



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 603 13 299 T2** 2008.01.03

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 480 636 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **603 13 299.5**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/IB03/01336**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **03 710 117.7**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2003/074027**

(86) PCT-Anmeldetag: **28.02.2003**

(87) Veröffentlichungstag  
der PCT-Anmeldung: **12.09.2003**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **01.12.2004**

(97) Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung beim EPA: **18.04.2007**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **03.01.2008**

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: **A61K 31/337** (2006.01)

**A61K 9/107** (2006.01)

**A61K 9/48** (2006.01)

(30) Unionspriorität:

<b>02290513</b>	<b>01.03.2002</b>	<b>EP</b>
<b>361090 P</b>	<b>01.03.2002</b>	<b>US</b>

(73) Patentinhaber:

**Yissum Research Development Company of the  
Hebrew University of Jerusalem,  
Jerusalem/Jerušalajim, IL; Novagali Pharma SA,  
Evry, FR**

(74) Vertreter:

**Samson & Partner, Patentanwälte, 80538 München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,  
GR, HU, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR**

(72) Erfinder:

**LAMBERT, Gregory, F-91370 Verrieres le Buisson,  
FR; RAZAFINDRATSITA, Alain, F-94550 Chevilly  
Larue, FR; GARRIGUE, Jean-Sebastien, F-91370  
Verrieres le Buisson, FR; YANG, Shicheng Dept. of  
Ind. and Physical, West Lafayette, IN 47907-1336,  
US; GURSOY, Neslihan, 4/6 Kiryat Hayovel, IL;  
BENITA, Simon, 90805 Mevasseret Zion, IL**

(54) Bezeichnung: **SELBSTEMULGIERENDE SYSTEME ZUR ABGABE VON TAXOIDEN**

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

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

## Beschreibung

**[0001]** Die vorliegende Erfindung betrifft eine pharmazeutische Hilfsstoff-Formulierung, genauer einen pharmazeutischen voremulgierenden Hilfsstoff, der die Resorption von Taxoiden verstärkt.

**[0002]** Der klinische Einsatz einiger Arzneistoffe ist nur möglich, wenn ein Arzneistoffzufuhrsystem entwickelt wird, um sie im menschlichen Körper zum therapeutischen Wirkort zu transportieren. Diese Problematik ist besonders gewichtig bei wasserunlöslichen oder schwer wasserlöslichen Verbindungen, für welche direkte Injektionen unmöglich sein könnten.

**[0003]** Ein paar Beispiele für therapeutische Substanzen, die schwer wasserlöslich sind, sind folgende: Palmitoyl-Rhizoxin, Penclomedin, Vitamin A und seine Derivate (Retinolsäure, Isotretinoin, usw.), Tamoxifen, Etoposid, Campothecin, Navelbin, Valproinsäure, Tacrolimus, Sirolimus (Rapamycin), Ciclosporin, Clarithromycin, Testosteron, Estradiol, Progesteron, Ciprofloxacin, Fenofibrat, Benzafibrat, Azithromycin, Itraconazol, Miconazol, Propofol, Brimonidin, Latanoprost und Paclitaxel.

**[0004]** Paclitaxel, eines der bekanntesten Taxoide, stört die Tubulin-Dynamik. Es hat eine bedeutende klinische Wirkung gegen ein breites Spektrum von Tumorarten, inklusive Brust-, Lungen-, Kopf- und Hals-, Blasen-, und platinrefraktärer Ovarial-Karzinome (E. K. Rowinsky: The development and clinical utility of the taxoid class of antimicrotubule chemotherapy agents. *Annu Rev Med.* 48: 353-74 (1997)). Paclitaxel hat jedoch eine geringe therapeutische Breite. Es ist eine komplexe Diterpenoid-Verbindung mit einem voluminösen, ausgedehnten kondensierten Ringsystem sowie etlichen hydrophoben Substituenten, welche zu seiner schlechten Wasserlöslichkeit führen (1 µg/ml), was gravierende Formulierungsprobleme zur Folge hat. (R. T. Liggins, W.L. Hunter, H.M. Burt. Solid-state characterization of paclitaxel. *J Pharm Sci.* 86: 1458-63 (1997)). Es ist stark lyophob und die Löslichkeit von Paclitaxel in lipophilen Lösungsmitteln wie beispielsweise Sojaöl ist ziemlich schlecht und schließt die Verwendung einfacher Öl-in-Wasser-Emulsionen bei Formulierungserwägungen bereits vorab aus. Das kommerziell erhältliche Präparat Taxol® ist derzeit für eine systemische Verabreichung in einem Gemisch von Ethanol und polyoxyethyliertem Rizinusöl formuliert; Letzteres scheint vorrangig für mit dem Medikament verbundene Überempfindlichkeitsreaktionen verantwortlich zu sein, nicht der Arzneistoff selbst (R. E. Gregory, A. F. De Lisa. Paclitaxel: a new antineoplastic agent for refractory ovarian cancer. *Clin Pharm.* 12: 401-15 (1993)). Außerdem bedingt polyoxyethyliertes Rizinusöl das nichtlineare pharmakokinetische Verhalten von Paclitaxel (A. Sparreboom, O. van Tellingen, W. J. Nuijten, J.H. Beijnen. Nonlinear pharmacokinetics

of paclitaxel in mice results from the pharmaceutical vehicle Cremophor EL. *Cancer Res.* 56: 2112-5 (1996); O. van Tellingen, M.T. Huizing, V. R. Panday, J. H. Schellens, W. J. Nuijten, J.H. Beijnen. Cremophor EL causes (pseudo-) non-linear pharmacokinetics of paclitaxel in patients. *Br J Cancer* 81: 330-5 (1999)).

**[0005]** Die derzeitigen Ansätze, um Nebenwirkungen des tatsächlichen kommerziellen Präparats zu reduzieren, sind hauptsächlich darauf fokussiert, Formulierungen zu entwickeln, die frei sind von polyoxyethyliertem Rizinusöl. Mehrere Versuche wurden unternommen, Paclitaxel mit alternativen Systemen zu verabreichen, wie beispielsweise Nanopartikeln (R. Cavalli, O. Caputo, M. R. Gasco. Preparation and characterization of solid lipid nanospheres containing paclitaxel. *Eur J Pharm Sci.* 10: 305-9 (2000); S. S. Feng, G. F. Huang, L. Mu. Nanospheres of biodegradable polymers: a system for clinical administration of an anticancer drug paclitaxel (Taxol). [Zitat in Bearbeitung]. *Ann Acad Med Singapore.* 29: 633-9 (2000)), Liposomen (P. Crosasso, M. Ceruti, P. Brusa, S. Arpicco, F. Dosio, L. Cattel. Preparation, characterization and properties of sterically stabilized, paclitaxel-containing liposomes. *J Controlled Release.* 63: 19-30 (2000); A. Sharma, R. M. Straubinger. Novel taxol formulations: preparation and characterization of paclitaxel-containing liposomes. *Pharm Res.* 11: 889-96 (1994)), wasserlöslichen Prodrugs (J. M. Terwogt, B. Nuijten, W. W. T. B. Huinink, J.H. Beijnen. Alternative formulations of paclitaxel. *Cancer Treat Rev.* 23: 87-95 (1997); A. Pendri, C. D. Conover, R. B. Greenwald. Antitumor activity of paclitaxel-2'-glycinate conjugated to poly(ethylene glycol): a water-soluble prodrug. *Anticancer Drug Des.* 13: 387-95 (1998)), Emulsionen (P. P. Constantinides, K. J. Lambert, A. K. Tustian, B. Schneider, S. Lalji, W. Ma, B. Wentzel, D. Kessler, D. Worah und S. C. Quay. Formulation development and antitumor activity of a filtersterilizable emulsion of paclitaxel. *Pharm Res.* 17: 175-82 (2000); B. B. Lundberg. A submicron lipid emulsion coated with amphipathic polyethylene glycol for parenteral administration of paclitaxel (Taxol). *J Pharm Pharmacol.* 49: 16.21 (1997); P. Kan, Z. B. Chen, C. J. Lee, I. M. Chu. Development of nonionic surfactant/phospholipid o/w emulsion as a paclitaxel delivery system. *J Controlled Release.* 58: 271-8 (1999), P. Simamora, R. M. Dannenfelser, S. E. Tabibi, S. H. Yalkowsky. Emulsion formulations for intravenous administration of paclitaxel. *PDA J Pharm Sci Technol.* 52: 170-2 (1998)) und Mikrokügelchen (R. T. Liggins, S. D'Amours, J. S. Demetrick, L. S. Machan, H. M. Burt. Paclitaxel loaded poly(L-lactic acid) microspheres for the prevention of intraperitoneal carcinomatosis after a surgical repair and tumor cell spill [Zitat in Bearbeitung]. *Biomaterials.* 21: 1959-69 (2000); Y. M. Wang, H. Sato, I. Adachi, I. Horikoshi. Preparation and characterization of poly(lactic-co-glycolic acid) microspheres for targeted

delivery of a novel anticancer agent, taxol. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 44: 1935-40 (1996)). Der Erfolg ist bislang jedoch noch begrenzt. Keine dieser Alternativen hat den Stand erreicht, um Trägerstoffe auf der Basis von polyoxyethyliertem Rizinusöl in der klinischen Anwendung zu ersetzen.

