



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 699 24 740 T2 2005.09.01

(12)

## Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 113 785 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 699 24 740.3

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/US99/12840

(96) Europäisches Aktenzeichen: 99 935 313.9

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 00/04875

(86) PCT-Anmeldetag: 20.07.1999

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: 03.02.2000

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 11.07.2001

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: 13.04.2005

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 01.09.2005

(51) Int Cl.<sup>7</sup>: A61K 9/08

A61K 47/28, A61K 47/36, A61K 31/575

(30) Unionspriorität:

94069 P 24.07.1998 US

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(73) Patentinhaber:

Yoo, Seo Hong, Wyckoff, N.J., US

(72) Erfinder:

Yoo, Seo Hong, Wyckoff, New Jersey 07481, US

(74) Vertreter:

Kador & Partner, 80469 München

(54) Bezeichnung: KLARE WÄSSRIGE LÖSUNGEN ENTHALTEND GALLENSÄUREN

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 eingelebt, 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****HINTERGRUND DER ERFINDUNG**

**[0001]** Gallensäuresalze, die organische, von Cholesterol abgeleitete Säuren sind, sind natürliche ionische Detergenzien, die bei der Absorption, dem Transport und der Sekretion von Lipiden eine zentrale Rolle spielen. In der Gallensäurechemie weist der Steroidkern von Gallensäuresalzen den Perhydrocyclopentanophenanthrenkern auf, der für alle Perhydrosteroide üblich ist. Unterscheidende Merkmale von Gallensäuren umfassen einen gesättigten 19-Kohlenstoffsterolkern, einen Beta-orientierten Wasserstoff an Stelle 5, eine verzweigte, gesättigte 5-Kohlenstoffseitenkette, die in einer Carbonsäure endet, und eine alpha-orientierte Hydroxylgruppe in der 3-Stellung. Der einzige Substituent, der in den meisten natürlichen Gallensäuren auftritt, ist die Hydroxylgruppe. Bei den meisten Säugern sind die Hydroxylgruppen an den Stellungen 3, 6, 7 oder 12.

**[0002]** Die allgemein bekannten Gallensäuren unterscheiden sich in erster Linie in der Anzahl und Orientierung von Hydroxylgruppen an dem Sterolring. Der Ausdruck primäre Gallensäure bezieht sich auf die, die durch die Leber denovo-synthetisiert wurden. Bei Menschen umfassen die primären Gallensäuren Cholsäure(3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -dihydroxy-5 $\beta$ -cholansäure) („CA“) und Chenodesoxycholsäure(3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -dihydroxy-5 $\beta$ -cholansäure) („CDCA“). Die Dehydroxylierung dieser Gallensäuren durch Darmbakterien produziert die stärker hydrophoben sekundären Gallensäuren, Desoxycholsäure(3 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -dihydroxy-5 $\beta$ -cholansäure) („DCA“) und Lithocholsäure(3 $\alpha$ -hydroxy-5 $\beta$ -cholansäure) („LCA“). Diese vier Gallensäuren CA, CDCA, DCA und LCA bilden im allgemeinen mehr als 99 % des Gallensalzpools bei Menschen. Sekundäre Gallensäuren, die durch die Leber metabolisiert worden, werden manchmal als tertiäre Gallensäuren bezeichnet.

**[0003]** Keto-Gallensäuren werden in zweiter Linie in Menschen als Folge der Oxidation von Gallensäurehydroxylgruppen, insbesondere die 7-Hydroxylgruppe, durch Kolonbakterien hergestellt. Jedoch werden keto-Gallensäuren schnell durch die Leber zu den entsprechenden  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Hydroxygallensäuren reduziert. Beispielsweise ist die entsprechende keto-Gallensäure von einer CDCA 7-keto-Lithocholsäure und eine ihrer Reduktionsprodukte mit der entsprechenden  $\beta$ -Hydroxygallensäure ist Ursodesoxycholsäure(3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -dihydroxy-5 $\beta$ -cholansäure) („UDCA“), eine tertiäre Gallensäure.

