchen (Beispiel 15).

15

Die durch Mischung von Arzneistoff (Beispiel 15) oder einer Arzneistoffsuspension (analog Beispiel 6) mit einer Emulsion und anschließende Homogenisation hergestellten heterogenen, übersättigten Dispersionen sind dadurch gekennzeichnet, daß separat  
20 nebeneinander Öltropfen und hochfeine Kriställchen existieren, d.h. die Kristalle sind primär außerhalb der Öltropfen.

Die Bestimmung der Partikelgröße erfolgt mit Lichtmikroskopie unter Ermittlung der Anzahlverteilung. Alternativ erfolgt die  
25 Bestimmung mit Laserdiffraktometrie (Gerät: Coulter LS 230, Coulter Electronics, Krefeld, Germany), wobei die erhaltene Volumenverteilung in die Anzahlverteilung umgerechnet wird.

Sind in der Dispersion bei hoher Beladung mit Wirkstoff neben den  
30 Emulsionstropfen noch Arzneistoffkristalle vorhanden, so sind direkt nach der Herstellung mindestens 90%, bevorzugt 95% der Anzahl der Wirkstoffkristalle in der Anzahlverteilung kleiner als 5 µm. Bei Anwendung von hohen Drücken (z.B. 1000 bar) und einer ausreichenden Anzahl an Homogenisationszyklen erhält man  
35 hochdisperse Systeme. In Abhängigkeit von Druck und Zyklenzahl erhält man Dispersionen mit mindestens 90%, teilweise 95% und

- 9 -

insbesondere 99% der Anzahl der Kristalle in der Anzahlverteilung kleiner als 1  $\mu\text{m}$ .

Oben wurde die in situ Erzeugung des Wirkstoff-Depots aus  
5 Kriställchen durch Herstellung der erfindungsgemäßen Dispersion  
mit einer Wirkstoffmenge oberhalb der Sättigungslöslichkeit des  
Systems beschrieben. Alternativ kann auch eine erfindungsgemäße  
Dispersion mit ausschließlich gelöstem Wirkstoff hergestellt  
werden, der man nachträglich Wirkstoffkristalle definierter Größe  
10 zumischt, z.B. mikronisierter Wirkstoff.

Zur Herstellung der erfindungsgemäßen Dispersion können handels-  
übliche O/W-Emulsionen eingesetzt werden (z.B. Lipofundin,  
Intralipid, Lipovenös, Abbolipid, Deltalipid und Salvilipid) oder  
15 es wird eine Emulsion aus Ölphase, Emulgator / Stabilisator und  
äußerer Phase (z.B. Wasser) hergestellt.

Beispiele für Bestandteile der Ölphase der Emulsionen sind:  
Sojaöl, Safloröl (Distelöl), langkettige Triglyceride (LCT),  
20 mittelkettige Triglyceride (MCT) wie z.B. Miglyole, Fischöle und  
Öle mit einem erhöhten Anteil an ungesättigten Fettsäuren,  
acetylierte Partialglyceride wie Stesolid, einzeln oder in  
Mischungen.

25 Zur Stabilisierung der Dispersionen können Emulgatoren und  
Stabilisatoren eingesetzt werden. Diese sind gegebenenfalls  
bereits in der zur Herstellung der erfindungsgemäßen Dispersion  
eingesetzten Emulsion enthalten, Zusatz weiterer Emulgatoren und  
Stabilisatoren bei der Herstellung der Dispersion kann vor-  
30 teilhaft sein.

Beispiele für Emulgatoren sind z.B. Ei-Lecithin, Soja-Lecithin,  
Phospholipide aus Ei oder Soja, Tween 80, Natriumglykocholat und  
Natriumlaurylsulfat (SDS). Alternativ kann Stabilisierung durch  
35 Zusatz von Substanzen erfolgen die über andere Mechanismen als  
Emulgatoren stabilitätserhöhend wirken, z.B. über sterische

Stabilisierung oder Erhöhung der Zetapotentials. Solche Stabilisatoren sind z.B. Block-Copolymere wie z.B. Poloxamere (z.B. Poloxamer 188 und 407) und Poloxamine (z.B. Poloxamine 908), Polyvinylpyrrolidon (PVP), Polyvinylalkohol (PVA), Gelatine, 5 Polysaccharide wie Hyaluronsäure und Chitosan und ihre Derivate, Polyacrylsäure und ihre Derivate, Polycarbophil, Cellulosederivate (Methyl-, Hydroxypropyl- und Carboxymethylcellulose), Zuckerester wie Saccharosemonostearat und Antiflokkulationen wie Natriumcitrat. Emulgatoren und Stabilisatoren können einzeln oder 10 in Mischungen verwendet werden. Typische Konzentrationen sind 0,1% bis 20%, insbesondere 0,5% bis 10%.

Als wäßrige äußere Phase der zur Herstellung der erfindungsgemäßen Dispersion eingesetzten O/W-Emulsion können dienen: 15 Wasser, Mischungen von Wasser mit anderen wassermischbaren organischen Flüssigkeiten, flüssige Polyethylenglykole (PEG, insbesondere PEG 400 und 600).

Die wäßrige äußere Phase kann auch Zusätze enthalten, z.B. 20 Elektrolyte, Nichtelektrolyte (z.B. Glycerol, Glucose, Mannit, Xylit zur Isotonisierung), Gelbildner wie Cellulosederivate und Polysaccharide wie Xanthan und Alginate (z.B. zur Viskositäts-erhöhung).

25 Für die topische Applikation können der Dispersion Penetrationsverstärker (z.B. Azone, Laurinsäure) und für die Applikation zum Gastrointestinaltrakt Absorptionsverstärker (z.B. Gallensäuren, Lysophospholipide) zugesetzt werden.

30 Wirkstoffe zur Einarbeitung in die Emulsion sind neben Amphotericin B z.B. Ciclosporin, Buparvaquon und Atovaquon. Weitere Wirkstoffe sind Hormone (z.B. Estradiol), Antioestrogene und Kortikoide (z.B. Prednicarbat).

35 Die Applikation der Emulsion kann auf verschiedenen Wegen erfolgen, z.B. parenteral aber auch oral oder topisch. Bei

parenteraler Applikation sind alle gängigen Wege möglich, z.B. intravenös, intra- und subkutan, intramuskulär, intraartikulär, intraperitoneal etc.

5 Topische Emulsionen mit Ciclosporin können die Wirkstoffpenetration in die Haut verbessern aufgrund des hohen gelösten Anteils an Arzneistoff (erhöhter Konzentrationsgradient). Orale Applikation der Ciclosporin-Emulsion kann die Bioverfügbarkeit erhöhen da im Gegensatz zu mikronisiertem Ciclosporin ein  
10 erhöhter gelöster Anteil vorliegt.

Die Bioverfügbarkeit von oral appliziertem Amphotericin B ist aufgrund seiner geringen Löslichkeit nahezu Null. Orale Applikation der Amphotericin-Emulsion kann aufgrund des erhöhten  
15 gelösten Anteils ebenfalls die Bioverfügbarkeit erhöhen.

Die erfindungsgemäßen Emulsionen (z.B. mit Buparvaquon und Atovaquon) können nach intravenöser Injektion auch durch Anlagerung einer Targeting-Einheit (z.B. Apolipoprotein E in  
20 Kombination mit Apolipoprotein AI und AIV) für eine gewebespezifische Arzneistoffapplikation eingesetzt werden (Targeting zum Gehirn). Erreger lokalisieren bei bestimmten Erkrankungen des monozytären phagocytierenden Systems (MPS) auch im Gehirn und sind bisher schwer einer Therapie zugänglich (z.B. Leishmaniosen,  
25 Toxoplasmose).

Die oben beschriebenen Systeme sind vom Typ O/W, d. h. Öltropfen sind dispergiert in einer Wasserphase. Es ist jedoch auch möglich, Dispersionen auf der Basis von W/O-Emulsionen zu  
30 produzieren. Ein grundsätzlicher Vorteil ist, daß die äußere Ölphase als eine Diffusionsbarriere fungiert und die Freigabe des Arzneistoffes verzögert. Derartige Dispersionen können nicht intravenös appliziert werden, aber sie können zum Beispiel intramuskulär oder subkutan als Depotformulierung injiziert  
35 werden. Applikation dieser W/O-Systeme am Auge erhöht die Verweilzeit aufgrund der erhöhten Viskosität und gleichzeitig

- 12 -

wird eine verlängerte Arzneistofffreisetzung erreicht. Bei topischer Applikation auf die Haut hat die Ölphase einen okklusiven Effekt, der zu einer erhöhten Arzneistoffpenetration führt. Daher besitzen diese W/O-Typ-Systeme einen Vorteil für  
5 spezielle Anwendungen. Bevorzugte Form der Erfindung ist jedoch die Dispersion auf der Basis des O/W-Typs.

Bei Öl-in-Wasser Emulsionen ist die Dispersion dadurch gekennzeichnet, daß sie 5 bis 99,5 Gew.-% wäßrige Phase, vorzugsweise  
10 10 bis 95 Gew.-% wäßrige Phase, besonders bevorzugt 60 bis 95 Gew.-% wäßrige Phase und speziell 70-95% wäßrige Phase, jeweils bezogen auf die Gesamtmenge der Dispersion, enthält.

Bei Wasser-in-Öl Emulsionen ist die Dispersion dadurch gekennzeichnet, daß sie aus 5 bis 30 Gew.-% wäßriger Phase, vorzugsweise  
15 10 bis 25 Gew.-% wäßriger Phase, besonders bevorzugt 10 bis 20 Gew.-% wäßriger Phase, jeweils bezogen auf die Gesamtmenge der Dispersion, enthält.

20 Die Bestandteile der Ölphase der Emulsionen sind - wie oben ausgeführt - insbesondere ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Sojaöl, Safloröl (Distelöl), langkettigen Triglyceriden (LCT), mittelkettigen Triglyceriden (MCT), wie z. B. Miglyole, Fischölen und Ölen mit einem erhöhten Anteil an ungesättigten Fettsäuren,  
25 acetylierten Partialglyceriden, wie in Stesolid®, einzeln oder in Mischungen. Die mittelkettigen Triglyceride enthalten vorzugsweise wenigstens 90 % Triglyceride der Capryl-Säure (C8) und der Caprin-Säure (C10). Als Ölphase sind im Rahmen der Erfindung Gemische aus Sojaöl und MCT, vorzugsweise im Gewichts-  
30 verhältnis 5:1 bis 1:5, besonders bevorzugt zwischen 2:1 und 1:2 oder 1:1 geeignet.

Die Fettphase der erfundenen Dispersion kann aus Ölen bestehen, d.h. die Lipide sind bei einer Raumtemperatur von 20°C flüssig.  
35 Es besteht weiterhin die Möglichkeit, daß diese Öle mit Lipiden gemischt werden, die bei einer Raumtemperatur von 20°C fest sind.

- 13 -

Die Mischungsanteile von Öl zu festem Lipid können von 99 + 1 bis 1 + 99 (Gewichtsanteile) variieren. Bevorzugt sind Mischungen, die mindestens 10 Teile flüssiges Öl enthalten, speziell mindestens 30 Teile flüssiges Öl und insbesondere mindestens 50  
5 Anteile flüssiges Öl.