**[0006]** Ein weiterer Ansatz, die von polyoxyethyliertem Rizinusöl ausgelösten Überempfindlichkeitsreaktionen zu überwinden, kann die Entwicklung von oralen Paclitaxel-Formulierungen sein, selbst wenn polyoxyethyliertes Rizinusöl enthalten ist, da dieses oral nicht resorbiert wird (J. M. M. Terwogt, M. M. Malingre, J. H. Beijnen, W. W. B. Huinink, H. Rosing, F. J. Koopman, O. van Telling, M. Swart und J. H. M. Schellens. Coadministration of oral cyclosporin A enables oral therapy with paclitaxel. *Clin Cancer Res*. 5: 3379-84 (1999)). Die orale Verabreichung von Paclitaxel würde also den nachteiligen Wirkungen, die vom Trägerstoff polyoxyethyliertes Rizinusöl verursacht werden, vorbeugen und zusätzliche Vorteile, einschließlich des Wegfalls der Notwendigkeit von häufigen Besuchen der ambulanten Praxis und der erleichterten chronischen Verabreichung, gegenüber der i.v. Verabreichung bieten (R. T. Dorr. Pharmacology and toxicology of Cremophor EL diluent. *Ann Pharmacother*. 28: S1-4 (1994)). Vorklinische Studien deuten jedoch darauf hin, dass Paclitaxel nach oraler Verabreichung nicht signifikant resorbiert wird; bei Menschen liegt die systemische Bioverfügbarkeit nach oraler Paclitaxel-Verabreichung unter 6 % (J. M. Terwogt, M. M. Malingre, J. H. Beijnen, W. W. B. Huinink, H. Rosing, F. J. Koopman, O. van Telling, M. Swart, und J. H. M. Schellens. Coadministration of oral cyclosporin A enables oral therapy with paclitaxel. *Clin Cancer Res*. 5: 3379-84 (1999)). Die Erklärungen, die als Ursache für die schlechte orale Bioverfügbarkeit von Paclitaxel vorgeschlagen werden, sind multifaktoriell. Die wahrscheinlichsten Erklärungen sind seine Affinität für die membran-gebundene Arzneistoff-Efflux-Pumpe P-Glykoprotein (P-gp), Verstoffwechselung durch Cytochrom P450 und schlechte Wasserlöslichkeit (R. T. Liggins, W. L. Hunter, H. M. Burt. Solid-state characterization of paclitaxel. *J Pharm Sci*. 86: 1458-63 (1997); J. van Asperen, O. van Telling, A. Sparreboom, A. H. Schinkel, P. Borst, W. J. Nooijen, und J. H. Beijnen. Enhanced oral bioavailability of paclitaxel in mice treated with the p-glycoprotein blocker SDZ PSC 833. *Br J Cancer*. 76: 1181-3 (1997); C. D. Britten, S. D. Baker, L. J. Denis, T. Johnson, R. Drengler, L. L. Siu, K. Duchin, J. Kuhn, und E. K. Rowinsky. Oral paclitaxel and concurrent cyclosporin A: targeting clinically relevant systemic exposure to paclitaxel. *Clin Cancer Res*. 6: 3459-68 (2000)). Eine Reihe von Studien wurde durchgeführt, um sowohl bei Tieren als auch bei Patienten zu überprüfen, ob die orale Bioverfügbarkeit von Paclitaxel stark verbessert werden kann, wenn der Arzneistoff mit P-gp-Inhibitoren verabreicht wird (R. T. Dorr. Pharmacology and toxicology of Cremo-

phor EL diluent. *Ann Pharmacother*. 28: S11-4 (1994); J. van Asperen, O. van Telling, A. Sparreboom, A. H. Schinkel, P. Borst, W. J. Nooijen, und J. H. Beijnen. Enhanced oral bioavailability of paclitaxel in mice treated with the p-glycoprotein blocker SDZ PSC 833. *Br J Cancer*. 76: 1181-3 (1997); C. D. Britten, S. D. Baker, L. J. Denis, T. Johnson, R. Drengler, L. L. Siu, K. Duchin, J. Kuhn, und E. K. Rowinsky. Oral paclitaxel and concurrent cyclosporin A: targeting clinically relevant systemic exposure to paclitaxel. *Clin Cancer Res*. 6: 3459-68 (2000)). Es wurde gezeigt, dass Cyclosporin (CsA), ein gut bekanntes Immunsuppressivum, einer der vielversprechendsten P-gp-Inhibitoren ist, um die orale Resorption von Paclitaxel zu steigern (J. M. M. Terwogt, M. M. Malingre, J. H. Beijnen, W. W. B. Huinink, H. Rosing, F. J. Koopman, O. van Telling, M. Swart, und J. H. M. Schellens. Coadministration of oral cyclosporin A enables oral therapy with paclitaxel. *Clin Cancer Res*. 5: 3379-84 (1999); C. D. Britten, S. D. Baker, L. J. Denis, T. Johnson, R. Drengler, L. L. Siu, K. Duchin, J. Kuhn und E. K. Rowinsky. Oral paclitaxel and concurrent cyclosporin A: targeting clinically relevant systemic exposure to paclitaxel. *Clin Cancer Res*. 6: 3459-68 (2000)). CsA ist ein zugelassener Arzneistoff und somit für klinische Studien leichter verfügbar. Die Nutzung von CsA für die orale Langzeit-Dosierung könnte jedoch durch seine immunsuppressiven Nebenwirkungen behindert werden, was diese Verbindung für den chronische Einsatz bei Krebspatienten, von welchen die meisten wegen Chemotherapie bereits immundefizient sind, weniger geeignet macht.

**[0007]** Vor kurzem wurde berichtet, dass selbstemulgierende Arzneistoffzufuhrsysteme (self-emulsifying drug delivery systems, SEDDS), die aus isotropen Gemischen von Öl und grenzflächenaktiven Substanzen bestehen, die orale Verfügbarkeit von schlecht resorbierten, hydrophoben und/oder lipophilen Arzneistoffen signifikant erhöhen konnten (T. Gershnik, S. Benita. Self-dispersing lipid formulations for improving oral absorption of lipophilic drugs. *Eur J Pharm Biopharm*. 50: 179-88 (2000)). SEDDS setzen sich aus natürlichen oder synthetischen Ölen, grenzflächenaktiven Substanzen und einem oder mehreren hydrophilen Lösungsmitteln und Hilfslösungsmitteln zusammen. Das Hauptmerkmal von SEDDS ist deren Fähigkeit, bei geringer Bewegung nach der Verdünnung mit wässrigen Phasen feine Öl-in-Wasser-Emulsionen oder Mikroemulsionen zu bilden. Diese Formulierungen können sich im gastrointestinalen Lumen verteilen, um nach Verdünnung mit gastrointestinalen Flüssigkeiten Mikroemulsionen oder feine Emulsionen zu bilden. In-vivo-Resorptionsstudien mit Hunden ohne Nahrungskarenz zeigten bei SEDDS für ein lipophiles Naphthalinderivat mindestens dreifach höhere  $C_{max}$ - und AUC-Werte verglichen mit dem Arzneistoff in jeglichen anderen Dosierungsformen (N. H. Shah, M. T. Carvajal, C. I.

Patel, M. H. Infeld, A. W. Malick. Self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS) with polyglycolized glycerides for improving in vitro dissolution and oral absorption of lipophilic drugs. *Int J Pharm.* 106: 15-23 (1994)). Die Ontazolast-Resorption in Ratten wurde durch alle auf Lipid beruhenden Formulierungen signifikant gesteigert (D. J. Hauss, S. E. Fogal, J. V. Ficorilli, C. A. Price, T. Roy, A. A. Jayaraj, und J. J. Kierns. Lipid-based delivery systems for improving the bioavailability and lymphatic transport of a poorly water-soluble LTB4 inhibitor. *J Pharm Sci.* 87: 164-9 (1998)). Mikroemulsionen wurden erfolgreich eingesetzt, um die Arzneistoff-Löslichmachung/-Auflösung und/oder intestinale Resorption von schwer resorbierten Arzneistoffen inklusive CsA pr zu verbessern (P. P. Constantinides. Lipid microemulsions for improving drug dissolution and oral absorption: physical and biopharmaceutical aspects. *Pharm Res.* 12: 1561-72 (1995); S. Tenjarla. Microemulsions: an overview and pharmaceutical applications. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst.* 16: 461-521 (1999)). Die WO 9906024 offenbart eine selbstemulgierende Formulierung, die Paclitaxel, Ethanol, PEG400, Cremophor EL, Diolein und Monoolein enthält.

**[0008]** Ziel der vorliegenden Erfindung ist es, eine pharmazeutische Zusammensetzung in Form eines selbst-mikroemulgierenden Arzneistoffzufuhrsystems bereitzustellen, das Gallensäuresalze, zum Beispiel Natriumdesoxycholat, enthält.

**[0009]** Die Erfindung betrifft eine pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend:

- ein oder mehrere Taxoid(e),
- Vitamin E,
- ein Cosolvens, das aus Propylenglycol und Ethanol ausgewählt ist,
- ein oder mehrere Gallensäuresalze, zum Beispiel Natriumdesoxycholat,
- TPGS und
- Tyloxapol.

**[0010]** In einer vorteilhaften Ausführungsform ist das Gallensäuresalz Natriumdesoxycholat.

**[0011]** In einer weiteren vorteilhaften Ausführungsform machen das eine oder die mehreren Gallensäuresalze 1 bis 40 % (Gew./Gew.) der Endzusammensetzung aus. Natriumdesoxycholat macht zum Beispiel 1 bis 40 % (Gew./Gew.) der Endzusammensetzung aus.

**[0012]** In einer weiteren vorteilhaften Ausführungsform macht Vitamin E 2 bis 6 % (Gew./Gew.) der Endzusammensetzung aus.

**[0013]** Paclitaxel, Docetaxel sind bevorzugt.

**[0014]** Bevorzugte erfindungsgemäße Zusammensetzungen enthalten einen relativen Anteil an Paclita-

xel zwischen 0,5 und 4 % (Gew./Gew.), vorzugsweise von 3 % (Gew./Gew.).

**[0015]** Eine weitere bevorzugte erfindungsgemäße Zusammensetzung enthält einen relativen Anteil von Vitamin E, TPGS, Natriumdesoxycholat und Tyloxapol von 2-6 %, 5-60 %, 1-40 % bzw. 5-70 % (Gew./Gew.) der gesamten Ölphase.

**[0016]** Noch mehr zu bevorzugen sind relative Anteile von Vitamine E, TPGS, Natriumdesoxycholat und Tyloxapol von 3-5 %, 20-35 %, 2-20 % bzw. 20-40 % (Gew./Gew.) der gesamten Ölphase.

**[0017]** Was das Cosolvens betrifft, liegen die relativen Anteile an Propylenglycol im Bereich von 0-50 % (Gew./Gew.) der Endzusammensetzung, vorzugsweise bei 20 % (Gew./Gew.), und die relativen Anteile von Ethanol liegen im Bereich von 5-50 % (Gew./Gew.) der Endzusammensetzung, vorzugsweise bei 30 % (Gew./Gew.).

**[0018]** Erfindungsgemäß kann die Zusammensetzung mit jeglichen pharmazeutischen Hilfsstoffen assoziiert sein, um eine Dosierungsform zu schaffen, die Tieren oder Menschen auf intravaskulärem, oralem, intramuskulärem, kutanem und subkutanem Weg verabreicht werden kann. Insbesondere können erfindungsgemäße Emulsionen auf einem beliebigen der folgenden Wege gegeben werden, unter anderem: intraabdominal, intraarteriell, intraartikulär, intrakapsulär, intrazervikal, intrakraniell, intraduktal, intradural, intraläsional, intraokular, intralokulär, intraluminal, intramural, intraoperativ, intraparietal, intraperitoneal, intraplural, intrapulmonal, intraspinal, intrathorakal, intratracheal, intratympanisch, intrauterin, intraventikulär oder transdermal oder sie können unter Verwendung eines geeigneten Aerosoltreibmittels zerstäubt werden.