**[0004]** UDCA, eine Hauptkomponente von Bären-galle, ist zur Behandlung von und dem Schutz gegen viele Typen von Leberkrankheiten seit etwas über 70 Jahren als ein pharmazeutisches Hauptmittel verwendet worden. Seine medizinischen Verwendungen umfassen die Auflösung von strahlendurchlässigen Gallensteinen, die Behandlung von biliärer Dyspepsie, primärer biliärer Zirrhose, primärer sklerosierender Cholangitis, chronischer aktiver Hepatitis und Hepatitis C. Bei anderen Säugerspezies sind Gallensäuren, die eine 6 $\beta$ -Hydroxylgruppe enthalten, die bei Ratten und Mäusen gefunden werden, als Muricholsäure bekannt. Die durch Schweine hergestellte 6 $\alpha$ -Hydroxygallensäuren werden als Hyocholsäure und Hyodesoxycholsäuren bezeichnet. 23-Hydroxygallensäuren von Wassersäugern sind als Phocephol- und Phocedesoxycholsäuren bekannt.

**[0005]** Unter normalen Umständen werden mehr als 99 % der natürlich vorkommenden Gallensäuresalze, die in der humanen Galle abgesondert werden, konjugiert. Konjugate sind Gallensäuren, bei denen ein zweiter organischer Substituent (beispielsweise Glycin, Taurin, Glucuronat, Sulfat oder seltene andere Substituenten) an die Seitenketten-carbonsäure oder an eine der Ringhydroxylgruppen mittels einer Ester-, Ether oder Amidbindung gebunden ist. Deshalb werden die Ionisierungseigenschaften von konjugierten Gallensäuren mit Glycin oder Taurin durch den Säuregrad des Glycin- oder Taurin-substituenten bestimmt.

**[0006]** Freie, nicht-konjugierte Gallensäuremonomere weisen pKa-Werte von ungefähr 5,0 auf. Jedoch betragen die pKa-Werte von Glycin-konjugierten Gallensäuren durchschnittlich 3,9, und der pKa von Taurin-konjugierten Gallensäuren beträgt weniger als 1,0. Die Wirkung der Konjugation ist daher, den pKa einer Gallensäure so zu verringern, daß eine große Fraktion bei irgendeinem gegebenen pH ionisiert wird. Da die ionisierte Salzform wasserlöslicher ist als die protonierte Säureform, verbessert die Konjugation die Löslichkeit bei einem niedrigen pH. Freie Gallensäuresalze fallen aus der wässerigen Lösung bei einem pH von 6,5 bis 7 aus. Im Gegensatz dazu tritt die Ausfällung von Glycin-konjugierter Gallensäure nur bei einem pH von weniger als 5 auf. Taurin-konjugierte Gallensäuren verbleiben in der wässerigen Lösung unter sehr stark saueren Bedingungen (niedriger als pH 1). Jedoch sind in dem Magen-pH-Bereich bestimmte Gallensäuren, wie UDCA und CDCA, nicht länger löslich.

**[0007]** Die Konjugation der Seitenkette einer Gallensäure mit Glycin oder Taurin hat wenig Einfluß auf die hydrophobe Aktivität von vollständig ionisierten Gallensalzen. Hydrophobere Gallensalze zeigen größere Lösungsvermittelnde Fähigkeit für Phospholipid und Cholesterin und sind folglich bessere Detergenzien. Hydro-

phobere Gallensalze sind ebenso für verschiedene Membranen sowohl *in vivo* als auch *in vitro* schädlich.