In speziellen Fällen kann die Lipidphase der Dispersion zu 100% Lipide enthalten, die bei einer Raumtemperatur von 20°C fest sind. Schmelzen die Lipide nahe der Raumtemperatur, können  
10 Dispersionen erhalten werden, deren Lipidtröpfchen sich in einem Zustand einer "Unterkühlten Schmelze" befinden. Liegen sehr hochschmelzende Lipide vor, können – ungeachtet der durch die Thomson-Gleichung beschriebenen Schmelzpunktionsdepression – die Partikel der Dispersion aushärten. Die Thomson-Gleichung  
15 beschreibt, daß der Schmelzpunkt von Lipiden gegenüber ihrer "bulk"-Ware stark herabgesetzt wird, wenn diese in sehr feinen Partikeln auskristallisieren (z. B. Nanopartikel oder Partikel in einem Größenbereich von wenigen Mikrometern) (Hunter, R.J., Foundations of colloid science, Vol. 1, Oxford University Press,  
20 Oxford, 1986).

Beispiele für bei Raumtemperatur feste Lipide sind, Karnaubawachs, Hydroxyoctacosanylhydroxystearat, Chinesisches Wachs, Cetylpalmitat, Bienenwachs und ähnliche Wachse. Weitere Beispiele  
25 für feste Lipide beinhalten C<sub>20-40</sub> Di- und Triglyceride, mit gesättigten und ungesättigten Fettsäuren, C<sub>20-40</sub> Fettalkohole, C<sub>20-40</sub> Fettamine und ihre Verbindungen, sowie Sterole.

Als Lipide zur Herstellung von Mischungen aus flüssigen und  
30 festen Lipiden sind geeignet: Natürliche oder synthetische Triglyceride bzw. Mischungen derselben, Monoglyceride und Diglyceride, alleine oder Mischungen derselben oder mit z. B. Triglyceriden, selbst-emulgierende modifizierte Lipide, natürliche und synthetische Wachse, Fettalkohole, einschließlich ihrer  
35 Ester und Ether und Mischungen derselben. Besonders geeignet sind synthetische Monoglyceride, Diglyceride und Triglyceride als

- 14 -

individuelle Substanzen oder als Mischung (z. B. Hartfett),  
Imwitor 900, Triglyceride (z. B. Glyceroltrilaurat, Glyceroltri-  
myristat, Glyceroltripalmitat, Glyceroltristearat und Glycerol-  
tribehenat) und Wachse wie z. B. Cetylpalmitat, Karnaubawachs und  
5 weißes Wachs (DAB). Außerdem Kohlenwasserstoffe, wie z. B.  
Hartparaffin.

Die Tropfengröße der Öltropfen (O/W-Typ) oder Wassertropfen (W/O-  
Typ) in der Dispersion ist größer als 100 nm (bestimmt mit  
10 Photonenkorrelationsspektroskopie – PCS). Das empfohlene obere  
Größenlimit für die Tropfen ist 10 µm, anderenfalls kommt es zum  
Aufrahmen aufgrund der Flotation der Tropfen, was zu physika-  
lischer Instabilität führt (Tropfenkoaleszenz). Um Flotation zu  
minimieren, sollte die Größe kleiner als 5 µm sein, vorzugsweise  
15 unterhalb von 1 µm (PCS-Durchmesser), was zu den sogenannten  
physikalisch "autostabilen" Dispersionen führt. Die optimale  
Stabilität wurde gefunden im Größenbereich ähnlich zu parentera-  
len Fetteulsionen mit PCS-Durchmessern von 200 nm bis 500 nm.

20 Der Gehalt an Stabilisatoren in parenteralen Zubereitungen sollte  
so niedrig wie möglich gehalten werden, um Toxizität und  
Störungen des Metabolismus zu minimieren. Von Lecithin-haltigen  
Emulsionen zur parenteralen Ernährung ist es bekannt, daß eine  
zu hohe Zuführung von Lecithin metabolische Störungen bewirken  
25 kann, typische Tagesvolumina appliziert sind hier z. B. 500 ml  
Emulsion und mehr. Dies führte zu der Entwicklung der Lecithin-  
reduzierten Emulsionen, d. h. man reduzierte den Lecithingehalt  
von 1,2% weiter auf nur 0,6% Lecithin. Einige Systeme zur  
Applikation von schwerlöslichen Arzneistoffen verwenden einen  
30 relativ hohen Emulgatorgehalt (z. B. Solubilisierung mit  
Tensiden, SEDDS – self-emulsifying drug delivery systems  
basierend auf der Solubilisation von Öl mit hohen Tensidkonzent-  
rationen). Eine spezielle Eigenschaft der vorliegenden Erfindung  
ist, daß sie die Tensidbelastung minimiert. Eine typische  
35 Zusammensetzung des O/W-Types der erfindungsgemäßen Dispersion  
ist: 20 g Öl, 1,2 g Lecithin, 0,1 g Arzneistoff und 78,3 g

- 15 -

Wasser. Dies bedeutet, daß die 21,2 g produzierter Öltropfen aus 20 g Ölphase (= 94,3%) und 1,2 g Stabilisator (= 5,7%) bestehen.

Weitere Beispiele für Emulgatoren sind neben Lecithinen die  
5 Polyethoxysorbitanester (Tween<sup>®</sup>-Typen), wie beispielsweise  
Laurate (Tween 20/21), Palmitate (Tween 40), Stearate (Tween  
60/61), Tristearate (Tween 65), Oleate (Tween 80/81), oder  
Trioleate (Tween 85), Natriumglycocholat und Natriumlaurylsulfat  
(SDS) sowie die Sorbitanfettsäureester (Span<sup>®</sup>-Typen). Besonders  
10 bevorzugt ist Tween 80.

Bevorzugt werden weiterhin Tenside, Emulgatoren und Stabilisato-  
ren eingesetzt, die für die Anwendung am und im Menschen  
zugelassen sind (z.B. Hilfsstoffe mit dem GRAS-Status).

15

Speziell für die Dispersionen vom Typ W/O werden die typischen  
Wasser-in-Öl-Tenside zur Stabilisierung benutzt, manchmal in  
Mischungen, auch in Mischungen mit O/W-Emulgatoren. Beispiele  
hierfür sind die Fettalkohole, Ethylenglykolmonostearat,  
20 Glycerolmonostearat, Sorbitanfettsäureester (Span<sup>®</sup>-Serie, z. B.  
Span 20-, Span 40-, Span 60- und Span 80-Serie, speziell Span  
85), Ether von Fettalkoholen mit Polyethylenglykol (PEG) (z. B.  
Brij<sup>®</sup>-Serie), Ester von Fettsäuren mit PEG (z. B. Myrj<sup>®</sup>-Serie).

25. Im allgemeinen werden wieder Tenside und Stabilisatoren mit einem  
anerkannten Status bevorzugt, z. B. GRAS-Substanzen (Generally  
Regarded As Safe – Food Additives – GRAS substances, Food Drug  
Cosmetic Law Reports, Chicago (1994), Food Additive Database der  
FDA, Internet: [www.fda.gov](http://www.fda.gov), 1999).

30

Im Fall daß die erfindungsgemäßen Dispersionen – zusätzlich zu  
den Öltropfen – noch Partikel von ungelöstem Wirkstoff enthalten,  
sollte die Partikelgröße so klein wie möglich sein, zum Beispiel  
zwecks Erhalt der physikalischen Stabilität und zur Vermeidung  
35 von Sedimentation. Zusätzlich, im Fall der intravenösen  
Applikation, sollten die Partikel klein genug sein, um Kapillar-

blockade zu vermeiden. Die kleinsten Blutkapillaren sind ungefähr 5-6  $\mu\text{m}$  im Durchmesser. Daher sollte der Partikeldurchmesser 90% unterhalb von 5  $\mu\text{m}$  sein, vorzugsweise auch der Durchmesser 95% und insbesondere der Durchmesser 100% sollte unterhalb 5  $\mu\text{m}$  sein  
5 (gemessen mit Laserdiffraktometrie nach Abtrennung der Partikel von der Dispersion durch Zentrifugation, Volumenverteilungsdaten). Es ist noch günstiger, wenn diese Durchmesser alle unterhalb von 3  $\mu\text{m}$  sind, da dann eine Sicherheitsdistanz zur Größe der kleinsten Kapillaren vorhanden ist.

10

Am vorteilhaftesten ist eine Partikelgröße des ungelösten Arzneistoffes unterhalb von 1000 nm (mittlere Partikelgröße gemessen mit Photonenkorrelationsspektroskopie). Diese Größe ist weit weg von den 5-6  $\mu\text{m}$  der kleinsten Kapillardurchmesser und  
15 schließt gleichzeitig jegliche Sedimentationseffekte aus (diese Partikelgröße sedimentiert nicht relativ unabhängig von der Dichte des Arzneistoffes). Im Fall, daß eine schnellere Auflösung der Arzneistoffkristalle nach Applikation der Dispersion notwendig ist, sollte der mittlere PCS-Durchmesser im Bereich  
20 100 nm bis ungefähr 400 nm, bevorzugt unter 100 nm sein.

Generell ist es günstig, den Wirkstoff zur Herstellung der Dispersion in der Form sehr feiner Kristalle zu verwenden, d.h., in mikronisierter Form mit einer mittleren Teilchengröße im  
25 Bereich von ca. 0,1  $\mu\text{m}$  - 25  $\mu\text{m}$  (Kolloidmühle, Gasstrahlmühle). Bevorzugt sind mittlere Teilchengrößen von 0,1  $\mu\text{m}$  - 5  $\mu\text{m}$ , besonders bevorzugt von kleiner als 1  $\mu\text{m}$ .

Der pH-Wert der erfindungsgemäßen Dispersionen liegt typischerweise  
30 weise zwischen 4 und 8, vorzugsweise zwischen 5 und 7,5, besonders bevorzugt zwischen 6 und 7,5 und wird in der Praxis bestimmt durch die Applikationsform.

Die Dispersion gemäß der Erfindung kann ferner eine wirksame  
35 Menge eines Antioxidanz, wie beispielsweise Vitamin E, insbesondere das Isomer alpha-Tocopherol enthalten. Alternativ

- 17 -

können auch beta- oder gamma-Tocopherol, oder Ascorbylpalmitat verwendet werden. Der Zusatz kann zwischen 10 mg und 2000 mg, vorzugsweise zwischen 25 mg und 1000 mg, bezogen auf 100 g Triglyceride betragen.

5

Eine typische Dispersion gemäß der Erfindung kann somit, bezogen auf die anwendungsfertige Gesamtzusammensetzung z.B. umfassen: 0,05 bis 1,0 Gew.-%, vorzugsweise 0,05 bis 0,5 Gew.-% des Wirkstoffes, 0,05 bis 2 Gew.-% eines Emulgators oder Emulgatorgemisches, beispielsweise Tween 80 und/oder Ei-Lecithin, dispergiert in einer O/W-Emulsion, die, bezogen auf die Emulsion, 5 bis 30 Gew.-%, vorzugsweise 10 bis 20 Gew.-% Triglyceride enthält. Bei den Triglyceriden handelt es sich vorzugsweise um Sojabohnenöl, mittelkettige Triglyceride (wenigstens 90 % C8/C10) sowie Gemische aus Sojabohnenöl und mittelkettigen Triglyceriden (wenigstens 90 % C8/C10) im Gewichtsverhältnis 1:2 bis 2:1, vorzugsweise 1:1. Daneben können noch, bezogen auf die Gesamtzusammensetzung, 0,5 bis 5 Gew.-%, vorzugsweise 1 bis 3 Gew.-% übliche Isotonisierungsmittel, wie Glycerol, und 0,005 bis 0,05 Gew.-% Antioxidantien, wie beispielsweise alpha-Tocopherol enthalten sein. Ein besonders bevorzugter Wirkstoff ist insbesondere Amphotericin B. Zusätzlich können auch Konservierungsmittel zugesetzt werden. Die trifft insbesondere bei Abpackung der Dispersion in Gefäße zur Mehrfachentnahme zu.