**[0019]** Die gemäß der vorliegenden Erfindung mikroemulgierenden Zusammensetzungen können zur Behandlung von unterschiedlichen Krankheiten wie Krebs, Tumoren, Kaposi-Sarkom, Malignitäten, unkontrollierter Gewebe- oder Zellproliferation nach Gewebeverletzung und jeglichen anderen Krankheitszuständen eingesetzt werden, welche auf Taxoide, wie beispielsweise Paclitaxel und Docetaxel und/oder Prodrugs und Derivate der Vorgenannten, ansprechen. Zu den Karzinomarten, die besonders wirksam oral behandelt werden können, gehören hepatozelluläres Karzinom und Lebermetastasen, Krebsarten des Gastrointestinaltrakts, des Pankreas, der Prostata und der Lunge und das Kaposi-Sarkom. Beispiele für nicht-kanzeröse Krankheitszustände, welche wirksam mit diesen entsprechend der vorliegenden Erfindung oral verabreichten Wirkstoffen behandelt werden können, sind unkontrollierte Gewebe- oder Zellproliferation nach Gewebeverletzung, polyzystische Nierenkrankheit, entzündliche Erkan-

kungen (z. B. Arthritis) und Malaria.

**[0020]** Die neuen Zusammensetzungen können in jeder beliebigen bekannten pharmazeutischen oralen Dosierungsform verabreicht werden. Die Formulierungen können zum Beispiel in einer weichen oder harten Gelatine kapsel eingekapselt werden oder sie können in Form eines flüssigen öligen Präparats verabreicht werden. Jede Dosierungsform kann neben den wesentlichen Komponenten der Zusammensetzung konventionelle pharmazeutische Hilfsstoffe, Verdünnungsmittel, Süßstoffe, Geschmacksstoffe, Farbstoffe und jedwede sonstigen inerten Inhaltsstoffe enthalten, die üblicherweise in zur oralen Verabreichung bestimmten Dosierungsformen enthalten sind (siehe z. B. Remington's Pharmaceutical Sciences, 17. Aufl., 1985).

**[0021]** Genaue Mengen jedes der in der oralen Dosierungsform enthaltenen Wirkstoffe werden abhängig vom Alter, Gewicht, von der Krankheit und dem Zustand des Patienten variieren.

**[0022]** Obwohl einige der oralen Formulierungen der Erfindung, wenn sie alleine verabreicht werden, therapeutische Blutspiegel des aktiven Taxoid-Inhaltsstoffs bereitstellen können, ist es ein vorteilhaftes Verfahren der Erfindung bei der Behandlung von Säuger-Patienten (insbesondere Menschen), die an auf Taxoide ansprechenden Krankheitszuständen leiden, die oralen Formulierungen, die den Taxoid-Wirkstoff enthalten, zusammen mit der Verabreichung wenigstens einer Dosis eines oralen die Bioverfügbarkeit steigernden Mittels zu verabreichen. Ein weiteres vorteilhaftes Verfahren der Erfindung bei der Behandlung von Säuger-Patienten ist es, die oralen Formulierungen, die den Taxoid-Wirkstoff enthalten, gleichzeitig oder getrennt mit einem weiteren Antitumormittel wie Carboplatin oder dergleichen zu verabreichen.

**[0023]** Die bevorzugte Ausführungsform des Verfahrens der Erfindung zur oralen Verabreichung von Paclitaxel, seinen Derivaten, Analoga und Prodrugs und anderen Taxoiden an Menschen umfasst die orale Verabreichung eines oralen, die Resorption oder Bioverfügbarkeit steigernden Mittels an einen menschlichen Patienten gleichzeitig mit oder vor, oder beides, gleichzeitig mit und vor, der oralen Verabreichung, um die Quantität der Resorption des inaktiven Wirkstoffs in die Blutbahn zu erhöhen.

**[0024]** Verschiedene Vorteile der vorliegenden Erfindung werden anhand der folgenden Tabellen, Zeichnungen und Beispielen leicht verständlich werden.

**[0025]** [Fig. 1a](#) zeigt das pseudo-ternäre Diagramm von SEDDS, die 1,25 Paclitaxel, 10 % DOC-Na und 20 % Propylenglycol nach einer 1:10 Verdünnung mit

Wasser enthalten.

A: Mikroemulsion und/oder Mizellen-Lösungen, die für mindestens 6 Stunden ohne Paclitaxel-Präzipitation stabil sind.

B: Mikroemulsion und/oder Mizellen-Lösungen, jedoch mit Paclitaxel-Präzipitation innerhalb von 6 Stunden.

C: Emulsionen oder opake Dispersionen mit einer Tröpfchengröße größer als 100 nm, bei denen aber innerhalb der ersten 6 Stunden keine Paclitaxel-Präzipitation beobachtet wurde.

**[0026]** [Fig. 1b](#) zeigt das pseudo-ternäre Diagramm von SEDDS, die 5 % Vitamin E, 30 % Ethanol und 3 % Paclitaxel nach einer 1:10 Verdünnung mit Wasser enthalten.

A: Mikroemulsion und/oder Mizellen-Lösungen, die für mindestens 2 Stunden ohne Paclitaxel-Präzipitation stabil sind und eine Tröpfchengröße im Bereich von 1 bis 10 nm haben.

B: Submikron-Emulsionen, die für mindestens 2 Stunden ohne Paclitaxel-Präzipitation stabil sind und eine Tröpfchengröße im Bereich von 40 bis 400 nm haben.

**[0027]** [Fig. 2](#) zeigt die Profile für die logarithmische Arzneistoffkonzentration als Funktion der Zeit nach intravenöser Verabreichung von Taxol® und Paclitaxel-SEDDS: (a) 2, (b) 5 und (c) 10 mg/kg Paclitaxel. Die Daten sind als Mittelwert  $\pm$  S.A. (n = 3) angegeben.

**[0028]** [Fig. 3](#) zeigt die Profile für die Plasma-Konzentration von Paclitaxel als Funktion der Zeit nach oraler Verabreichung der Dosen von (A) 2, (B) 5 und (C) 10 mg/kg Paclitaxel und (D) 2 mg/kg Paclitaxel-SEDDS mit 40 mg/kg CsA. Die Daten sind als Mittelwert  $\pm$  S.A. (n = 3) angegeben.

**[0029]** [Fig. 4](#) zeigt die Beziehung zwischen Dosis-angepasster AUC und verabreichter Dosis für: (A) intravenöse und (B) orale Verabreichung.

**[0030]** [Fig. 5](#) zeigt die Profile der Plasma-Konzentration von Paclitaxel als Funktion der Zeit nach oraler Verabreichung mit konstanter Arzneistoffkonzentration in den SEDDS, die in unterschiedlichen Dosierungen verabreicht wurden.

#### BEISPIEL 1: CHARAKTERISIERUNG VON PACLITAXEL-EMULSIONEN NACH 1:10 VERDÜNNUNG MIT WASSER

### 1. MATERIALIEN UND VERFAHREN

#### 1.1 Materialien

**[0031]** Paclitaxel (MG 853) mit 99,34 % (Gew./Gew.) Reinheit (HPLC) wurde von Farmachem (Lugano, Schweiz) bezogen. Vitamin E, Desoxychol-

säure-Natriumsalz (DOC-Na) und Tyloxapol wurden von Sigma (St. Louis, MO, USA) bezogen. D- $\alpha$ -Tocopherylpolyethylenglycolsuccinat 1000 (TPGS) war ein Geschenk von Eastman Chemical (Kingport, TN, USA). Ethanol wurde bei SDS (Peypin, Frankreich) gekauft. Alle Lösungsmittel waren von HPLC-Qualität.

## 1.2 Verfahren

### 1.2.1. Zubereitung von Paclitaxel-SEDDES mit hydriertem Polyoxyl-Rizinusöl (Vergleichsbeispiel)

**[0032]** Die Leerprobe der Formulierung bestand aus Vitamin E, TPGS, hydriertem Polyoxyl-Rizinusöl, DOC-Na und Propylenglycol. Paclitaxel wurde gewogen und der Blindprobe hinzugefügt und ausgiebig gemischt, um ein klares homogenes Gemisch zu bilden. Paclitaxel-Emulsionen können nach einer 1:10 Verdünnung der SEDDS mit destilliertem Wasser ausgebildet werden. Eine Untersuchung des ternären Phasendiagramms (S. Watnasirichaikul, N. M. Davies, T. Rades, L. G. Tucker. Preparation of biodegradable insulin nanocapsules from biocompatible microemulsions. *Pharm Res.* 17: 684-9 (2000); M. Trotta, E. Ugazio, M. R. Gasco. Pseudo-ternary phase diagrams of lecithin-based microemulsions: influence of monoalkylphosphates. *J Pharm Pharmacol.* 47: 451-4 (1995)) wurde durchgeführt, um das optimale SEDDS, das Paclitaxel zu unterschiedlichen Konzentrationen in den Bereichen von 0,5 bis 2,5 % (Gew./Gew.) enthält, zu identifizieren. In der Untersuchung des dreieckigen Phasendiagramms wurden die Konzentrationen von Vitamin E, TPGS und hydriertem Polyoxyl-Rizinusöl variiert, während die Konzentration von DOC-Na und Propylenglycol in allen Zusammensetzungen konstant bei 10 bzw. 20 % (Gew./Gew.) blieben. Die Werte, die in dem Diagramm für jeden Hilfsstoff gezeigt sind, wurden immer als prozentualer Anteil der gesamten Kombination berechnet, die tatsächlich nur 70 % der Endzusammensetzung darstellte.

### 1.2.2. Zubereitung von Paclitaxel-SEDDES mit Tyloxapol

**[0033]** Einerseits werden das Vitamin E und TPGS gemischt und DOC-Na wird hinzugefügt. Andererseits werden Tyloxapol und Ethanol gemischt und Paclitaxel wird im besagten Gemisch aufgelöst. Das Arzneistoff-haltige Tyloxapol-Ethanol-Gemisch wird dem Vitamin-E-TPGS-DOC-Na-Gemisch hinzugefügt, um ein klares homogenes öliges Gemisch zu bilden. Eine Paclitaxel-Emulsion kann durch Verdünnung der SEDDS mit destilliertem Wasser gebildet werden.