**[0008]** Natürliche Gallensalzpools enthalten ausnahmslos mehrere Gallensäuresalze. Gemische aus zwei oder mehreren Gallensalzen von unterschiedlicher hydrophober Aktivität können sich wie ein einzelnes Gallensalz mit einer intermediären hydrophoben Aktivität verhalten. Infolgedessen sind die Detergenseigenschaften und die Toxizität von Gemischen aus zwei Gallensäuren von unterschiedlicher hydrophober Aktivität oftmals zwischen den einzelnen Komponenten intermediär. Biologische Funktionen und biologische Eigenschaften von Gallensäuren, die aus ihren amphiphilen Eigenschaften resultieren, sind wie folgt:

- I. Gallensäuresynthese aus Cholesterol ist einer der zwei prinzipiellen Wege für die Beseitigung von Cholesterol aus dem Körper.
- II. Der Gallenfluß wird durch den Fluß von Gallensalzen durch die Leber erzeugt. Die Gallenbildung stellt einen wichtigen Weg zur Löslichmachung und Ausscheidung von organischen Verbindungen, wie Bilirubin, endogenen Stoffwechselprodukten, wie emphytische Derivate von Steroidhormonen; und eine Vielzahl von Arzneimitteln und anderen Xenobiotika dar.
- III. Die Sekretion von Gallensalzen in die Galle ist mit der Sekretion von zwei anderen biliären Lipiden, das heißt Phosphatidylcholin (Lecithin) und Cholesterol, verknüpft; die Verknüpfung des Gallensalzausstoßes mit dem Lecithin- und Cholesterolausstoß stellt einen Hauptweg zur Beseitigung von Lebercholesterol bereit.
- IV. Gallensalze machen zusammen mit Lecithin das Cholesterol in der Galle in der Form von gemischten Mizellen und Vesikeln löslich. Der Gallensalzmangel und folglich die verringerte Cholesterollöslichkeit in der Galle können eine Rolle bei der Pathogenese von Cholesterolgallensteinen spielen.
- V. Gallensäuren sollten ein Faktor bei der Regulierung der Cholesterolsynthese sein. Zur Zeit ist es nicht sicher, ob sie die Cholesterolsynthese durch direktes Wirken auf die Hydroxymethylglutaryl-Coenzym-(HMG-CoA)-Reductase oder indirekt durch Modulieren der Cholesterolabsorption in dem Darm regulieren.
- VI. Gallensalze in dem enterohepatischen Kreislauf sollen die Gallensäuresynthese durch Unterdrücken oder Derepression der Aktivität von Cholesterol-7-hydroxylase, welche das geschwindigkeitsbegrenzende Enzym in dem Gallensäurebiosyntheseweg ist, regulieren.
- VII. Gallensäuren können eine Rolle bei der Regulierung von hepatischen Lipoproteinrezeptoren (apo B.E.) spielen und können folglich die Geschwindigkeit der Aufnahme von Lipoproteincholesterol durch die Leber modulieren.
- VIII. In den Gedärmen nehmen die Gallensalze in der Form von gemischten Mizellen an der intraliminalen Löslichmachung, dem Transport und der Absorption von Cholesterol, fettlöslichen Vitaminen und anderen Lipiden teil.
- IX. Gallensalze können bei dem Transport von Calcium und Eisen aus dem Darmhohlraum zu dem Bürtensaum involviert sein.