25

Die Dispersion enthält den Wirkstoff gelöst in einer Menge, die größer ist als die Menge, die sich additiv aus seiner maximalen Löslichkeit jeweils in der Wasser- und der Ölphase der Emulsion ergibt, wobei die "additive Menge" unter Normalbedingungen (20°C, Normaldruck) durch Auflösen der maximalen Wirkstoffmenge in den separaten öligen und wäßrigen Phasen (bei ansonsten identischen Lösebedingungen) entsprechend den Anteilen in der Dispersion ermittelt (Sättigungskonzentrationen) wird.

35

In der Dispersion sind typische Wirkstoffkonzentrationen 0,01 Gew.-% bis 30 Gew.-%, vorzugsweise 0,1 Gew.-% bis 10 Gew.-%,

- 18 -

besonders bevorzugt 1 Gew.-% bis 5 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtmenge der Dispersion.

Arzneistoffe von besonderem Interesse – neben Amphotericin B – sind Vancomycin und Vecuronium. Des weiteren können schwerlösliche Arzneistoffe aus den Gruppen der Prostaglandine, z. B. Prostaglandin E<sub>2</sub>, Prostaglandin F<sub>2α</sub> und Prostaglandin E<sub>1</sub>, Proteinase-Hemmstoffe, wie z. B. Indinavir, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, Zytostatika, z. B. Paclitaxel, Doxorubicin, Daunorubicin, Epirubicin, Idarubicin, Zorubicin, Mitoxantron, Amsacrin, Vinblastin, Vincristin, Vindesin, Dactinomycin, Bleomycin, Metalloocene, z. B. Titanmetalloccendichlorid, und Lipid-Arzneistoff-Konjugate, wie z. B. Diminazenstearat und Diminazenoleat, und generell schwerlösliche Antiinfektiva wie Griseofulvin, Ketoconazol, Fluconazol, Itraconazol, Clindamycin, insbesondere antiparasitische Arzneistoffe, z. B. Chloroquin, Mefloquin, Primaquin, Pentamidin, Metronidazol, Nimorazol, Tinidazol, Atovaquon, Buparvaquon, Nifurtimox und antiinflammatorische Arzneistoffe, wie z. B. Ciclosporin, Methotrexat, Azathioprin, verwendet werden.

Dispersionen, die antiinflammatorische Arzneistoffe enthalten, können topisch, oral und parenteral angewendet werden. Im Falle einer topischen Anwendung auf der Haut, kann der Arzneistoff in das tiefere Gewebe penetrieren, wo entzündliche Prozesse stattfinden. Mit einer topischen Anwendung auf Schleimhäuten, wie z. B. am Auge, können Erkrankungen wie das "Trockene Auge"-Syndrom behandelt werden, dem ein entzündlicher Prozeß zugrunde liegt. Eine topische Anwendung auf den Schleimhäuten der Vagina ist ebenso vorteilhaft, z. B. ganz besonders für Antiinfektiva. Die Dispersion spreitet gut auf der Schleimhautoberfläche und gewährleistet so eine gleichmäßige Verteilung des Arzneistoffs. Insbesondere wenn diese Dispersion Öltröpfchen und zusätzlich sehr feine Arzneistoffkristalle enthält, da diese feinen Kristalle auf der vaginalen Schleimhaut haften und sich dort langsam auflösen und damit für eine verlängerte Arzneistoff-

wirkung sorgen (Depotwirkung). Für eine Anwendung am Auge ist es vorteilhaft, wenn man Dispersionen verwendet, die positiv geladen sind. Die Wechselwirkungen der positiv geladenen Partikel mit den negativ geladenen Zellmembranen verlängern die Verweilzeit des  
5 Arzneistoffs am Wirkort.

Die orale Anwendung der erfundenen Dispersion ist geeignet, die Bioverfügbarkeit von schwerlöslichen Arzneistoffen, die oral nicht ausreichend verfügbar sind, zu erhöhen. Beispiele hierfür  
10 sind Paclitaxel und Amphotericin B. Anstelle von wäßrigen Dispersionen können auch, durch Sprühtrocknung oder Gefriertrocknung überführte, trockene Formen verwendet werden.

Die parenterale, insbesondere die intravenöse Anwendung von  
15 arzneistoffhaltigen Dispersionen kann Nebenwirkungen reduzieren, z. B. bei Doxorubicin, Daunorubicin und Amphotericin B. Intravenös angewendete Dispersionen können durch Modifizierung der Oberfläche mit Apolipoproteinen gezielt zu gewünschten Zielorganen, wie Gehirn oder Knochenmark gelenkt werden. Dies ist  
20 bei Arzneistoffen, die keinen oder nur geringen Zugang zum Gehirn haben, von besonderem Interesse. Typische Beispiele hierfür sind zytotoxische Substanzen wie Doxorubicin. Eine gezielte Aufnahme zytotoxischer Dispersionen in das Gehirn ermöglicht die Behandlung von Hirntumoren, die bisher nur operativ oder lokal, z. B.  
25 mit implantierten therapeutischen Systemen und mit arzneistoffhaltigen Implantaten behandelt werden können. Dispersionen, die Antiinfektiva mit geringer Blut-Hirn-Schranken-Permeabilität enthalten, können nun genutzt werden, um diese Antiinfektiva zur  
30 Behandlung von persistierenden Parasiten durch die Blut-Hirn-Schranke zu transportieren.

Die Organverteilung von intravenös applizierten Arzneistoffträgern wird von deren physiko - chemischen Eigenschaften, wie  
z. B. Partikelgröße, Partikelladung und Oberflächenhydrophobie  
35 bestimmt. Negativ geladene Partikel werden zum Beispiel wesentlich schneller von den Makrophagen der Leber aufgenommen als

- 20 -

ungeladene Partikel (Wilkins, D, J. and Myers, P. A., Studies on the relationship between the electrophoretic properties of colloids and their blood clearance and organ distribution in the rat. Brit. J. Exp. Path. 47, 568-576, 1966). Um die In-vivo-  
5 Organverteilung zu modifizieren, kann die Ladung der erfindungs-  
gemäßen Dispersion geändert werden, speziell positiv geladene  
Dispersionen sind vorteilhaft. Die positiv geladene Dispersion  
kann im Bereich der Einstichstelle an den negativ geladenen  
Zelloberflächen haften bleiben. Nach intravenöser Applikation der  
10 negativ geladenen Dispersion interagieren die Partikel mit  
negativ geladenen Proteinen, speziell mit Albumin, das mengen-  
mäßig bedeutendste Protein im Blut. Aufgrund seiner Funktion als  
Dysopsonin kann es durch Adsorption an der Tropfenoberfläche und  
Bildung einer Albumin-Adsorptionsschicht die Verweilzeit der  
15 erfundenen Dispersion im Blut verlängern (z. B. verminderte  
Aufnahme durch Makrophagen der Leber).

Positiv geladene Dispersionen gemäß der Erfindung, können unter  
Verwendung positiv geladener Emulgatoren, Mischungen von positiv  
20 geladenen und ungeladenen Stabilisatoren (z. B. Poloxamere)  
und/oder negativ geladenen Emulgatoren (z. B. Lecithin) herge-  
stellt werden. Positiv geladene Dispersionen, gemäß der Erfin-  
dung, haben ein positives Zetapotential. Das Zetapotential der  
Dispensionspartikel wird mit elektrophoretischer Messung in  
25 destilliertem Wasser (durch Zugabe von Natriumchlorid auf eine  
Leitfähigkeit von 50  $\mu\text{S}/\text{cm}$  eingestellt) oder im Originaldisper-  
sionsmedium (äußere Phase der Dispersion) gemessen. Beispiele für  
positiv geladene Emulgatoren und Stabilisatoren sind Stearylamin,  
Cetypyridiniumchlorid (CPC), für positiv geladene Lipide N-[1-  
30 (2,3-dioleyloxy)propyl]-N,N,N-trimethylammoniumchlorid (DOTMA),  
Didodecyldimethylammoniumbromid (DDAB), 2,3-Dioleyloxy-N-  
[2(spermidincarboxamid)ethyl]-N,N-dimethyl-1-propylammonium-  
trifluoroacetat (DOSPA),  $3\beta$ -[N-(N',N'-Dimethylaminoethan)carb-  
amoyl]-cholesterol (DC-Chol).

Die Herstellung positiv geladener Dispersionen kann unter Verwendung positiv geladener Emulgatoren oder Emulgatormischungen im Produktionsprozeß durchgeführt werden (De novo-Herstellung). Der positiv geladene Emulgator kann alternativ auch zu einer  
5 negativ geladenen Dispersion zugefügt werden. Der Emulgator muß in ausreichender Menge zugefügt werden, damit eine Ladungsumkehr von negativ nach positiv eintritt.

Nähere Beschreibung des Produktionsprozesses: Die Mischung aus  
10 Lipid, Arzneistoff, Wasser und Emulgator oder andere Stabilisatoren muß einem hochenergetischem Dispergierprozeß unterzogen werden. Sollen Mischungen von Ölen und festen Fetten im Homogenisationsansatz verwendet werden, ist es vorteilhaft, das feste Fett bei erhöhter Temperatur im Öl zu lösen. Die bevorzugte  
15 Methode die erfindungsgemäße Dispersion herzustellen, ist die Hochdruckhomogenisation, z. B. mit Kolben-Spalt-Homogenisatoren oder Jet Stream-Homogenisatoren. Befindet sich Wasser in der äußeren Phase der Dispersion, wird die Homogenisation zwischen 0°C und 100°C durchgeführt. Die beste Dispergierung und  
20 schnellste Auflösung des schwerlöslichen Arzneistoffs wird erreicht, wenn die Homogenisation deutlich über Raumtemperatur durchgeführt wird, z. B. zwischen 35°C und 100°C. Die optimale Homogenisationstemperatur bei gleichzeitiger Berücksichtigung der chemischen Stabilität des Arzneistoffs wurde zwischen 45°C und  
25 65°C ermittelt. Liegt ein extrem temperaturempfindlicher Arzneistoff vor, sollte die Homogenisation in der Nähe des Gefrierpunktes von Wasser durchgeführt werden (z. B. ungefähr 4°C).

30 Werden für die äußere Phase der Dispersion andere Flüssigkeiten als Wasser verwendet, die einen höheren Siedepunkt als Wasser besitzen, kann auch bei höheren Temperaturen oder unter 0°C (z. B. PEG 600) homogenisiert werden.