**[0034]** Eine Untersuchung des ternären Phasendiagramms wurde wie vorstehend offenbart durchgeführt. Bei Untersuchung des pseudo-ternären Pha-

sendiagramms wurden die Konzentrationen von DOC-Na, TPGS und Tyloxapol variiert, während die Konzentration von Ethanol, Vitamin E und Paclitaxel in allen Zusammensetzungen konstant blieben. Die Werte, die in dem Diagramm für jeden Hilfsstoff gezeigt sind, wurden immer als prozentualer Anteil der Kombination der drei Hilfsstoffe berechnet. Diese Kombination macht 62 % der Endzusammensetzung aus, während Ethanol, Vitamin E und Paclitaxel 38 % ausmachen.

### – Tröpfchengröße

**[0035]** Emulsionen wurden nach 1:10 Verdünnung der Paclitaxel-SEDDES mit destilliertem Wasser ausgebildet. Die Tröpfchengröße der resultierenden Emulsionen wurde durch das PCS-Verfahren unter Verwendung eines Coulter® Model N<sub>4</sub>SD (FL, USA) bestimmt.

### – Zetapotential

**[0036]** Nachdem die SEDDS 1:10 mit Wasser verdünnt worden waren, wurde das Zetapotential der resultierenden Emulsionen mit dem Malvern Zetasizer 3000 (Malvern, UK) gemessen.

### – Stabilitätsstudie

**[0037]** Optimale aus 1.2.1 erhaltene SEDDS-Formulierungen, die 0,5, 1,0, 1,5, 2,0, 2,5 und 3 % (Gew./Gew.) Paclitaxel enthielten, wurden vorbereitet. Mikroemulsionen wurden nach 1:10 Verdünnung mit vorgewärmtem destilliertem Wasser (37 °C) gebildet und dann bei 37 °C aufbewahrt, um die mögliche Präzipitation von Paclitaxel zu überwachen. Die chemische Stabilität von Paclitaxel in SEDDS, die 0,5-3 % (Gew./Gew.) Paclitaxel enthielten, wurde bei 4 und 25 °C unter Nutzung eines analytischen HPLC-Verfahrens überwacht (M. Andreeva, P. D. Ledmann, L. Binder, V. W. Armstrong, H. Meden, M. Binder, M. Oellerich. A simple and reliable reversed-phase high-performance liquid chromatographic procedure for determination of paclitaxel (taxol) in human serum. *Ther Drug Monit.* 19: 327-32 (1997); A. Sharma, W. D. Conway, R. M. Straubinger. Reversed-phase high-performance liquid chromatographic determination of taxol in mouse plasma. *J Chromatogr B Biomed Appl.* 655: 315-9 (1994)).

## 2. ERGEBNISSE

### 2.1 SEDDS-Zubereitung

#### 2.1.a SEDDS mit hydriertem Polyoxyl-Rizinusöl (Vergleichsbeispiel)

**[0038]** [Fig. 1a](#) zeigt, dass die Formulierungen im schattierten Bereich A des ternären Diagramms, die 1,25 % Paclitaxel, 10 % DOC-Na und 20 % Propylen-



glycol enthalten, nach 1:10 Verdünnung mit Wasser Mikroemulsionen und/oder Mizellen-Lösungen ausbilden können. Die resultierenden Mikroemulsionen oder Mizellen-Lösungen können für wenigstens 6 Stunden ohne Paclitaxel-Präzipitation physikalisch stabil bleiben. Die in der Mitte vom Bereich A gelegene Kombination von Vitamin E (28,5 % Gew./Gew.), TPGS (43,9 % Gew./Gew.) und hydriertem Polyoxyl-Rizinusöl (28,5 % Gew./Gew.) wurde als optimale Formulierung ausgewählt. Die entsprechende optimale Leerprobe der Formulierung bestand folglich aus (% Gew./Gew.) Vitamin E (20), TPGS (30), hydriertem Polyoxyl-Rizinusöl (20), DOC-Na (10) und Propylenglycol (20).

**[0039]** Die im Bereich B gelegenen Formulierungen bilden nach wässriger Verdünnung (1:10) Mikroemulsionen oder Mizellen-Lösungen aus, aber Paclitaxel-Präzipitation trat innerhalb von 6 Stunden auf.

**[0040]** Die im Bereich C gelegenen Formulierungen können Emulsionen oder opake Dispersionen mit einer hauptsächlichen Tröpfchengröße ausbilden, die größer als 100 nm ist, wobei innerhalb von 6 Stunden keine Paclitaxel-Präzipitation beobachtet wurde.

**[0041]** Vitamin E, das in Paclitaxel-SEDDS verwendet wird, bildet nach Verdünnung der SEDDS mit einer wässrigen Phase die Ölphase in den resultierenden Mikroemulsionen. Vitamin E kann nicht nur den Einbau von Paclitaxel in SEDDS verbessern, um eine stabile Mikroemulsion zu bilden, sondern es könnte auch, indem es freie Radikale abfängt, vorteilhafte Schutzeffekte bewirken (K. Kline, W. Yu, B. G. Sanders. Vitamin E: mechanisms of action as tumor cell growth inhibitors. *J Nutr.* 131: 161S-163S (2001)). Ferner hemmt TPGS, eine wasserlösliche grenzflächenaktive Substanz, das P-gp-Efflux-System und hat somit einen förderlichen Effekt, indem es die orale Resorption von Paclitaxel verbessert (R. J. Sokol, et al. Improvement of cyclosporin absorption in children after liver transplantation by means of water-soluble vitamin E. *Lancet.* 338: 212-4 (1991) und J. M. Dintaman, J. A. Silverman. Inhibition of P-glycoprotein by D-alpha-tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate (TPGS). *Pharm Res.* 16: 1550-6 (1999)).

#### 2.1.b. SEDDS mit Tyloxapol

**[0042]** [Fig. 1b](#) zeigt, dass die Formulierungen im grauen Bereich des ternären Diagramms, die 3 % Paclitaxel, 5 % Vitamin E und 30 % Ethanol enthalten, nach 1:10 Verdünnung mit Wasser Mikroemulsionen und/oder Mizellen-Lösungen ausbilden können. Die resultierenden Mikroemulsionen oder Mizellen-Lösungen mit einer Tröpfchengröße im Bereich von 1 bis 10 nm können für wenigstens 2 Stunden ohne Paclitaxel-Präzipitation physikalisch stabil bleiben. Die nahe der Mitte vom Bereich A gelegenen Kombinationen von TPGS (20-40 % Gew./Gew.), Natriumdeso-

xycholat (2-20 % Gew./Gew.) und Tyloxapol (20-40 % Gew./Gew.) wurde als optimale Formulierungen ausgewählt.

**[0043]** Die im dunkelgrauen Bereich B des ternären Diagramms gelegenen Formulierungen bilden nach wässriger Verdünnung (1:10) Submikrometer-Emulsionen oder Mizellen-Lösungen mit einer Tröpfchengröße im Bereich von 40 bis 400 nm aus, wobei keine Paclitaxel-Präzipitation für wenigstens 2 Stunden auftrat.

### 2.2 Physikalisch-chemische Charakterisierung

#### 2.2.a. SEDDS mit hydriertem Polyoxyl-Rizinusöl (Vergleichsbeispiel)

**[0044]** Nach 1:10 Verdünnung der Paclitaxel-SEDDS (1,25 % Gew./Gew.) mit destilliertem Wasser war die Tröpfchengröße der resultierenden Mikroemulsionen  $31,5 \pm 4,0$  nm bei unimodalen Ergebnissen und  $1,0 \pm 0,4$  nm bei SDP-gewichteten Ergebnissen. Die resultierenden Mikroemulsionen waren negativ geladen und der Zetapotentialwert war  $-45,5 \pm 0,5$  % mV.

#### 2.2.b. SEDDS mit Tyloxapol

**[0045]** Nach 1:10 Verdünnung der Paclitaxel-SEDDS mit destilliertem Wasser (3 % Gew./Gew.) war die Tröpfchengröße der resultierenden Mikroemulsionen  $0,95 \pm 0,09$  nm.

### 2.3. Stabilitätsstudie

**[0046]** Nach 1:10 Verdünnung optimaler, unterschiedlicher Paclitaxel-Konzentrationen enthaltender SEDDS war die Arzneistoff-Präzipitation der resultierenden Mikroemulsionen von der Paclitaxel-Ausgangskonzentration in den SEDDS abhängig. Die physikalische Stabilität von Paclitaxel in Mikroemulsionen nahm mit dem Anstieg der Paclitaxel-Konzentration in den SEDDS-Formulierungen ab. Wenn die Paclitaxel-Konzentrationen niedriger als 1,25 % (Gew./Gew.) waren, war die Präzipitationszeit länger als 6 Stunden. Wenn die Konzentration 0,5 % (Gew./Gew.) war, wurde über 6 Monate keine Präzipitation beobachtet. Wenn die Paclitaxel-Konzentration höher als 1,5 % (Gew./Gew.) war, fiel der Arzneistoff schnell aus den resultierenden Mikroemulsionen aus. Die Präzipitationszeit lag über 2 Stunden, als die Konzentration auf 2,5 % (Gew./Gew.) angehoben wurde.

**[0047]** Die vorausgehenden chemischen Stabilitätsstudien deuteten darauf hin, dass Paclitaxel in negativ geladenen SEDDS bei 4 und 25 °C stabil war. Der Arzneistoff-Gehalt der SEDDS bei 4 und 25 °C veränderte sich über 3 Monate nicht.

## BEISPIEL 2: PHARMAKOKINETIK VON PACLITAXEL-SEDDS

## 1. MATERIALIEN UND VERFAHREN

## 1.1 Tierstudie

**[0048]** Experimente wurden mit männlichen, 200-250 g wiegenden Sprague-Dawley-Ratten (Sprague-Dawley, S.D.) durchgeführt, welche über Nacht bei freiem Zugang zu Wasser 12-14 Stunden fasteten. Die Versuchsabläufe wurden vom Komitee für Nutzung und Pflege von Tieren der Hebrew University of Jerusalem genehmigt. Nach 1:10 Verdünnung der 0,5, 1,25 oder 2,5 % Paclitaxel enthaltenden SEDDS mit Wasser (oral) oder Kochsalzlösung (intravenös) wurden die Mikroemulsionen oral oder intravenös mit Dosierungen von 2,0, 5,0 bzw. 10,0 mg/kg Paclitaxel verabreicht. In den Studien wurde, falls angegeben, CsA (40 mg/kg, Neoral®; Novartis, Basel, Schweiz) 10 Minuten vor oraler Verabreichung der Paclitaxel-SEDSS oral verabreicht. Blutproben wurden zu den Zeitpunkten 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 12 und 24 Stunden nach oraler Dosisgabe entnommen und in Heparin enthaltenden Röhrchen aufgefangen. Zusätzliche Proben wurden 1, 5, 15 Minuten und 1,5 h und 3 h post intravenöser Dosisgabe entnommen. Zu jedem der Zeitpunkte wurden 3 Ratten für die Blutentnahme geopfert. Alle Blutproben wurden sofort nach der Blutentnahme eiskühlt und 15 Minuten bei 4000 U/min für zentrifugiert, um das Plasma zu gewinnen. Aliquote wurden bei -20 °C bis zur Analyse aufbewahrt.