**[0009]** Die neue Wirkstofffreisetzungsforschung, die die Merkmale und Biofunktionen von natürlich vorkommender Gallensäure als ein Hilfsmittel und/oder ein Träger betrifft, richtete sich auf die Derivate und Analoga von Gallensäuren und die Gallensäuren selbst als neues Arzneimittel freisetzendes System zur Abgabe an den Darmtrakt und die Leber. Diese Systeme nutzen den aktiven Transportmechanismus, um die gezielten Arzneimittelmoleküle an das spezielle Zielgewebe durch orale oder zystische Verabreichung abzugeben. Daher werden, wenn Gallensäuren oder Gallensäurederivate schnell und effizient in der Leber absorbiert werden und folglich dem enterohepatischen Kreislauf unterliegen, viele mögliche therapeutische Anwendungen einschließlich den folgenden vorausgesehen: Verbesserung der oralen Absorption eines eigentlich biologisch aktiven, aber schlecht absorbierten hydrophilen und hydrophoben Arzneimittels; Leber-zielgerichtete Abgabe eines Arzneimittels, um hohe therapeutische Konzentrationen in der erkrankten Leber mit der Minimierung der allgemeinen toxischen Reaktionen anderswo im Körper zu bewirken; und Gallenblasen-Abgabesysteme von cholezystographischen Mitteln und Cholesterolgallensteinen-Auflösungsbeschleunigern. Beispielsweise zeigten 1985 Drs. Gordon & Moses et al., daß therapeutisch nützliche Mengen an Insulin durch die Nasenschleimhaut von Menschen absorbiert werden, wenn sie als ein Nasenspray mit allgemein bekannten Gallensalzen, wie DCA, UDCA, CDCA, CA, TUDCA, TCDCA usw. verabreicht werden. Siehe Moses, Alan C., et al., Diabetes Bd. 32 (November 1983) 1040 – 1047; Gordon, G. S., et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. USA, Bd. 82 (November 1985) 7419 – 7423. Bei ihrem Experiment stellten Gallensäuren deutliche Steigerungen in der Seruminsulinkonzentration her, und etwa 50 % verringerten sich in Blutglukosekonzentrationen. Jedoch konnte diese revolutionäre Nasenspraylösungsform mit Gallensäure(salzen) als ein Hilfsmittel nicht weiter entwickelt und vermarktet werden, da die Nasenspraylösung unmittelbar vor der Verwendung aufgrund der Ausfällung von Gallensäuresalz und der Instabilität von Insulin bei pH-Niveaus zwischen 7,4 und 7,8 hergestellt werden muß. Außerdem konnte, wie in dieser Offenbarung angegeben, Ursodesoxycholsäure als ein Hilfsmittel aufgrund seiner Unlöslichkeit bei einem pH zwischen 7,4 und 7,8 nicht verwendet werden.

**[0010]** Der pH der kommerziellen Insulininjektionslösungen liegt zwischen 2,5 und 3,5 für angesäuerte Dosierungsformen und zwischen 7,00 und 7,4 für neutrale Dosierungsformen. Deshalb sind die sicheren und effizienten Präparate von irgendwelchen Lösungsdosierungsformen von Insulin mit Gallensäure(salz) zu diesem Zeitpunkt aufgrund der physikalisch-chemisch inkompatiblen Eigenschaften der Gallensäuresalzunlöslichkeit und der Stabilität von Insulin bei saurem und neutralem pH nicht kommerziell erhältlich.

**[0011]** Heparin, ein am stärksten wirksames Antikoagulationsmittel, wird weitgehend bei der Behandlung von und beim Schutz von Thromboembolie verwendet. Jedoch wird diese Heparinbehandlung normalerweise auf die Patienten, die in ein Krankenhaus eingeliefert werden, begrenzt, da dieses Arzneimittel nur durch Injektion verabreicht wird. Andere Wege, die versucht worden sind, sind ein intrapulmonäres Spray, Zäpfchen und Einlaufmittel. Gemäß zahlreichen Veröffentlichungen sollten für die Heparinabsorption durch die Magen-Darm-Schleimhaut, die erleichtert werden soll, die Präparate unter sauren Bedingungen gehalten werden. Gemäß Dr. Ziv, Dr. Eldor et al. wurde Heparin durch die Mastdarmschleimhaut nur von Nagetieren und Primaten absorbiert, wenn es in Lösungen, die Natriumcholat oder Natriumdesoxycholat enthielten, verabreicht wurde. Siehe Ziy E. et al., Biochemical Pharmacology, Bd. 32, Nr. 5, S. 773 – 776 (1983). Leider ist Heparin nur unter sauren Bedingungen stabil. Gallensäuren sind speziell unter sauren Bedingungen nicht löslich. Deshalb sind aufgrund ihrer inkompatiblen Eigenschaften die kommerziellen Dosierungsfomren, bei denen Heparin durch die Magen-Darm-Schleimhaut mit den Gallensäure(salzen) absorbiert werden kann, zu diesem Zeitpunkt nicht erhältlich.