35 Im Fall von Mischungen aus Lipiden, Mischen von Öl und festem Lipid als "bulk"-Waren kann zu einer festen "bulk"-Mischung

- 22 -

führen - obwohl die daraus in der Dispersion produzierten Partikel flüssig sind (Thomson-Effekt). In diesem Falle sollte die Homogenisation bei einer Temperatur durchgeführt werden, die über dem Schmelzpunkt der "bulk"-Mischung liegt. Dasselbe gilt bei  
5 alleiniger Verwendung von festen Lipiden zur Herstellung der Dispersion gemäß der Erfindung. Der angelegte Homogenisationsdruck kann zwischen 10 und 11.000 bar liegen. Werden die Dispersionen mit 11.000 bar produziert, ist die resultierende Dispersion steril, da unter diesem hohen Druck Bakterien und  
10 Viren zerrissen werden. Ist eine Sterilisation durch Homogenisation nicht erwünscht, liegt der bevorzugte Produktionsdruck zwischen 200 bar und annähernd 4000 bar. Die in der Industrie in Produktionslinien verwendeten Hochdruckhomogenisatoren arbeiten gewöhnlich in einem Bereich von 200 bar bis 700 bar, daher wäre  
15 es nicht notwendig neue Maschinen anzuschaffen, wenn bei diesen Drücken gearbeitet wird. Die Produktion bei niedrigeren Drücken erfordert jedoch eine höhere Anzahl an Durchläufen (Zyklen). Muß eine höhere Anzahl an Durchläufen vermieden werden (z. B. begründet durch Aspekte der chemischen Stabilität des Arzneistoffes),  
20 sollte ein höherer Druck angewendet werden, der von 700 bar bis 4000 bar reicht. Für den Bereich 700-1500 bar können Homogenisatoren von APV Gaulin (Lübeck, Deutschland) verwendet werden, für den Bereich 700-2000 bar sind Maschinen der Firma Niro Soavi (Lübeck, Germany) geeignet, des weiteren ermöglichen  
25 spezielle Homogenisatoren der Firma Stansted (Stansted, UK) bei Drücken bis zu 4000 bar zu arbeiten.

Um die Dispersion herzustellen kann jede Homogenisatorausstattung verwendet werden, die eine genügend hohe Leistungsdichte  
30 erreicht, d. h. typischerweise über  $10^4$  W/m<sup>3</sup>. Bei einigen Homogenisatoren kann die Leistungsdichte (dissipierte Energie pro Volumeneinheit der Dispergierzone) nicht errechnet werden, da die genaue Größe der Dispergierzone nicht bekannt ist (z. B. Microfluidizer). In diesem Fall muß die Eignung der Maschine für  
35 die Herstellung der erfundenen Dispersion auf empirischem Wege ermittelt werden. Beispiele für Homogenisatoren vom Kolben-Spalt-

Typ sind die Maschinen von den Firmen APV Gaulin, Niro Soavi, Stansted und French Press, ein Beispiel für Jet Stream-Homogenisatoren ist der Microfluidizer (Microfluidics, Inc., USA).

- 5 Die Erfindung wird durch die nachfolgenden Beispiele näher erläutert, ohne sie jedoch zu beschränken.

### Beispiele

10

#### Beispiel 1

8 mg Amphotericin B wurden mit 40 g Lipofundin N 20 % angerieben (0,2 mg Amphotericin B/ml Emulsion) und die erhaltene Dispersion  
15 mit einem Ultra-Turrax-Rührer 5 Minuten bei 8000 Umdrehungen pro Minute gerührt. Anschließend wurde die Dispersion mit einem Micron LAB 40 bei 1.500 bar mit 20 Zyklen hochdruckhomogenisiert. Die Partikelgröße wurde mit einem Laserdiffraktometer bestimmt (Coulter LS 230, Coulter Electronics, USA). Der Durchmesser 50  
20 % (D50%) der Volumenverteilung betrug 0,164 µm, D90% 0,340 µm, D95% 0,387 µm, D99% 0,466 µm und D100% 0,700 µm.

#### Beispiel 2

25 Es wurde ein Emulsionssystem mit Amphotericin B wie in Beispiel 1 hergestellt, die eingearbeitete Menge an Amphotericin B betrug jedoch 40 mg (d. h. 1 mg/ml Emulsion). Es wurden folgende Durchmesser gemessen: D50% 0,160 µm, D90% 0,362 µm, D95% 0,406 µm, D99% 0,485 µm und D100% 0,746 µm.

30

#### Beispiel 3

Es wurde eine Emulsion analog Beispiel 1 hergestellt, die eingearbeitete Amphotericin B-Menge betrug jedoch 80 mg (d. h.  
35 2 mg/ml Emulsion). Es wurden folgende Durchmesser gemessen: D50%

0,194 µm, D90% 0,381 µm, D95% 0,423 µm, D99% 0,494 µm und D100% 0,721 µm.

#### Beispiel 4

5

40 mg Amphotericin B-Pulver wurden mit 40 g Öl (Mischung 50 : 50 aus LCT und MCT) angerieben und die erhaltene Suspension wie in Beispiel 1 mit einem Ultra-Turrax für 5 Minuten gerührt. Anschließend wurde die Suspension mit einem Hochdruckhomogenisator Micron LAB 40 hochdruckhomogenisiert mit 2 Zyklen bei 150 bar, 2 Zyklen bei 500 bar und anschließend 20 Zyklen bei 1.500 bar. 8 g der erhaltenen öligen Suspension wurden dann in 32 g Wasser dispergiert, das 1,2 % Lecithin enthielt. Dispergierung erfolgte mit einem Ultra-Turrax für 5 Minuten bei 8000 Umdrehungen/Minute. Die erhaltene Dispersion wurde dann mit dem Micron LAB 40 hochdruckhomogenisiert bei 500 bar mit 10 Zyklen. Es wurden folgende Durchmesser gemessen: D50% 0,869 µm, D90% 2,151 µm, D95% 2,697 µm, D99% 3,361 µm.

#### 20 Beispiel 5

Es wurde eine Emulsion analog Beispiel 4 hergestellt, allerdings erfolgte die Herstellung der Emulsion mit Hochdruckhomogenisation nicht bei Raumtemperatur, sondern in einem temperaturkontrollierten LAB 40 bei 50°C. Es wurden folgende Durchmesser gemessen: D50% 0,647 µm, D90% 1,537 µm, D95% 1,768 µm, D99% 2,152 µm und D100% 3,310 µm.

#### Beispiel 6

30

Es wurde eine Amphotericin B-Emulsion durch Hochdruckhomogenisation analog Beispiel 1 hergestellt (0,2 mg Amphotericin B/ml Emulsion), die Hochdruckhomogenisation der Emulsion erfolgte bei Raumtemperatur. Der Arzneistoff wurde in 1,2%iger wäßriger Tween 80-Lösung angerieben, die Suspension vorhomogenisiert und 80 mg dieser Suspension mit 40g Lipofundin N 20% gemischt. Es wurden

- 25 -

folgende Durchmesser gemessen: D50% 0,142 µm, D90% 0,282 µm, D95% 0,331 µm, D99% 0,459 µm und D100% 0,843 µm.

#### Beispiel 7

5

Es wurde eine Emulsion analog Beispiel 6 hergestellt, die Amphotericin B-Konzentration betrug jedoch 1 mg/ml Emulsion. Es wurden folgende Durchmesser gemessen: D50% 0,245 µm, D90% 0,390 µm, D95% 0,426 µm, D99% 0,489 µm, D100% 0,700 µm.

10

#### Beispiel 8

Es wurde eine Emulsion analog Beispiel 6 hergestellt, die Amphotericin B-Konzentration betrug jedoch 2 mg/ml Emulsion. Es wurden folgende Durchmesser gemessen: D50% 0,237 µm, D90% 0,389 µm, D95% 0,426 µm, D99% 0,491 µm, D100% 0,701 µm.

#### Beispiel 9

Es wurde eine Emulsion analog Beispiel 6 hergestellt, die Hochdruckhomogenisation der Emulsion erfolgte bei 60°C. Es wurden folgende Durchmesser gemessen: D50% 0,197 µm, D90% 0,388 µm, D95% 0,436 µm, D99% 0,532 µm und D100% 0,953 µm.

#### 25 Beispiel 10

Es wurde eine Emulsion analog Beispiel 7 hergestellt, der Homogenisationsdruck betrug jedoch 500 bar anstatt 1500 bar. Es wurden folgende Durchmesser gemessen: D50% 0,263 µm, D90% 0,401 µm, D95% 0,435 µm, D99% 0,493 µm und D100% 0,657 µm.

30

#### Beispiel 11

Die Partikelgrößenverteilung des Amphotericin B-Pulvers wurde mit Laserdiffraktometrie und Lichtmikroskopie analysiert. Abbildung 1 (oben) zeigt die Teilchengrößenverteilungskurve des Pulvers

35

nach Dispergierung in Wasser ermittelt mit Laserdiffraktometrie sowie die Partikelgrößenverteilung nach Einarbeitung in das erfindungsgemäße Emulsionssystem aus Beispiel 2 (Abbildung 1, unten). Im Emulsionssystem sind keine Amphotericin B-Kristalle mehr detektierbar, Amphotericin B wurde in das Emulsionssystem inkorporiert.

#### Beispiel 12

10 Die Amphotericin B-Emulsion wurde im Vergleich zu in Wasser dispergierten Amphotericin B-Kristallen mit Lichtmikroskopie untersucht. Abbildung 2 zeigt die lichtmikroskopische Aufnahme des Amphotericin B-Pulvers im polarisierten Licht, aufgrund der Anisotropie der Kristalle erscheinen sie hell. Abbildung 3 zeigt  
15 die lichtmikroskopische Aufnahme im polarisierten Licht nach Einarbeitung von Amphotericin B in das Emulsionssystem (Beispiel 1), anisotrope Strukturen sind nicht mehr detektierbar, das gesamte Bild ist nahezu schwarz. Für die Lichtmikroskopie wurde das Emulsionssystem unverdünnt auf den Objektträger aufgetragen.

20

#### Beispiel 13

Buparvaquon wurde analog zu Amphotericin B wie in Beispiel 6 in ein Emulsionssystem eingearbeitet. Es wurden folgende Durchmesser  
25 gemessen: D50% 0,399  $\mu\text{m}$ , D90% 0,527  $\mu\text{m}$ , D95% 0,564  $\mu\text{m}$ , D99% 0,635  $\mu\text{m}$  und D100% 0,843  $\mu\text{m}$ .

#### Beispiel 14

30 Atovaquon wurde analog zu Beispiel 1 anstelle von Amphotericin B in ein Emulsionssystem eingearbeitet. Es wurden folgende Durchmesser gemessen: D50% 0,297  $\mu\text{m}$ , D90% 0,437  $\mu\text{m}$ , D95% 0,475  $\mu\text{m}$ , D99% 0,540  $\mu\text{m}$  und D100% 0,744  $\mu\text{m}$ .

**Beispiel 15**

Es wurde eine Emulsion analog Beispiel 1 hergestellt, die Menge an eingearbeitetem Amphotericin betrug jedoch 5 mg/ml Emulsion.  
5 Die Löslichkeit in der Dispersion für Amphotericin war überschritten, neben Öltropfen lagen Arzneistoffkristalle vor (heterogene Dispersion).

**Beispiel 16**

10

Es wurde eine Amphotericin B-Emulsion durch Zumischung von 40 mg Amphotericin B zu 40 ml Lipofundin N 20 % hergestellt (d. h. Amphotericin B 1 mg/ml Emulsion). Die Mischung wurde mit 10 Zyklen bei 1500 bar und 45°C homogenisiert. Diese Emulsion wurde  
15 durch Autoklavieren bei 121°C für 15 Minuten (gemäß Deutschen Arzneibuches) sterilisiert. Der PCS-Durchmesser vor Autoklavierung betrug 203 nm, der Polydispersitätsindex 0,102, nach Autoklavierung lag der Durchmesser bei 208 nm, der Polydispersitätsindex bei 0,137.