## 1.2 Analyse von Paclitaxel

**[0049]** Vor der Extraktion wurden 0,05-2,0 ml Rattenplasma, das bis zu insgesamt 2,0 ml mit zweifach destilliertem Wasser für die intravenöse Verabreichung verdünnt wurde, oder 2,0 ml Plasma für die orale Verabreichung mit 0,3 µg Taxotere® gemischt und in 50 µl Methanol gelöst, was als interner Standard verwendet wurde. Die Extraktion von Paclitaxel wurde durch die Zugabe von 4,0 ml tert-Butylmethylether und durch 1-minütiges Vortex-Mischen der Probe erreicht. Das Gemisch wurde dann 10 Minuten bei 4000 U/min zentrifugiert, wonach 3,0 ml der organischen Schicht in ein sauberes Röhrchen überführt und unter Verwendung eines Labconco Vortex Evaporators (Lumitron Electronic Instrument Ltd., MO, USA) bei 20 °C im Vakuum zur Trockenheit eingedampft wurden. Ungefähr 200 µl mobile Phase wurden verwendet, um den Rückstand aufzunehmen, und 80 µl Aliquot wurden ins HPLC eingespritzt, das mit einer Hypersil® BDS-C<sub>18</sub> (5 µm, 250 × 4,6 mm; Alltech, Deerfield, IL, USA) Trennsäule und einer Beta-sil C<sub>18</sub> (5 µm, 10 × 4,6 mm, Alltech, Deerfield, IL, USA) Vorsäule ausgestattet war. Die Detektionswellenlänge von Paclitaxel war 227 nm. (M. Andreeva, P. D. Iedmann, L. Binder, V. W. Armstrong, H. Meden,

M. Binder, M. Oellerich. A simple and reliable reverse-phase high-performance liquid chromatographic procedure for determination of paclitaxel (taxol) in human serum. *Ther Drug Monit.* 19: 327-32 (1997); A. Sharma, W. D. Conway, R. M. Straubinger. Reverse-phase high-performance liquid chromatographic determination of taxol in mouse plasma. *J Chromatogr B Biomed Appl.* 655: 315-9 (1994)). Die mobile Phase war Acetonitril-Wasser (48:52) und wurde mit einer Fließgeschwindigkeit von 1,5 ml/min gepumpt. Die Analyse wurde bei Zimmertemperatur durchgeführt. Die Retentionszeiten von Paclitaxel und Docetaxel waren 12,4 bzw. 11,0 min. Die Untergrenze für die Quantifizierung von Paclitaxel war 10 ng/ml, und der Bereich der linearen Reaktion war 50-800 ng/ml ( $r^2 > 0,9990$ ). Die beobachtete Ausbeute von Paclitaxel war 96,8-101,6 %, und die Versuchsschwankungen innerhalb und zwischen den Tagen waren geringer als 5,6 %.

## 1.3 Pharmakokinetische Datenanalyse

**[0050]** Pharmakokinetische Parameter im Plasma wurden aus den Daten der gepoolten Konzentration als Funktion der Zeit jedes Experiments mit dem statistischen Moment-Algorithmus unter Verwendung des WinNonlin Programm-Pakets gewonnen. Die  $AUC_{0-24}$  für den Zeitpunkt 0 bis zum Zeitpunkt 24 h ( $T_{24}$ ) wurde unter Verwendung der linearen Trapezmethode berechnet und  $AUC_{0-\infty}$  wurde berechnet, indem die Konzentration am 24 h-Datenpunkt ( $C_{24}$ ) durch die Eliminationsgeschwindigkeitskonstante ( $k$ ) wie folgt dividiert wurde:

$$AUC_{0-\infty} = AUC_{0-24} + C_{24}/k$$

**[0051]** Die Fläche unter der ersten Momentkurve (AUMC) wurde wie folgt berechnet:

$$AUMC_{0-\infty} = AUMC_{0-24} + (T_{24} \cdot C_{24})/k + C_{24}/k$$

**[0052]** Die relative Bioverfügbarkeit ( $Fr$ ) und die systemische (absolute) Bioverfügbarkeit ( $Fa$ ) wurden wie folgt berechnet:

$$Fr = [(AUC_{SEDSS})_{oral}/(AUC_{Taxol})_{oral}]_{0-\infty}$$

$$Fa = [(AUC_{Test})_{oral}/(AUC_{Taxol})_{i.v.}]_{0-\infty}$$

**[0053]** Folglich wurden  $fr$  und  $fa$ , die relative bzw. absolute Bioverfügbarkeit zum Zeitpunkt 24 h, wie folgt berechnet:  $fr = [(AUC_{SEDSS})_{oral}/(AUC_{Taxol})_{oral}]_{0-24}$   $fa = [(AUC_{Test})_{oral}/(AUC_{Taxol})_{i.v.}]_{0-24}$

**[0054]** Die mittlere Verweilzeit (mean residence time, MRT) wurde bestimmt, indem  $AUMC_{0-\infty}$  durch  $AUC_{0-\infty}$  dividiert wurde.



## 2. ERGEBNISSE

## 2.1 Intravenöse Verabreichung

**[0055]** Nach i.v. Verabreichung gewonnene Daten der Paclitaxel-Plasma-Konzentration wurden mit den Ein-Kompartiment- und Zwei-Kompartiment-Modellen analysiert. Die **Fig. 2(A), (B) und (C)** zeigen die Profile für die logarithmischen Arzneistoffkonzentrationen als Funktion der Zeit nach i.v. Verabreichung von Taxol® und Paclitaxel-SEDDS mit Dosen von 2, 5 bzw. 10 mg/kg.

**[0056]** Die Clearance (Cl) von Paclitaxel in Taxol® war 513,6, 433,8 und 118,3 (ml/h·kg) bei den Dosen von 2, 5 bzw. 10 mg/kg. Die Clearance (Cl) von Paclitaxel in SEDDS war 455,4, 493,6 und 137,3 (ml/h·kg) bei den Dosen von 2, 5 bzw. 10 mg/kg. Die  $AUC_{0-\infty}$  von Paclitaxel in Taxol® war 3894,4 (ng·h/ml) bei den Dosen von 2 mg/kg, und sie erhöhte sich auf 11525,5 (ng·h/ml) bei den Dosen von 5 mg/kg und 84517,5 (ng·h/ml) bei den Dosen von 10 mg/kg. Die  $AUC_{0-\infty}$  von Paclitaxel in SEDDS war 4392,1 (ng·h/ml) bei der Dosis von 2 mg/kg, und sie sprang zu 10129,9 (ng·h/ml) bei der Dosis von 5 mg/kg und 72846 (ng·h/ml) bei der Dosis von 10 mg/kg. Die maximale Konzentration ( $C_{max}$ ) und die  $AUC_{0-\infty}$  von Paclitaxel erhöhten sich unverhältnismäßig mit höheren Dosierungen, und die Clearance von Paclitaxel sank mit der Erhöhung der Dosis, was ein nicht-lineares oder sättigbares pharmakokinetisches Verhalten von Taxol® und SEDDS andeutet. Die MRT und das Verteilungsvolumen im Fließgleichgewicht ( $V_{ss}$ ) sanken mit der Erhöhung der Dosis, jedoch waren die MRT und das  $V_{ss}$  von Paclitaxel-SEDDS verglichen mit Taxol® kleiner.

**[0057]** Die absolute Bioverfügbarkeit von Paclitaxel-SEDDS war 112,1 % bei der Dosis von 2 mg/kg und sie sank auf 87,9 % bei der Dosis von 5 mg/kg und auf 86,2 % bei der Dosis von 10 mg/kg.

**[0058]** In der vorliegenden Studie zeigte Taxol® schwerwiegende Toxizitätsprobleme, und ungefähr 30 % der Ratten starben bei der Dosis von 10 mg/kg. Im Gegensatz hierzu gab es bei Paclitaxel-SEDDS bei derselben Dosis keine Nebenwirkungen.

## 2.2 Orale Verabreichung

**[0059]** Die **Fig. 3(A), (B) und (C)** zeigen die Profile der Plasma-Konzentration von Paclitaxel als Funktion der Zeit nach oraler Verabreichung mit Dosen von 2, 5 bzw. 10 mg/kg Paclitaxel.

**[0060]** Profile der Plasma-Konzentration von Paclitaxel als Funktion der Zeit nach oraler Verabreichung von 2 mg/kg Paclitaxel-SEDDS mit 40 mg/kg CsA werden in **Fig. 3(D)** gezeigt.

**[0061]** Nach 1:10 Verdünnung von Paclitaxel-SEDDS mit destilliertem Wasser wurden die resultierenden Mikroemulsionen den Ratten sofort oral verabreicht. Die Werte von  $C_{max}$  waren zwischen 40 und 60 ng/ml, ausgenommen die Werte für zusammen mit CsA (160 ng/ml) verabreichte Paclitaxel-SEDDS.

**[0062]** Verglichen mit Taxol® erhöhte sich die  $AUC_{0-24}$  von Paclitaxel-SEDDS leicht bei allen angegebenen Dosen. Die Fr von Paclitaxel-SEDDS zwischen 0 und 24 h erhöhte sich im Bereich von 1,5 bis 10 % und diese Erhöhung war umgekehrt proportional zu Erhöhung der Dosis. Die fa von Paclitaxel-SEDDS zwischen 0 und 24 h war so hoch wie 28,1 % bei der Dosis von 2 mg/kg und dann sank sie auf 8,3 % bei der Dosis von 5 mg/kg und 1,1 % bei der Dosis von 10 mg/kg. Wenn jedoch von Taxol® als Standard-Formulierung für die Auswertung der Bioverfügbarkeit von Paclitaxel-SEDDS ausgegangen wird, erhöhte sich die relative Bioverfügbarkeit (Fr) von Paclitaxel-SEDDS um 1,5 % bei der Dosis von 2 mg/kg, aber es erhöhte sich um 43,8 % bzw. 14,4 % bei den Dosen von 5 bzw. 10 mg/kg. Die absolute Bioverfügbarkeit (Fa) war 42,7, 22,2 und 1,0 % bei den Dosen von 2, 5 bzw. 10 mg/kg Paclitaxel.