**[0012]** Arzneimittelfreisetzungssysteme, die Gallensäuren umfassen, können leberspezifische, gezielte Medikamentenanreicherung bereitstellen, die von Hauptinteresse für die Arzneimittelentwicklung ist, da pharmakologische Standardverfahren für Leberkrankheiten durch unangemessene Abgabe von Wirkstoffen an die Leberzellen sowie nicht-spezifische Toxizität gegenüber anderen Organen behindert worden sind. Beispielsweise ist die leberspezifische Abgabe eines Arzneimittels für Inhibitoren der Kollagensynthese für die Behandlung von Leberfibrose notwendig, um nicht-spezifische und unerwünschte Nebenwirkungen in extrahepatischen Geweben zu vermeiden. Außerdem müssen für die Behandlung von Krebs des Gallensystems hohe Arzneimittelniveaus in der Leber und dem Gallensystem erreicht werden, während in extrahepatischen Geweben niedrige Arzneimittelkonzentrationen gewünscht sind, um die Zytotoxizität der Zytostatika gegenüber normalen Nicht-Tumorzellen zu minimieren. Dr. Kramer, Dr. Wess et al. zeigen, daß Hybridmoleküle, die durch kovalente Bindungen eines Arzneimittels an ein modifiziertes Gallensäuremolekül gebildet wurden, durch die  $\text{Na}^+$ -abhängigen Gallensäureaufnahmesysteme in der Leber und dem Ileum erkannt werden. Siehe US-Patent Nr. 5,641,767. Selbst wenn Gallensäuresalze und ihre Derivate als Shuttles für die spezifische Abgabe eines Arzneimittels an die Leber agieren, wie bereits oben erwähnt, bestehen enorme Risiken für die Entwicklung der Derivate von Gallensäuren oder Gallensäuresalzen als Träger, da neue Derivate von Gallensäuren oder Gallensäuresalzen, die durch die kovalenten Bindungen eines Arzneimittels an die Gallensäure gebildet werden, hinsichtlich ihrer Pharmakologie, Toxizität und klinischen Wirksamkeit getestet werden müssen. Daher ist die Entwicklung von Präparaten, bei denen ein Arzneimittel mit Gallensäuren oder Gallensäuresalzen von den Organen, die die überschüssigen Gallensäuren im Darm enthalten, absorbiert werden kann, viel leichter und wertvoller als die Entwicklung von neuen Gallensäurederivaten, da weniger Tests erforderlich sind.

**[0013]** Trotz der sehr wertvollen therapeutischen Wirksamkeiten und der langen historischen medizinischen Verwendung von Gallensäuren als therapeutisch wirksame Mittel und als Träger und/oder Hilfsmittel, basierend auf den bereits erwähnten biologischen Eigenschaften und Funktionen von Gallensäuren, wird die kommerzielle Verabreichung von Gallensäuren auf die pharmazeutischen Formulierungen mit einer festen Form von Gallensäure begrenzt, die in Tablette, Kapsel und Suspension aufgrund ihrer Unlöslichkeit in wässrigen Medien bei pH von ungefähr 1 bis 8 und ihrem sehr bitteren Geschmack und ebenso bitteren Nachgeschmack, der mehrere Stunden anhält, vorliegt. Man beachte, daß Ursodesoxycholsäure, Chenodesoxycholsäure und Lithocholsäure in Wasser praktisch unlöslich sind; daß Desoxycholsäure und Cholsäure Löslichkeiten von 0,24 g/l bzw. 0,2 g/l aufweisen, und daß Tauroursodesoxycholsäure, Taurochenodesoxycholsäure und Taurocholsäure in Salzsäurelösung unlöslich sind. Die weniger wässrigen Dosierungsformen, die erhältlich sind, sind instabil und weisen sehr begrenzte Verwendungen aufgrund der pH-Kontrolle und Aufrechterhaltungsprobleme auf. Außerdem ist gezeigt worden, daß einige kommerzielle pharmazeutische Dosierungsformen von Gallensäuren geringe Bioverträglichkeit aufweisen, wie in European Journal of Clinical Investigation (1985) 15, 171 – 178 beschrieben. Gallensäure, insbesondere Ursodesoxycholsäure, ist in den Gastro-duodeno-Leberdarmhalten von Patienten nach dem Fasten schwerlöslich. 21 % bis 50 % der aufgenommenen Dosierungen wurden in fester Form aufgrund der unvorhersehbaren Veränderungen bei der sehr langsamen progressiven Löslichmachung von fester Ursodesoxycholsäure in dem Magen-Darm-Trakt wiedergewonnen. Gallensäuren, insbesondere Ursodesoxycholsäure, Desoxycholsäure, Chenodesoxycholsäure, Cholsäure, Hyodesoxycholsäure, 7-keto-Lithocholsäure, Tauroursodesoxycholsäure und Taurochenodesoxycholsäure und andere, sind