20

**Beispiel 17**

100 mg Amphotericin B-Pulver wurden in 900 mg sterilen Wasser dispergiert, vorhomogenisiert und unter Verwendung von Pistill  
25 und Mörser in 20 g MCT-Öl mit 1,2% Lecithin eingearbeitet. Das Öl wurde in 80 g Wasser dispergiert und diese Mischung in einem Microfluidizer Typ Microfluidix M110y homogenisiert (d. h. Amphotericin B 1 mg/ml Emulsion). Die Homogenisation wurde bei  
30 1000 bar für 10 Minuten durchgeführt. Der PCS-Durchmesser vor Autoklavierung betrug 192 nm, der Polydispersitätsindex 0,113, nach Autoklavierung lag der Durchmesser bei 196 nm, der Polydispersitätsindex bei 0,109.

**Beispiel 18**

Die unverdünnte Amphotericin B-Emulsion aus Beispiel 17 wurde auf größere Partikel und Amphotericin B-Kristalle mittels Licht-  
5 mikroskop untersucht. Abbildung 4 zeigt nur wenige größere Tröpfchen, Amphotericin B-Kristalle konnten nicht detektiert werden.

**Beispiel 19**

10

Es wurden Emulsionen, wie in Beispiel 16 beschrieben, hergestellt, wobei jedoch 15 Homogenisationszyklen durchgeführt wurden. Es wurden zwei Dispersionen hergestellt, die 1 mg/ml und 5 mg/ml Amphotericin B enthielten. Die Emulsionen wurden mit  
15 Lichtmikroskopie untersucht. Die lichtmikroskopische Aufnahme der Dispersion mit 1 mg/ml zeigt ein Emulsionssystem ohne detektierbare Amphotericin B-Partikel (Abb. 5), in der Dispersion mit 5 mg/ml Amphotericin B sind neben den Emulsionströpfchen kleine Amphotericin B-Kristalle detektierbar (Abb. 6)

20

**Beispiel 20**

Es wurde eine Amphotericin B-Emulsion, wie in Beispiel 16, hergestellt. Die Emulsion wurde 20 Zyklen bei einer Produktionstemperatur von 65°C homogenisiert. Der mittlere PCS-Durchmesser betrug 255 nm, der Polydispersitätsindex 0,098. Die Partikelgröße wurde mittels Laserdiffraktometrie mit einem Coulter LS 230 (Coulter Electronics, USA) durchgeführt. Der Durchmesser 50% war 0,247 µm, der Durchmesser 90% 0,410 µm, der Durchmesser 99% 0,566  
30 µm und der Durchmesser 100% 0,938 µm. Die Amphotericin B-Konzentration lag bei 1 mg/ml, Sterilisation wurde mittels Autoklavieren bei 121°C für 15 Minuten durchgeführt. Die Arzneistoffkonzentration wurde mit HPLC analysiert, wobei in zwei Proben 93,8% und 91,0% wiedergefunden wurden.

**Beispiel 21**

100 mg Cyclosporin wurden mit 40 g Lipofundin N 20% angerieben. Die Homogenisation wurde mit 20 Zyklen bei 1500 bar und 25°C  
5 durchgeführt. Der mittlere PCS-Durchmesser betrug 234 nm, der Polydispersitätsindex 0,099. Der Laserdiffraktometerdurchmesser D50% lag bei 0,218 µm, der D90% bei 0,381 µm und der D100% bei 0,721 µm. Mit Lichtmikroskopie konnten keine Cyclosporin-Partikel  
10 detektiert werden (polarisiertes Licht, Dunkelfeld). Das Zetapotential der Emulsion wurde in destilliertem Wasser mit einer eingestellten Leitfähigkeit von 50 µS/cm (durch Zugabe von Natriumchlorid) gemessen. Die Feldstärke lag bei 20 V/cm, die Umrechnung der elektrophoretischen Mobilität in das Zetapotential erfolgte mit der Helmholtz-Smoluchowski Gleichung. Das Zetapotential  
15 betrug -51 mV.

**Beispiel 22**

Es wurde eine Cyclosporin-Emulsion wie in Beispiel 21 beschrieben  
20 hergestellt. Während der Produktion wurden jedoch 0,5% Cetylpyridiniumchlorid (CPC) zugefügt. Die Emulsion war positiv geladen, das Zetapotential betrug +32 mV.

**Beispiel 23**

25 Es wurde eine Cyclosporin-Emulsion, wie in Beispiel 21 beschrieben, hergestellt. Während der Produktion wurden jedoch 1,0% Stearylamin zugefügt. Der PCS-Durchmesser betrug 247 nm, der Polydispersitätsindex 0.088. Der Laserdiffraktometerdurchmesser  
30 50% lag bei 0,229 µm, der Durchmesser 90% bei 0,389 µm und der Durchmesser 100% bei 0,721 µm. das Zetapotential betrug +24 mV.

**Beispiel 24**

35 Eine Cyclosporin-Emulsion wurde de novo hergestellt. Die Zusammensetzung bestand aus 0,1% Cyclosporin, 0,5% Poloxamer 188, 0,5%

- 30 -

Eilecithin Lipoid E80, 0,15% Stearylamin, 10% Miglyol 812 und 2,25% Glycerol als Isotonisierungszusatz und Wasser ad 100%. Das Lecithin wurde in der Öl-Phase dispergiert, eine Prä-Emulsion wurde unter Zusatz der anderen Bestandteile durch Hochgeschwindigkeitsrühren hergestellt, das Cyclosporin-Pulver wurde im letzten Schritt zugefügt. Diese Mischung wurde bei 45°C mit 20 Zyklen und 1500 bar homogenisiert. Der PCS-Durchmesser betrug 226 nm, der Polydispersitätsindex 0,111. Der Laserdiffraktometerdurchmesser 50% lag bei 0,200 µm, der Durchmesser 90% bei 0,406 µm und der Durchmesser 100% bei 1,154 µm. Die Emulsion war positiv geladen, das Zetapotential betrug +31 mV.

#### Beispiel 25

Eine O/W-Dispersion wurde produziert mit der Zusammensetzung von 10 g Wasserphase, die 25 mg Amphotericin enthielt, 0,5 g Span 85, 0,25 Tween 80 und Miglyol 812 ad 50 g. 1,0 ml Amphotericin Suspension (2,5% Amphotericin/ml), stabilisiert mit 2,4% Lecithin Lipoid E 80 wurden gemischt mit destilliertem Wasser auf ein Gesamtgewicht von 10 g. Tween 80 wurde zur Wasserphase hinzugefügt, Span 85 zur Ölphase. Das Wasser wurde im Öl durch hochtouriges Rühren dispergiert. Die erhaltene Prä-Emulsion wurde bei 90°C homogenisiert unter Anwendung von 1500 bar und 20 Homogenisationszyklen. Größenanalytik wurde durchgeführt mit Laserdiffraktometrie (Mastersizer E, Malvern Instruments, United Kingdom). Der Durchmesser 50% war 2,25 µm, der Durchmesser 90% 4,21 µm.

#### 30 Erklärungen zu Abbildungen:

Abb. 1: Partikelgrößenverteilung des Amphotericin-Pulvers vor Einarbeitung in die Dispersion (oben) und Partikelgrößenanalyse der erfindungsgemäßen Dispersion nach Einarbeitung des Amphotericin-Pulvers (unten, Beispiel

2), die Arzneistoffpartikel sind nicht mehr detektierbar (Laserdiffraktometrie)

- 5 Abb. 2: Lichtmikroskopische Aufnahme des Amphotericin-Pulvers vor Einarbeitung in die O/W-Emulsion (Beispiel 1) (Polarisations-Aufnahme im Dunkelfeld, anisotrope Kristalle erscheinen weiß, Balken wie in Abb. 3 (10  $\mu\text{m}$ )).
- 10 Abb. 3: Lichtmikroskopische Aufnahme der O/W-Emulsion nach Einarbeitung des Amphotericin-Pulvers aus Abb. 2 (Beispiel 1) (Polarisations-Aufnahme, im Dunkelfeld nur schemenhafte Reflexe der isotropen Emulsionstropfen, Balken 10  $\mu\text{m}$ ).
- 15 Abb. 4: Lichtmikroskopische Aufnahme der unverdünnten Emulsion aus Beispiel 18.
- 20 Abb. 5: Lichtmikroskopische Aufnahme der Emulsion mit 1 mg/ml Amphotericin B aus Beispiel 19.
- Abb. 6: Lichtmikroskopische Aufnahme der Emulsion mit 5 mg/ml Amphotericin B aus Beispiel 19.

Patentansprüche

1. Dispersion, die eine ölige Phase und eine wäßrige Phase in Form einer O/W-Emulsion oder einer Wasser-in-Öl (W/O) Emulsion, mindestens einen in der öligen und der wäßrigen Phase wenig oder schwer löslichen Wirkstoff sowie gegebenenfalls einen oder mehrere Emulgator(en) und/oder Stabilisator(en) umfaßt, dadurch gekennzeichnet, daß die Dispersion frei von toxikologisch bedenklichen organischen Lösungsmitteln ist und den Wirkstoff gelöst in einer Menge enthält, die höher ist als die Menge, die sich additiv aus seiner maximalen Löslichkeit in der öligen und der wäßrigen Phase der Emulsion ergibt.
2. Dispersion nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Arzneistoff zusätzlich zum gelösten Zustand noch in hochdisperser fester kristalliner Form vorliegt, wodurch sich eine Dispersion mit einer heterogenen dispersen Phase aus Öltröpfchen und aus Arzneistoffkristallen ergibt.
3. Dispersion nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens 90%, bevorzugter 95% der vorhandenen Kristalle kleiner als 5 µm sind und insbesondere 100% kleiner als 5µm sind (Volumenverteilung bestimmt mit Laserdiffraktometrie), wobei besonders bevorzugt 90% kleiner als 3 µm, bevorzugter 95% kleiner als 3 µm und insbesondere 100% kleiner als 3µm sind (Volumenverteilung bestimmt mit Laserdiffraktometrie).
4. Dispersion nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens 90%, bevorzugt 95% und insbesondere 99% der Kristalle kleiner als 1 µm sind (Volumenverteilung bestimmt mit Laserdiffraktometrie).