**[0063]** Verglichen mit den nüchternen Ratten zeigte die AUC von Paclitaxel-SEDDS bei nicht nüchternen Ratten bei der Dosis von 5 mg/kg eine kleine Abnahme, aber sie war höher als diejenige von Taxol®. Dieses Ergebnis deutete darauf hin, dass es einen geringfügigen Einfluss der Nahrungsaufnahme auf die Resorption von Paclitaxel gab. Bei derselben Dosis (10 mg/kg Paclitaxel) aber unterschiedlichen Konzentrationen (0,5 und 2,5 % Gew./Gew.) von Paclitaxel in SEDDS war die AUC von SEDDS mit 0,5 % Gew./Gew. Paclitaxel höher als diejenige von SEDDS mit 2,5 % Gew./Gew. Paclitaxel (**Fig. 3C**). Dies deutete darauf hin, dass die Hilfsstoffkonzentration die Resorption von Paclitaxel in SEDDS geringfügig verbessern konnte. Wenn sie zusammen mit CsA (40 mg/kg) verabreicht wurden, stieg die  $AUC_{0-24}$  von Paclitaxel-SEDDS verglichen mit derjenigen von Taxol® um das 1,73-fache und verglichen mit derjenigen von SEDDS ohne CsA bei einer Dosierung von 2 mg/kg Paclitaxel um das 1,59-fache. Ferner erhöhte sich  $C_{max}$  erheblich und erreichte ein therapeutisches Niveau (0,1 µmol, äquivalent zu 85 ng/ml). Die Dauer der Plasmakonzentration über 0,1 µmol hielt 4,0 h nach oraler Paclitaxel-SEDDS-Verabreichung mit der Dosis von 2 mg/kg, verabreicht zusammen mit 40 mg/kg CsA, an; dieser Schwellenwert wurde aber nach oraler Verabreichung von Taxol® oder SEDDS allein nach einer Einzeldosis-Verabreichung nicht erreicht. Die relative Bioverfügbarkeit (Fr) von Paclitaxel-SEDDS mit CsA war 133,9 % und die absolute Bioverfügbarkeit (Fa) war 56,4 % bei einer Dosis von 2 mg/kg. Dies deutet darauf hin, dass CsA die Bioverfügbarkeit von Paclitaxel außerordentlich erhöhen

kann, was früher berichtete Ergebnisse bestätigt (J. M. M. Tergwagt, M. M. Malingre, J. H. Beijnen, W. W. B. Huinink, H. Rosing, F. J. Koopman, O. van Tellin-gen, S. Swart und J. H. M. Schellens. Coadministra-tion of oral cyclosporin A enables oral therapy with paclitaxel. Clin Cancer Res. 5: 3379-84 (1999); C. D. Britten, S. D. Baker, L. J. Denis, T. Johnson, R. Drengler, L. L. Siu, K. Duchin, J. Kuhn und E. K. Ro-winsky. Oral paclitaxel and concurrent cyclosporin A: targeting clinically relevant systemic exposure to pa-clitaxel. Clin Cancer Res. 6: 3459-68 (2000)).

**[0064]** Die  $MRT_{0-24}$  von Paclitaxel-SEDDS war ähn-lich derjenigen von Taxol® bei allen angegebenen Do-sen, außer bei derjenigen von zusammen mit CsA verabreichten Paclitaxel-SEDDS. Die  $MRT_{0-\infty}$  von Pa-clitaxel-SEDDS verglichen mit derjenigen von Taxol® erhöhte sich bei hohen Dosen. Die  $MRT_{0-24}$  und  $MRT_{0-\infty}$  von zusammen mit CsA verabreichten Pacli-taxel-SEDDS waren die kürzesten unter allen oralen Formulierungen bei verschiedenen Dosen.

**[0065]** Im Vergleich zu Taxol® nahm die relative Bio-verfügbarkeit von Paclitaxel-SEDDS um 43,8 % bei der Dosis von 5 mg/kg und um 14,1 bzw. 25,1 % bei den Dosen von 10 mg/kg bei der 2,5 und 0,5 % (Gew./Gew.) Paclitaxel enthaltende SEDDS-Formu-lierung zu. Bei gleicher Konzentration der Hilfsstoffe in der Formulierung erzielte die Dosis von 5 mg/kg Paclitaxel die höchste Bioverfügbarkeit, was darauf hindeutet, dass 1,25 % (Gew./Gew.) Paclitaxel in SEDDS die optimale Konzentration war. Die unver-hältnismäßige Verminderung der mittleren  $C_{max}$ - und  $AUC_{0-\infty}$ -Werte (**Fig. 4B**) bei Erhöhung der Dosis legte nahe, dass es sich bei der Resorption von oralem Pa-clitaxel um einen sättigbaren Vorgang handelt.

**[0066]** Diese Studie zeigt, dass sich nach 1:10 Ver-dünnung der SEDDS mit einer wässrigen Phase Pa-clitaxel-Mikroemulsionen ausbilden können. Die re-sultierenden Mikroemulsionen tragen eine negative oder eine positive Ladung. Die orale Bioverfügbarkeit von Paclitaxel konnte erheblich verbessert werden, wenn Paclitaxel zu SEDDS formuliert war.

**[0067]** Ein zusätzlicher Vorteil der SEDDS kann in der Bequemlichkeit und der Compliance des Patien-ten gefunden werden. Um eine orale Dosis von 90 mg/m<sup>2</sup> Paclitaxel zweimal täglich zu verabreichen, würden 30 ml von im Handel verfügbarem Taxol® er-forderlich sein. Dies könnte die Möglichkeit der Präzi-pitation des Arzneistoffs mit sich bringen und die kommerzielle Brauchbarkeit des Produkts erschwe-ren. Über dieses Problem müsste man sich jedoch mit den in der vorliegenden Studie verwendeten SEDDS keine Sorgen machen, da die Verabrei-chungsdosis von ca. 180 mg, die für eine 90 mg/m<sup>2</sup> Dosis erforderlich wäre, nur 6-12 ml in einem Glas Wasser aufgelöst betragen würden, sofern die ver-wendete Arzneistoff-Konzentration 2,5 bzw. 1,25 %

(Gew./Gew.) beträgt. Und letztlich deuten die verbes-serten Fr- und Fa-Werte daraufhin, dass SEDDS ein vielversprechendes System zur Verbesserung der oralen Bioverfügbarkeit von Paclitaxel ist.

### Patentansprüche

1. Pharmazeutische Zusammensetzung in Form eines selbst-mikroemulgierenden Arzneistoffzufuhr-systems, umfassend:

- ein oder mehrere Taxoid(e),
- Vitamin E,
- ein Cosolvens, das bevorzugt aus Propylenglycol und Ethanol ausgewählt ist,
- ein oder mehrere Gallensäuresalze,
- TPGS und
- Tyloxapol.

2. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1, in der das Gallensäuresalz Natriumdes-oxycholat ist.

3. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 2, in der das Natriumdesoxycholat 1 bis 40 % (Gew./Gew.) der Endzusammensetzung darstellt.

4. Pharmazeutische Zusammensetzung nach ir-gendeinem der Ansprüche 1 bis 3, in der Vitamin E 2 bis 6 % (Gew./Gew.) der Endzusammensetzung aus-macht.

5. Pharmazeutische Zusammensetzung nach ir-gendeinem der Ansprüche 1 bis 4, in der das Taxoid aus Paclitaxel, Docetaxel ausgewählt ist.

6. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 5, in der das Taxoid Paclitaxel ist.

7. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 6, in der der relative Anteil von Paclitaxel zwischen 0,5 und 4 % (Gew./Gew.) liegt.

8. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 7, in der der relative Anteil von Paclitaxel 3 % (Gew./Gew.) beträgt.

9. Pharmazeutische Zusammensetzung nach ir-gendeinem der Ansprüche 1 bis 8, in der die relativen Anteile von Vitamin E, TPGS, Natriumdesoxycholat und Tyloxapol 2-6 %, 5-60 %, 1-40 % bzw. 5-70 % (Gew./Gew.) der gesamten Ölphase betragen.

10. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 9, in der die relativen Anteile von Vitamin E, TPGS, Natriumdesoxycholat und Tyloxapol 3-5 %, 20-35 %, 2-20 % bzw. 20-40 % (Gew./Gew.) der ge-samten Ölphase betragen.

11. Pharmazeutische Zusammensetzung nach den Ansprüchen 1 bis 10, in der die relativen Anteile

von Propylenglycol im Bereich von 0-50 % (Gew./Gew.) der Endformulierung liegen und die relativen Anteile von Ethanol im Bereich von 5-50 % (Gew./Gew.) der Endformulierung liegen.

12. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 11, in der der relative Anteil von Propylenglycol 20 % (Gew./Gew.) der Endformulierung beträgt.

13. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 11, in der der relative Anteil von Ethanol 30 % (Gew./Gew.) der Endformulierung beträgt.

14. Pharmazeutische Dosierungsform, umfassend eine selbst-emulgierende Zusammensetzung nach irgendeinem der Ansprüche 1 bis 13 und pharmazeutische Hilfsstoffe.

15. Pharmazeutische Dosierungsform nach Anspruch 14, die für den oralen Verabreichungsweg geeignet ist.

16. Orale pharmazeutische Dosierungsform nach Anspruch 15, in der die Zusammensetzung in einer Weich- oder in einer Hartgelatine kapsel eingekapselt ist.