besonders in dem Magensaft und in wässriger Salzsäurelösung unlöslich. Jedoch erhöht sich die Löslichkeit von Gallensäuren mit der Erhöhung des pH in dem Darm sehr langsam und unvollständig, und eventuell werden die Gallensäuren bei einem pH zwischen 8 und 9,5 löslich.

**[0014]** Um dieses langsame und ineffiziente Absorptionsverfahren in dem Darm aufgrund der unvollständigen und langsamem Löslichmachung von Gallensäuren zu überwinden, sind viele neu entwickelte pharmazeutische Formulierungen hergestellt worden, wie verzögert freisetzende Dosierungsformen mit wasserlöslichen festen Gallensäuren, die oftmals sehr alkalisch sind. Diese neu entwickelten pharmazeutischen Dosierungsformen sind enterolöslich-magenresistent. Diese enterolöslich-magenresistenten Dosierungsformen bleiben im Magensaft im Magen intakt, aber werden gelöst und setzen die stark alkalischen, festen Gallensalze der Formulierungen an den gezielten Bereichen innerhalb einer begrenzten Zeit frei, wenn sie den Dünndarm erreichen.

**[0015]** Diese Typen an Dosierungsformen zeigten natürlich bessere Bioverträglichkeit als derzeit vermarktete Dosierungsformen, wie in US-Patent Nr. 5,380,533 beschrieben. Jedoch ist es sehr schwierig und sehr teuer, die genau verzögert freisetzenden Dosierungsformen herzustellen, die die therapeutisch wirksamen Komponenten durch Zerstörung, Auflösung und Diffusion an den gewünschten Bereichen innerhalb einer begrenzten Zeit freisetzen können. Gemäß US-Patent Nr. 5,302,398 zeigt der Absorptionstest der magenresistenten, enterolöslichen Dosierungsformen von Gallensäuren, insbesondere Ursodesoxycholsäure, beim Menschen, daß seine Absorption einen Wert von etwa 40 % im Vergleich zum Verabreichen derselben Menge in gegenwärtigen kommerziellen Dosierungsformen erhöht. Seine maximalen hematischen Konzentrationen sind durchschnittlich dreimal höher, und werden schneller als mit den kommerziellen Formulierungen erreicht. Irgendwelche Dosierungsformen der Gallensäureformel müssen fähig sein, Gallensäuren in einer bekannten und konsistenten Weise nach der Verabreichung an einen Patient freizusetzen. Sowohl die Geschwindigkeit als auch das Ausmaß der Freisetzung sind wichtig, und sollten reproduzierbar sein. Idealerweise sollte das Ausmaß der Freisetzung 100 % nahe kommen, während die Freisetzungsrate die gewünschten Eigenschaften der Dosierungsform wiederspiegeln sollte.