- 33 -

5. Dispersion nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine Öl-in-Wasser-Emulsion ist und, bezogen auf die Gesamtmenge der Dispersion, 5 bis 99,5 Gew.-%, vorzugsweise 10 bis 95 Gew.-% insbesondere 60 bis 95 Gew.-% und speziell 70-95% wäßrige Phase enthält.
6. Dispersion nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine Wasser-in-Öl (W/O) Emulsion ist und, bezogen auf die Gesamtmenge der Dispersion, 5 bis 30 Gew.-%, vorzugsweise 10 bis 25 Gew.-% insbesondere 10 bis 20 Gew.-% wäßrige Phase enthält.
7. Dispersion nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie Emulgator und/oder Stabilisator enthält.
8. Dispersion nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß sie, bezogen auf die Gesamtmenge Dispersion, weniger als 15%, bevorzugt weniger als 10% und insbesondere weniger als 2%, bevorzugt 0,6% bis 1,2% Emulgator und/oder Stabilisator enthält.
9. Dispersion nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Emulgatoren Ei-Lecithin, Soja-Lecithin, Phospholipide aus Ei oder Soja, Sorbitanestern (insbesondere Span 85), Polyethylenglykolsorbitanester (insbesondere Tween 80), Natriumglycocholat, Natriumlaurylsulfat (SDS) oder Gemischen derselben und/oder als Stabilisatoren Block-Copolymere, insbesondere Poloxamere (bevorzugt Poloxamer 188 und 407) oder Poloxamine (bevorzugt Poloxamine 908), Polyvinylpyrrolidon (PVP), Polyvinylalkohol (PVA), Gelatine, Polysaccharide (bevorzugt Hyaluronsäure oder Chitosan und ihre Derivate), Polyacrylsäure und ihre Derivate, Polycarbophil, Cellulosederivate (bevorzugt Methyl-, Hydroxypropyl- und Carboxymethylcellulose), Zuckerester (bevorzugt Saccharosemonostearat) oder Natrium-

- 34 -

- citrat einzeln oder in irgendeiner Mischung derselben enthält.
10. Dispersion nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine O/W-Emulsion umfaßt und die zur Herstellung der Dispersion verwendete ölige Phase (Lipidphase) nur bei Raumtemperatur feste Lipide oder nur bei Raumtemperatur flüssige Lipide umfaßt oder eine Mischung aus einem oder mehreren bei Raumtemperatur flüssigen Lipiden mit einem oder mehreren bei Raumtemperatur festen Lipiden umfaßt.
  11. Dispersion nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß die Mischung aus flüssigem Lipid und festem Lipid von 99 + 1 bis zu 1 + 99 variiert (Gewichtsteile), insbesondere in der Mischung der Anteil von flüssigem Lipid mindestens 10 Teile beträgt, bevorzugt mindestens 30 Teile und insbesondere mindestens 50 Teile.
  12. Dispersion nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Partikel aus folgenden einzelnen Lipiden oder deren Mischungen hergestellt werden: natürliche oder synthetische Triglyceride bzw. Mischungen derselben, Monoglyceride und Diglyceride, alleine oder Mischungen derselben oder mit Triglyceriden, selbst-emulgierende modifizierte Lipide, natürliche und synthetische Wachse, Fettalkohole, einschließlich ihrer Ester und Ether und Mischungen derselben insbesondere synthetische Monoglyceride, Diglyceride und Triglyceride als individuelle Substanzen oder als Mischung, vorzugsweise Hartfett, oder Imwitor 900, Triglyceride, insbesondere Glyceroltrilaurat, Glycerolmyristat, Glycerolpalmitat, Glycerolstearat und Glycerolbehenat, und Wachse, insbesondere Cetylpalmitat, Karnaubawachs und weißes Wachs (DAB), sowie Kohlenwasserstoffe, insbesondere Hartparaffin.

- 35 -

13. Dispersion nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Ölphase Sojaöl, Safloröl, langkettige Triglyceride (LCT), mittelkettige Triglyceride (MCT), insbesondere Miglyole, Fischöle und Öle mit einem erhöhten Anteil an ungesättigten Fettsäuren, acetylierte Partialglyceride (bevorzugt wie in Stesolid) einzeln oder in Mischungen enthält.
14. Dispersion nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie als wäßrige Phase Wasser, Mischungen von Wasser mit wassermischbaren organische Flüssigkeiten, insbesondere flüssigen Polyethylenglykolen (PEG) (bevorzugt PEG 400 und 600) enthält.
15. Dispersion nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die wäßrige Phase Zusätze enthält, insbesondere Elektrolyte, Nichtelektrolyte (bevorzugt Glycerol, Glucose, Mannit, Xylit zur Isotonisierung) und/oder Gelbildner (bevorzugt Cellulosederivate zur Viskositätserhöhung).
16. Dispersion nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die eingesetzte Emulsion eine O/W-Emulsion ist und Lipofundin, Intralipid, Lipovenös, Abbolipid, Deltalipid oder Salvilipid ist.
17. Dispersion nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Arzneiwirkstoffen zur Behandlung des menschlichen und tierischen Körpers.
18. Dispersion nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, daß sie einen oder mehrere Arzneistoffe aus den Gruppen der Anaesthetika, Antibiotika, Antimykotika, Antiinfektiva, Kortikoide, Hormone, Antioestrogene, Antispetika, gefäßaktive Substanzen, Glaukomittel, Beta-Blocker, Cholinergi-

- 36 -

ka, Sympathomimetika, Carboanhydrase-Hemmer, Mydriatika, Virustatika, Mittel zur Tumortherapie, Antiallergika, Vitamine, antiinflammatorische Wirkstoffe sowie Immunsuppressiva enthalten, insbesondere Cyclosporin, oder irgendeine Kombination daraus enthält.

19. Dispersion nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie positiv geladen ist.
20. Dispersion nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie positiv geladene Stabilisatoren enthält, insbesondere Natriumlaurylsulfat (SDS), Stearylamin, und/oder positiv geladene Phospholipide und/oder positiv geladene Lipide.
21. Dispersion nach Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, daß sie die eingesetzte Emulsion eine O/W-Emulsion ist und intravenös appliziert werden kann, wobei neben positiven Stabilisatoren auch Mischungen mit Lecithin und/oder nichtionischen Stabilisatoren eingesetzt werden können, insbesondere Poloxamer Polymere.
22. Dispersion nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie Cyclosporin als Wirkstoff enthält.
23. Dispersion nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß als Wirkstoff ein Antimykotikum (bevorzugt Amphotericin B), ein Antiinfektivum (bevorzugt Buparvaquon oder Atovaquon), ein Immunsuppressivum (bevorzugt Cyclosporin A oder eines seiner natürlichen und synthetischen Derivate), ein Mittel zur Tumortherapie (bevorzugt Paclitaxel oder Taxotere) enthält.
24. Verfahren zur Herstellung einer Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 23, dadurch gekennzeichnet, eine wäßrige Phase und eine ölige Phase, die nicht oder nur

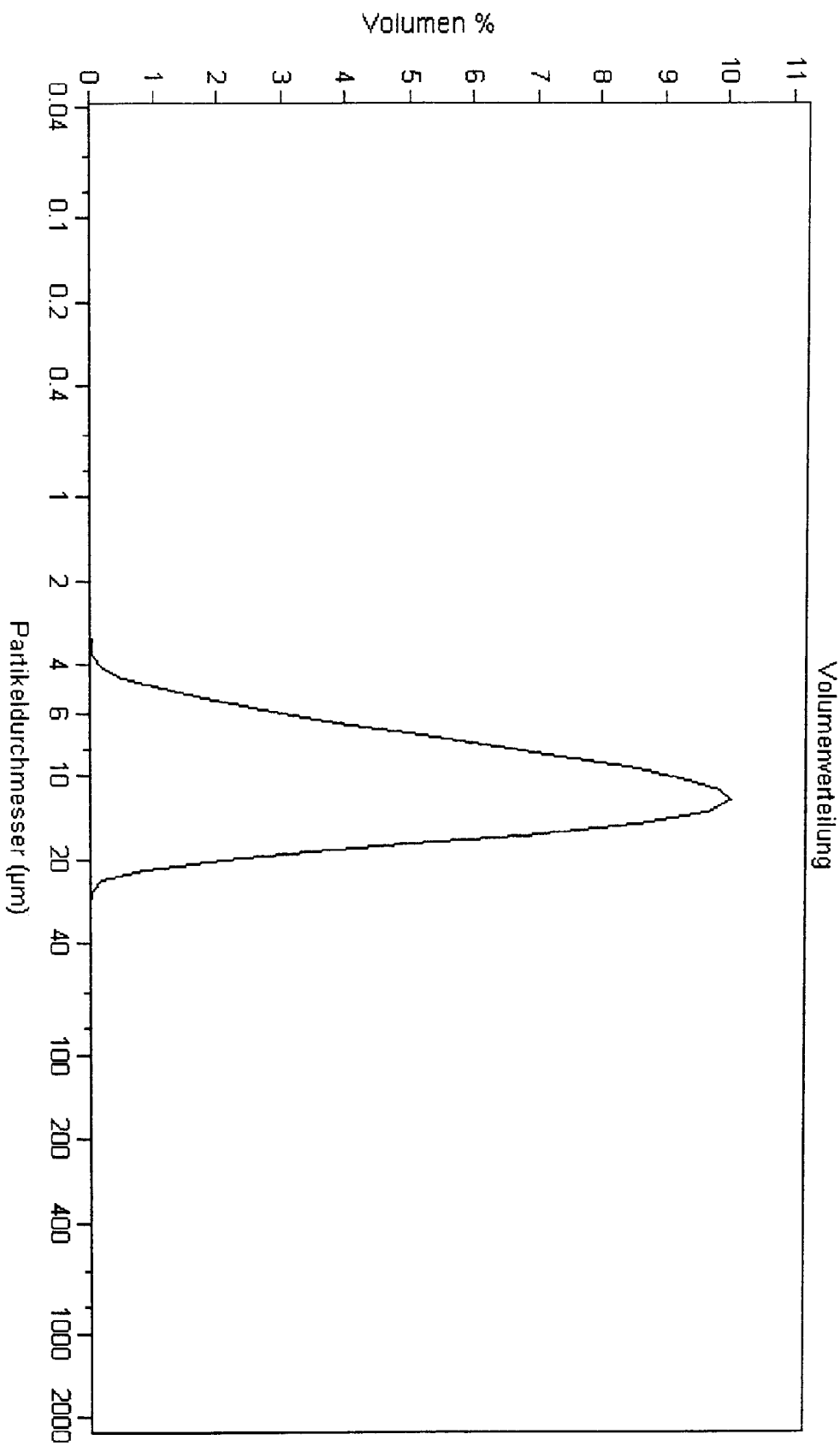
teilweise miteinander mischbar sind, sowie gegebenenfalls ein oder mehrere Emulgator(en) und/oder Stabilisator(en) und eine feste Phase, die mindestens einen in der öligen und der wäßrigen Phase wenig oder schwer löslichen Wirkstoff umfaßt, miteinander gemischt werden und die erhaltene Mischung aus flüssigen und festen Phasen einem hochenergetischen Homogenisationsprozeß mit einem Homogenisator unterzogen werden, wobei keine toxikologisch bedenklichen organischen Lösungsmittel verwendet werden.

25. Verfahren nach Anspruch 24, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff ohne vorherige Auflösung als Feststoff in die flüssigen Phasen der Dispersion eingearbeitet wurde.
26. Verfahren nach Anspruch 24 oder 25, dadurch gekennzeichnet, daß der pulverisierte Wirkstoff mit einer O/W-Emulsion oder einer W/O-Emulsion angerieben oder gemischt wird und diese Prä-Dispersion der Homogenisation oder Hochdruckhomogenisation unterzogen wird.
27. Verfahren nach Anspruch 24 oder 25, dadurch gekennzeichnet, daß der pulverisierte Wirkstoff in einer Emulgatorlösung dispergiert wird, diese Dispersion homogenisiert wird, anschließend mit einer O/W-Emulsion oder einer W/O-Emulsion gemischt wird und die so erhaltene Prä-Dispersion der Homogenisation oder Hochdruckhomogenisation unterzogen wird.
28. Verfahren nach einem der Ansprüche 24 bis 27, dadurch gekennzeichnet, daß als Homogenisator ein Rotor-Stator-Homogenisator (vorzugsweise eine Kolloidmühle) oder ein Hochdruckhomogenisator (vorzugsweise ein Kolben-Spalt-Homogenisator (APV Gaulin, French Press, Niro, Stansted) oder ein Rohrhomogenisator (jet stream) (Microfluidizer oder Nanojet)) eingesetzt wird.