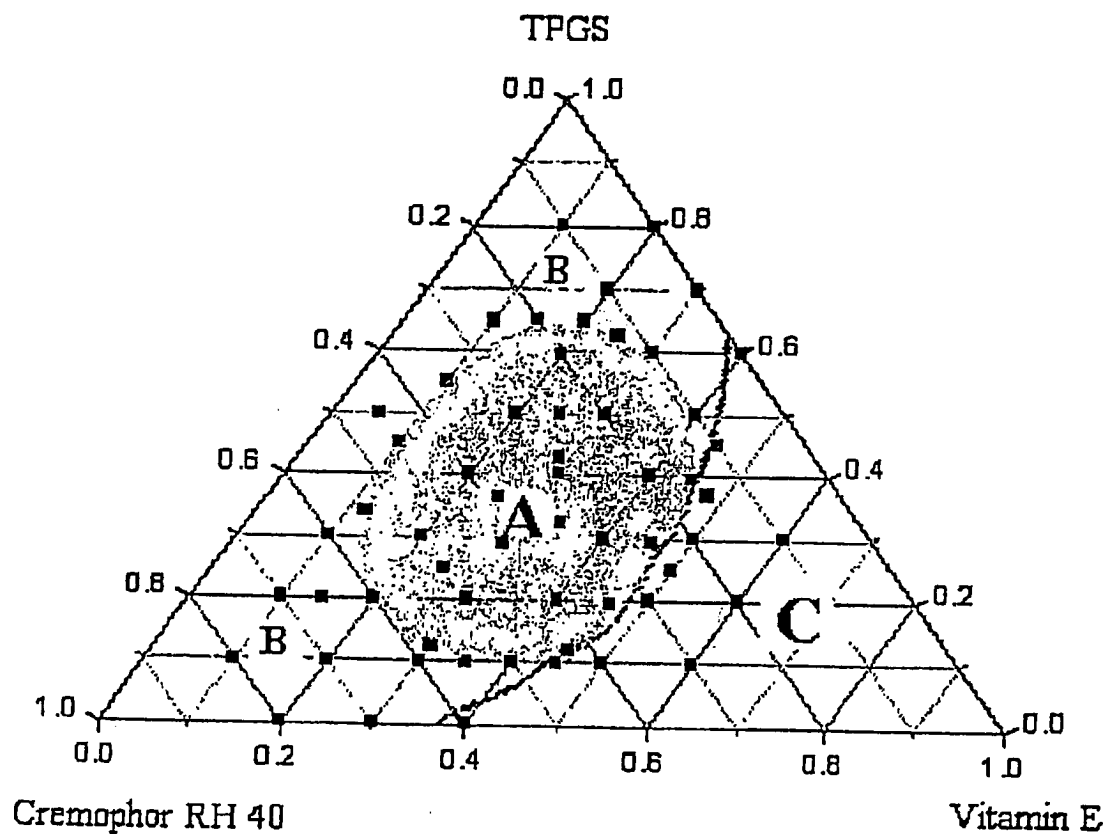
17. Orale pharmazeutische Dosierungsform nach Anspruch 16, in der die Zusammensetzung ein flüssiges öliges Präparat ist.

18. Verwendung einer selbst-mikroemulgierenden Zusammensetzung nach irgendeinem der Ansprüche 1 bis 17 für die Herstellung eines Medikaments, das bei der Behandlung von auf ein Taxoid ansprechenden Krankheiten nützlich ist.

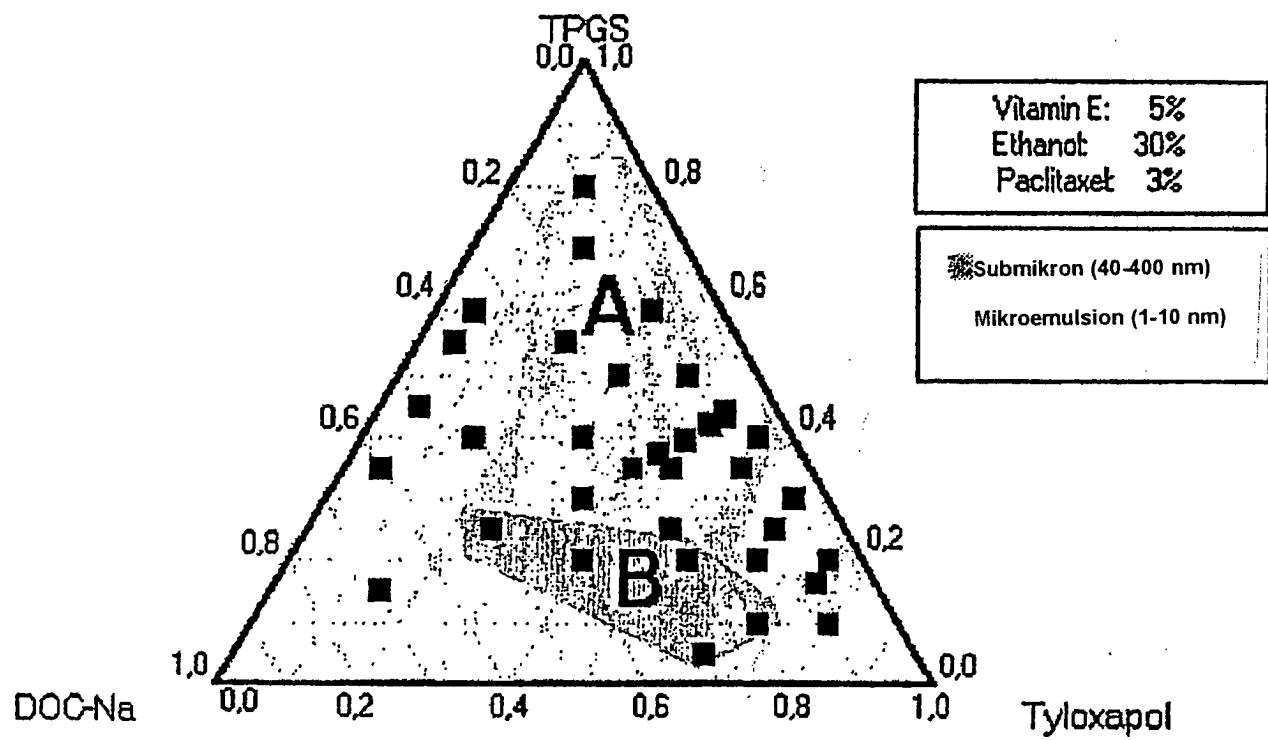
19. Verwendung nach Anspruch 18 zur Verabreichung an Patienten, die gleichzeitig damit oder davor ein die Bioverfügbarkeit erhöhendes Mittel und/oder ein weiteres Antitumormittel erhalten.