29. Verfahren nach einem der Ansprüche 24 bis 28, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff in einer solchen Menge eingesetzt wird, daß sich der Wirkstoff am Ende des Homogenisationsprozesses vollständig oder nahezu vollständig aufgelöst hat, so daß sich im Lichtmikroskop selbst bei 1000 facher Vergrößerung in 2 von 3 Feldern nicht mehr als 10 Kristalle, vorzugsweise nicht mehr als 5 Kristalle und insbesondere nicht mehr als 1 Kristall nachweisen lassen/läßt.
30. Verfahren nach einem der Ansprüche 24 bis 28, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff in einer solchen Menge eingesetzt wird, daß am Ende des Homogenisationsprozesses neben dem gelösten Anteil des Wirkstoffs noch ein Anteil des Wirkstoffs in ungelöster kristalliner Form vorliegt, der ein Depot bildet.
31. Verfahren nach einem der Ansprüche 24 bis 30, dadurch gekennzeichnet, daß die Partikel des Wirkstoffes in ungelöster kristalliner Form einen Durchmesser 90% kleiner als 5 µm, bevorzugt einen Durchmesser 95% kleiner als 5 µm und insbesondere einen Durchmesser 100% kleiner als 5µm besitzen (Volumenverteilung bestimmt mit Laserdiffraktometrie).
32. Verfahren nach Anspruch 31, dadurch gekennzeichnet, daß die Partikel des Wirkstoffes in ungelöster kristalliner Form einen Durchmesser 90% kleiner als 3 µm, bevorzugt einen Durchmesser 95% kleiner als 3 µm und insbesondere einen Durchmesser 100% kleiner als 3µm besitzen (Volumenverteilung bestimmt mit Laserdiffraktometrie).
33. Verfahren nach Anspruch 32, dadurch gekennzeichnet, daß die Partikel des Wirkstoffes in ungelöster kristalliner Form einen mit Photonenkorrelationspektroskopie (PCS) bestimmten Durchmesser kleiner als 1000 nm aufweisen.

34. Verwendung der Dispersion gemäß einem der Ansprüche 1 bis 23 oder hergestellt gemäß einem der Ansprüche 24 bis 33 zur Herstellung eines Arzneimittels.
35. Verwendung nach Anspruch 34, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Mykosen, vorzugsweise systemischen Mykosen, Entzündungen, Allergien, Tumorerkrankungen, kardiovaskulären Erkrankungen, viralen und anderen Infektionen und zur Durchführung von Anästhesien.
36. Verwendung nach Anspruch 34 oder 35, dadurch gekennzeichnet, daß das Arzneimittel topisch, oral, peroral sowie parenteral, insbesondere intravenös, intra- und subkutan, intramuskulär, intraartikulär oder intraperitoneal wird, vorzugsweise am Auge angewendet wird und vorzugsweise Cyclosporin enthält.
37. Verwendung nach einem der Ansprüche 34 bis 36, dadurch gekennzeichnet, daß das Arzneimittel eine verlängerte Verweilzeit im Blut zeigt, verglichen mit negativ geladenen Dispersionen.

Abbildung 1



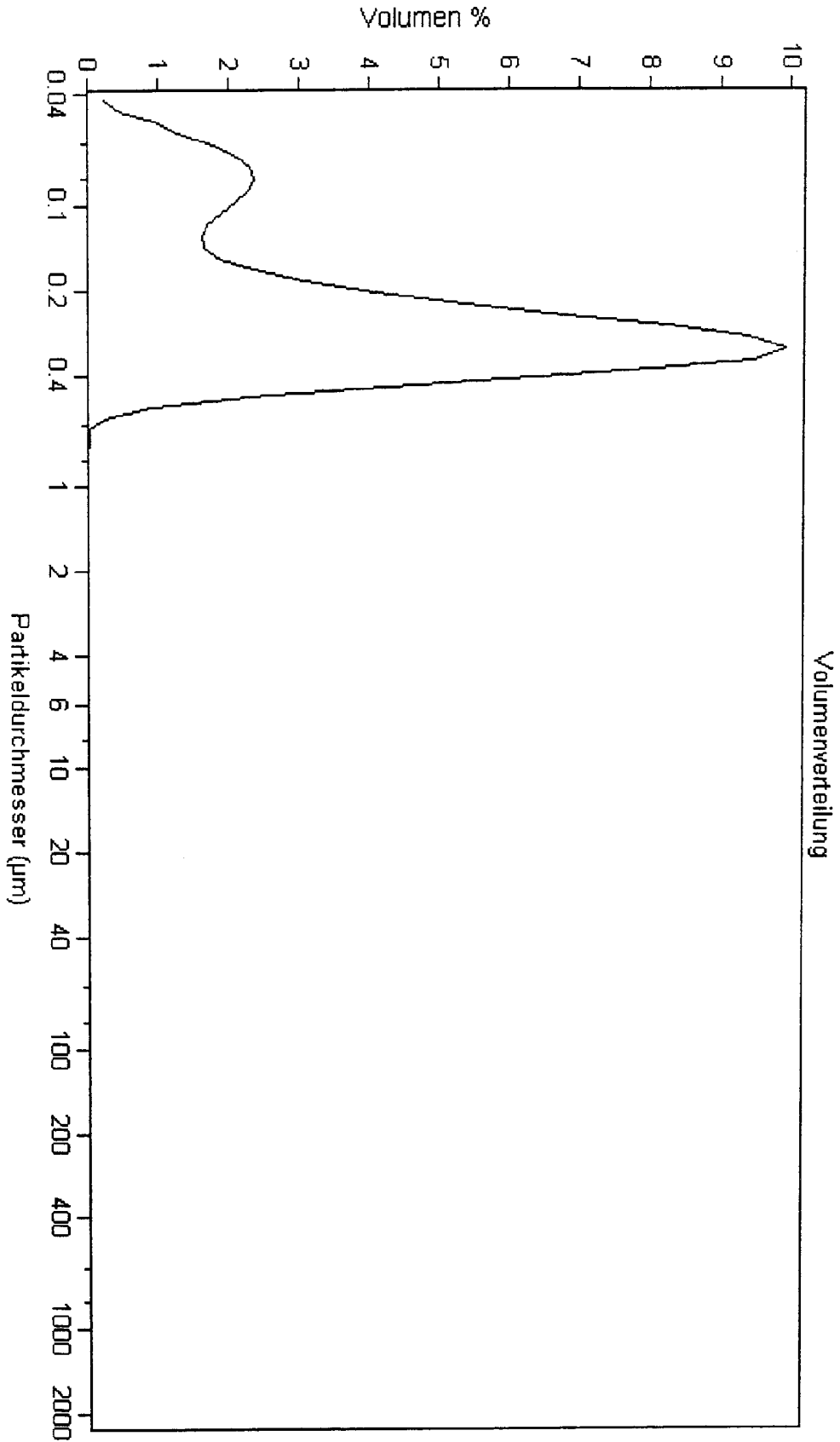
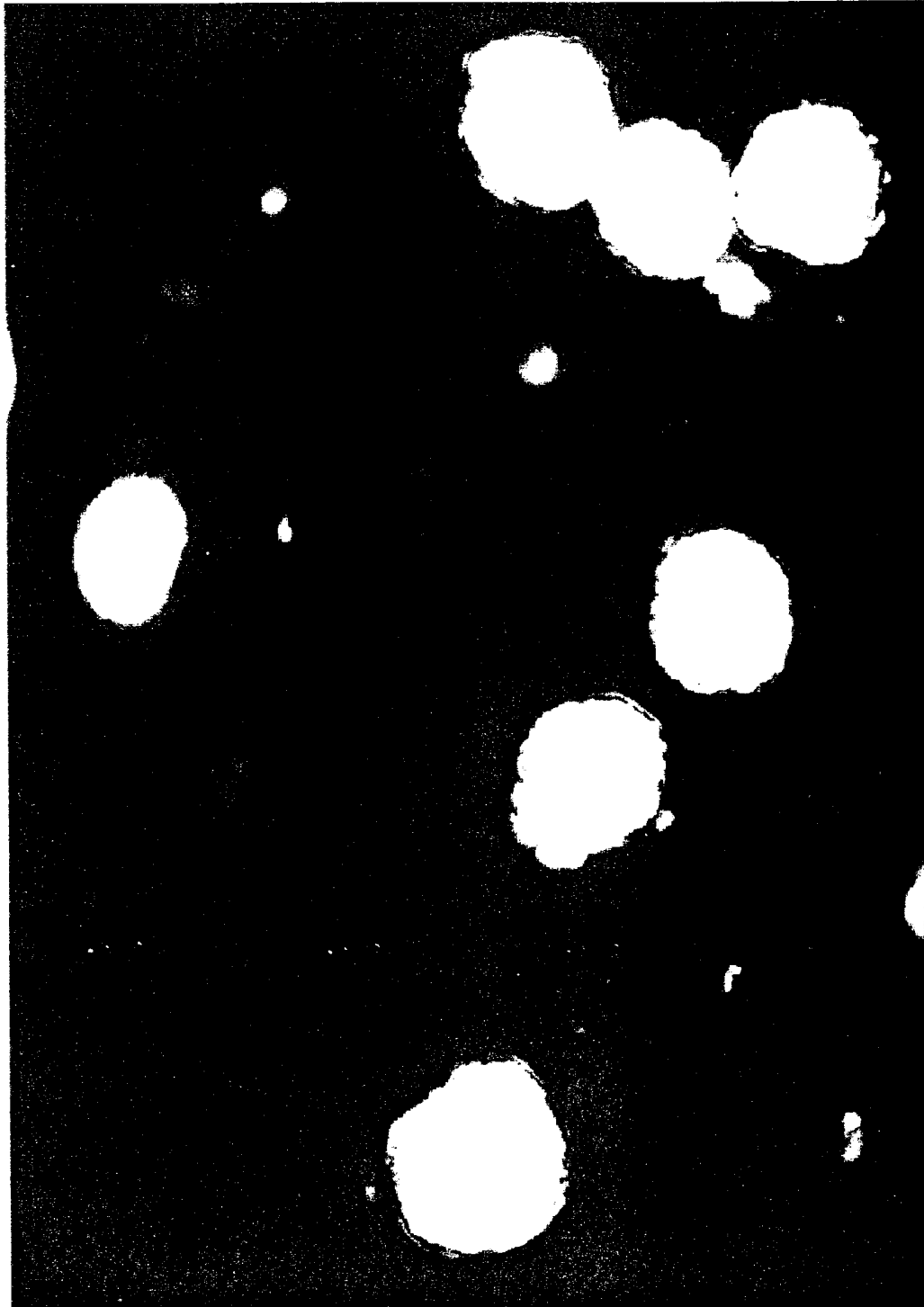


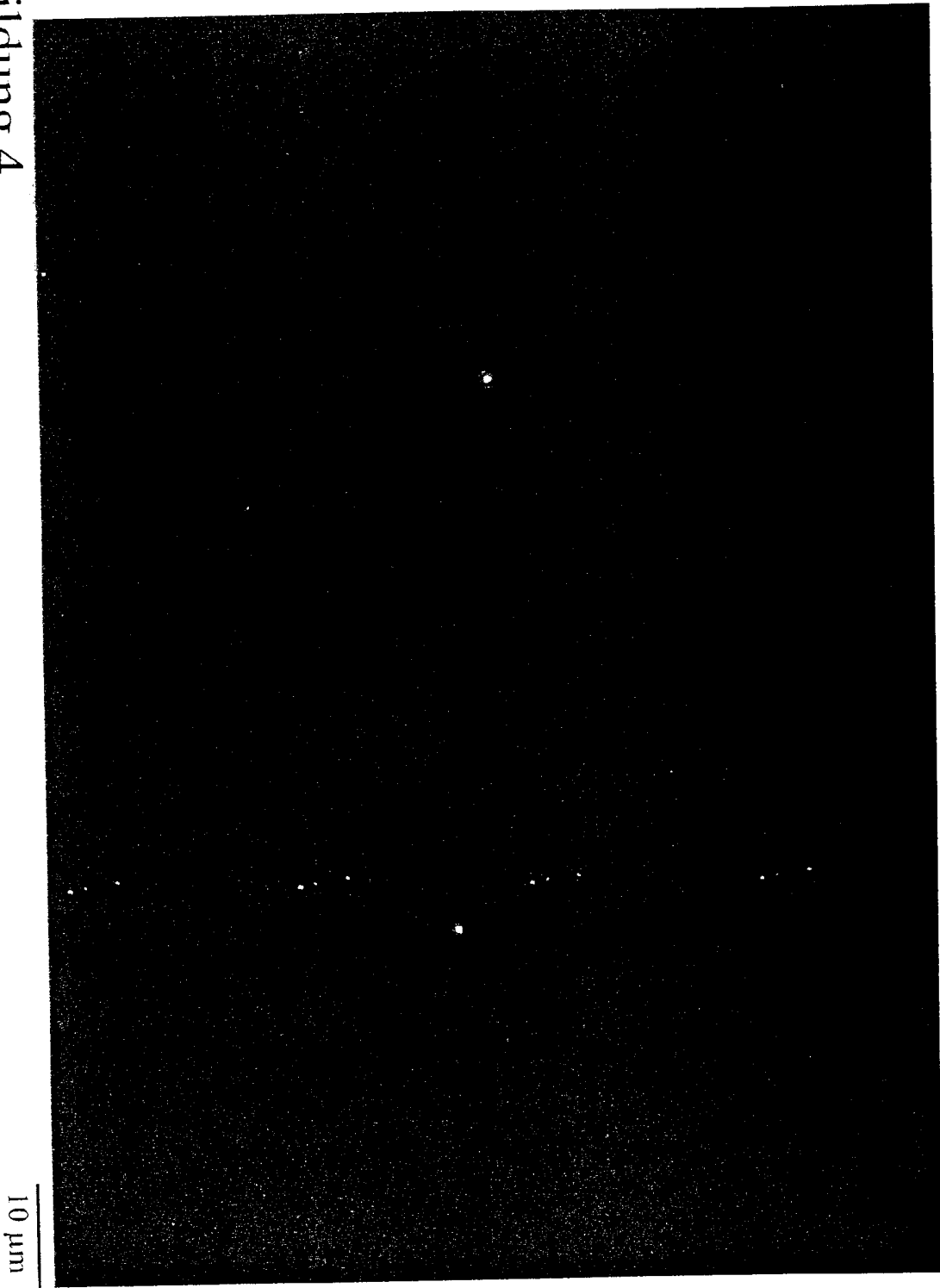
Abbildung 2

Abbildung 3



10 µm

Abbildung 4



10 μm

Abb. 5: Lichtmikroskopische Aufnahme der unverdünnten Emulsion aus Beispiel 18.

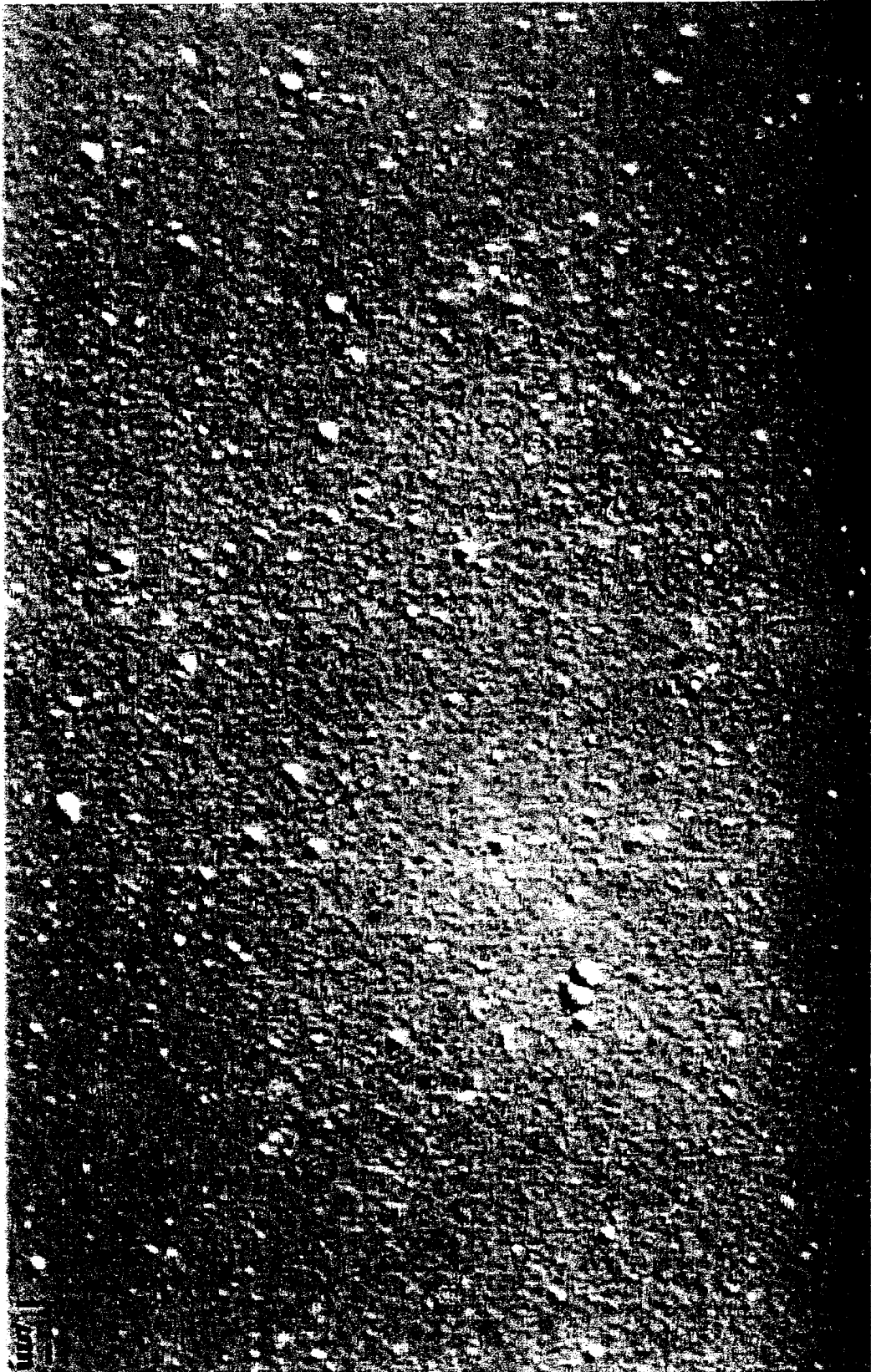


Abb. 6: Lichtmikroskopische Aufnahme der Emulsion mit 1 mg/mL Amphotericin B aus Beispiel 19.

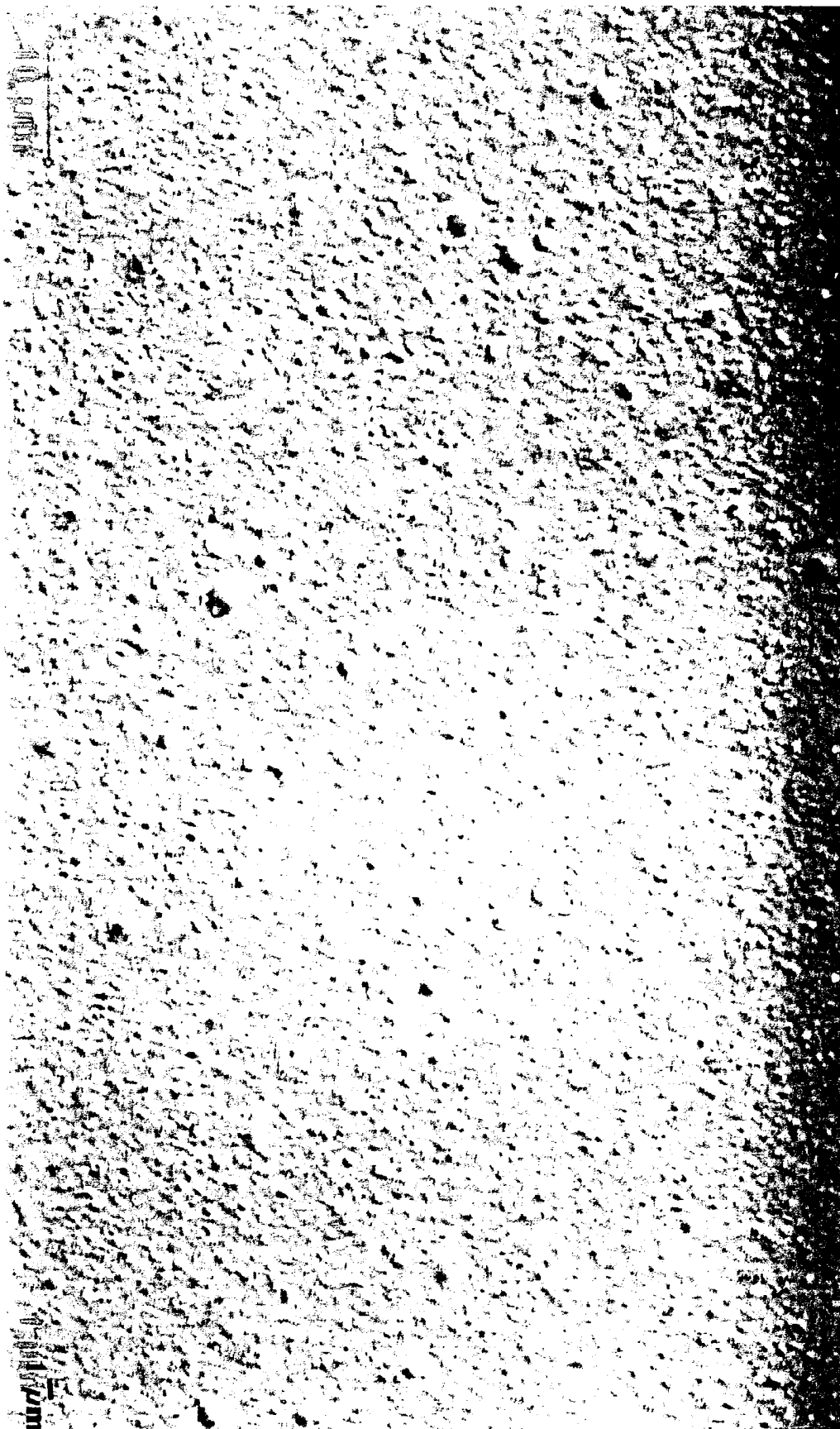


Abb. 7: Lichtmikroskopische Aufnahme der Emulsion mit 5 mg/mL Amphotericin B aus Beispiel 19.