Es folgen 7 Blatt Zeichnungen

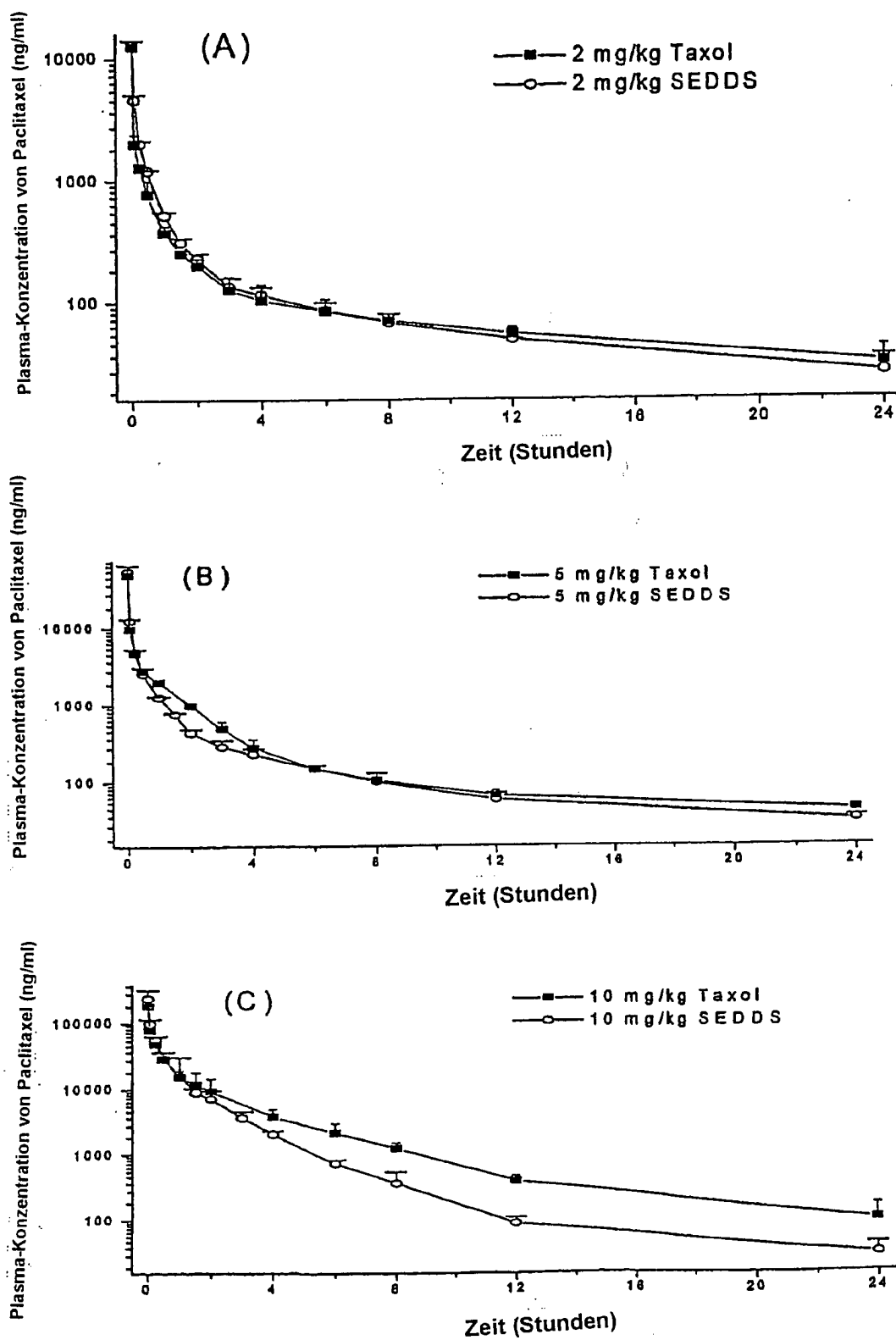
Figur 1a



Figur 1b

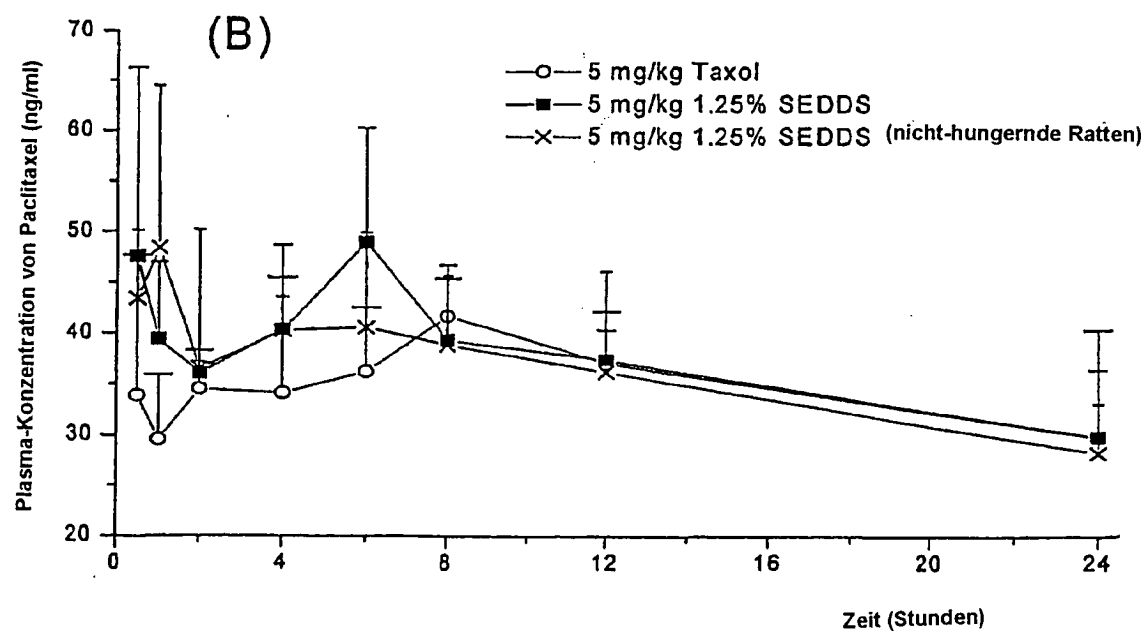
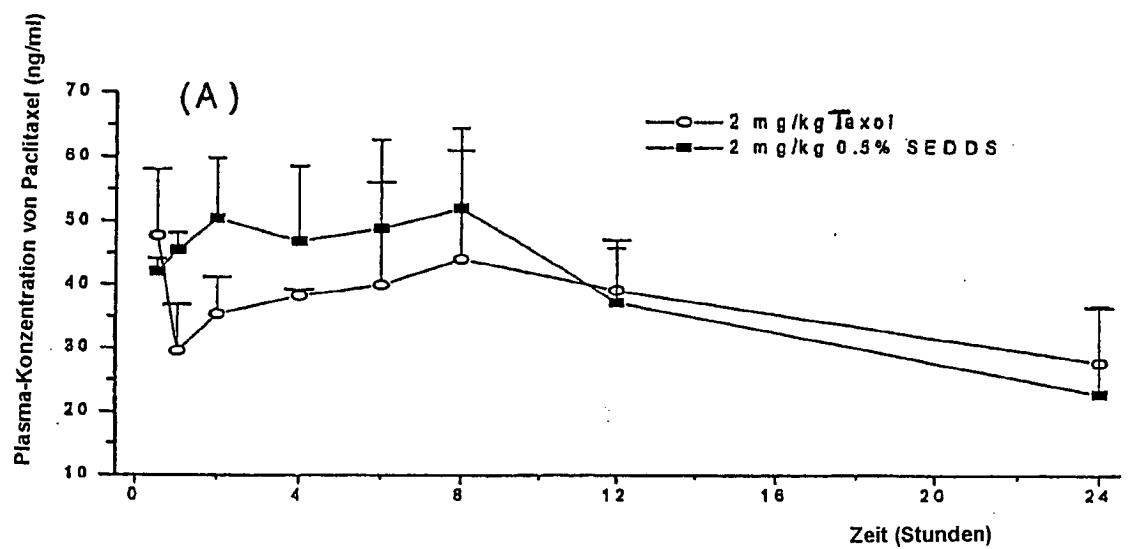


Figur 2

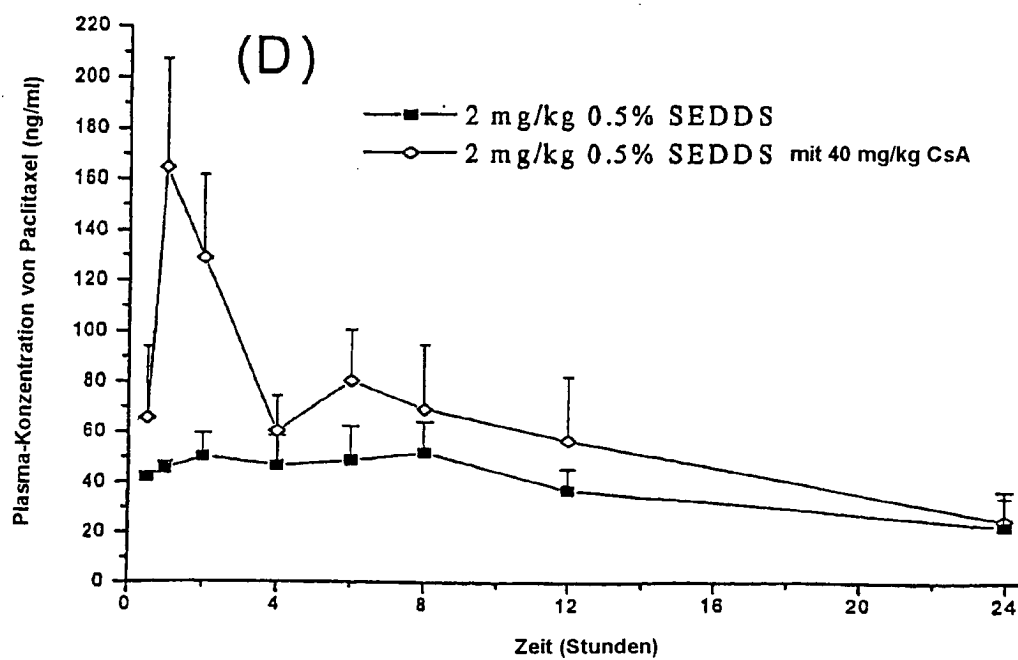
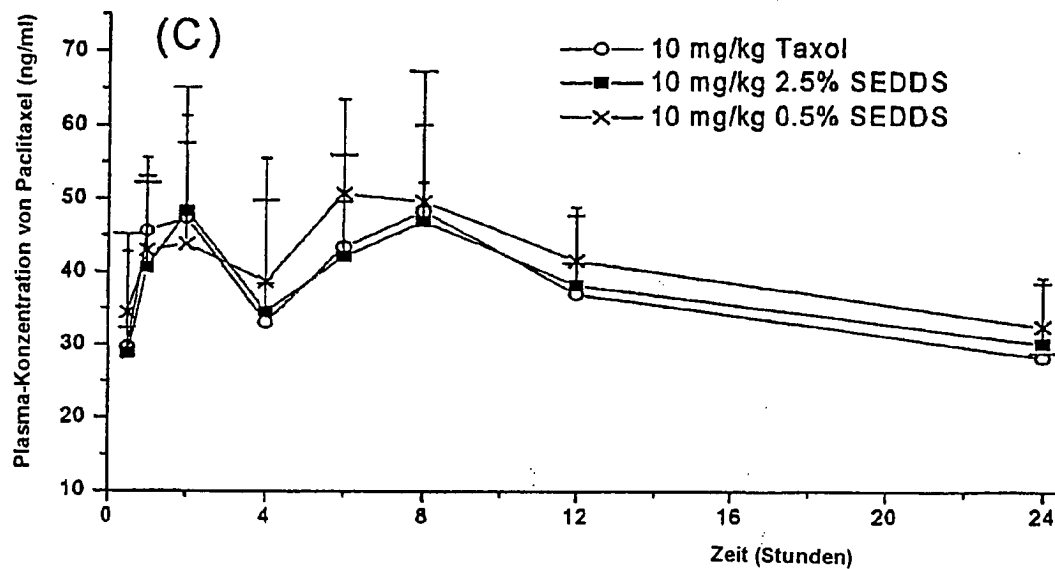




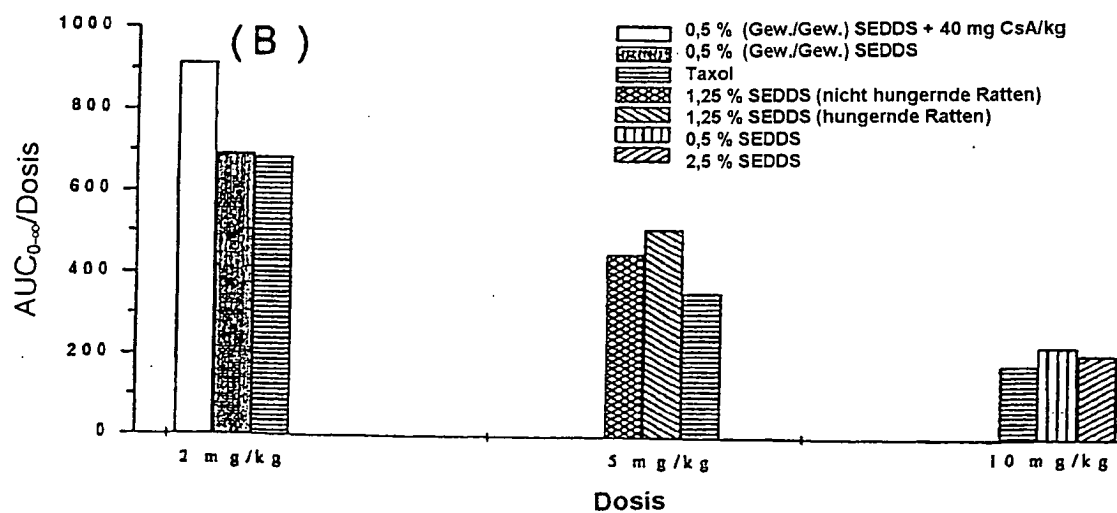
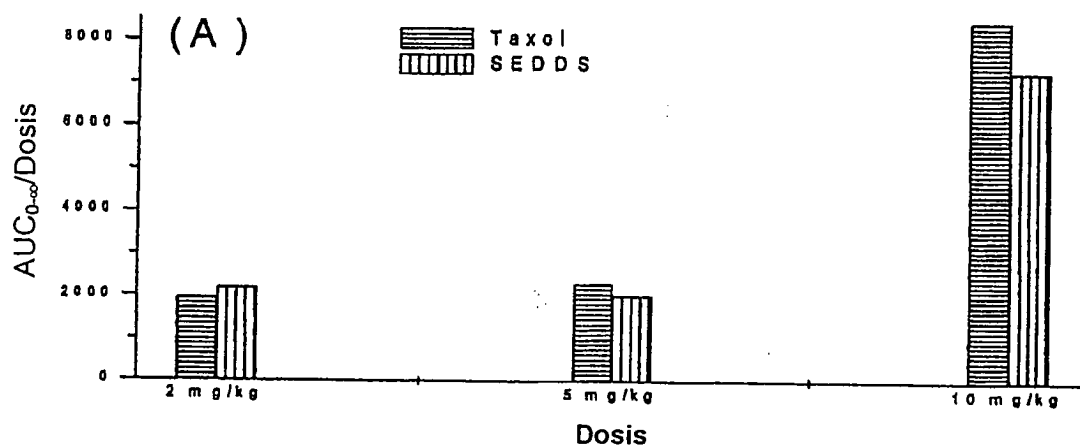
Figur 3



Figur 3 (fortgesetzt)



Figur 4



Figur 5