**[0016]** Es ist eine allgemein bekannte Tatsache, daß Lösungsdosierungsformen von Arzneimitteln signifikant verbesserte Geschwindigkeiten und Ausmaße der Absorption im Vergleich zu demselben Arzneimittel, das als Tablette, Kapsel oder Suspension formuliert wird, zeigen. Dies ist so, da Lösungsdosierungsformen chemisch und physikalisch homogene Lösungen aus zwei oder mehreren Substanzen sind. Außerdem sind die speziell gestalteten Lösungsdosierungsformen, die die Lösungssysteme ohne Zusammenbrechen irgendwelcher pH Bedingungen aufrechterhalten können, bereit, in den gewünschten Bereich zur unmittelbaren und vollständigen Absorption auszubreiten, während Tabletten, Kapseln oder verzögert freisetzende Formulierungen ausnahmslos der Zerstörung, Auflösung und Diffusion in dem gewünschten Bereich innerhalb einer begrenzten Zeit unterliegen. Noch einmal führen unvorhersehbare Veränderungen im Ausmaß und der Geschwindigkeit der Freisetzung von Gallensäuren durch die Zerstörung, Auflösung und Diffusion von verzögert oder unmittelbar freisetzenden Dosierungsformen mit einer pH-abhängigen Instabilität zur langsam und ineffizienten Absorption und verringerten Bioverträglichkeit im Vergleich zu den Lösungsdosierungsformen, die den gezielten Bereich in dem Magen-Darm-Trakt ohne Zusammenbrechen des Lösungssystems erreichen können, was durch den pH der Umgebung im Magen und Darm verursacht wird. Wenn die therapeutisch wirksamen Inhaltsstoffe in wässrigeren Lösungsformen nicht als Feststoff durch saure Magensafte im Magen und durch die verschiedenen alkalischen pH-Niveaus des Darms ausgefällt werden, überwindet die Formulierung als eine natürliche Folge die knappe Bioverträglichkeit, die aus den unerwarteten, unerwünschten Ergebnissen für das Ausmaß und die Geschwindigkeit der Freisetzung durch Zerstörung, Auflösung und/oder Diffusion resultierte.

**[0017]** JP-A-5522616 offenbart eine Einschlußverbindung von Gallensäure und (beta)-Cyclodextrin und ein injizierbares Präparat davon.

**[0018]** JP-A-62153220 offenbart eine wässrige Zusammensetzung, enthaltend Gallensäure und Dextrin, wobei das Gewichtsverhältnis von Dextrin zu Gallensäure 30 oder mehr ist, und die Dextrinkonzentration unter 35 Gew.-% liegt.

#### ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

**[0019]** In einem Aspekt der Erfindung wird eine Zusammensetzung bereitgestellt, die ein wässriges, lösliches Gallensäuresalz oder das Konjugat einer Gallensäure mit einem Amin, Wasser und eine ausreichenden Menge an flüssiger Glukose, löslicher Stärke und einem wässrigen, löslichen Stärkeumwandlungsprodukt mit einem hohen Molekulargewicht, das aus der partiellen Hydrolyse von Stärke erhalten wird, umfaßt, so daß die

Komponenten in der Lösung bei irgendeinem pH innerhalb eines ausgewählten pH-Bereiches bleiben.

**[0020]** In einem anderen Aspekt der Erfindung wird eine pharmazeutische Zusammensetzung bereitgestellt, die die obigen Komponenten und eine pharmazeutische Verbindung in einer pharmazeutisch geeigneten Menge umfaßt, so daß die Komponenten in der Lösung bei irgendeinem pH-Niveau innerhalb eines ausgewählten pH-Bereiches bleiben.

#### KURZE BESCHREIBUNG DER ZEICHNUNGEN

**[0021]** Tabelle I-1: Ergebnisse des Tests der Stabilität der Formulierungen von CA, 7-Ketolithocholsäure, CDCA und DCA in Lösung mit Maltodextrin bei pH 7 und 50 °C über die Zeit gemäß den Beispielen I und II. Die Konzentrationen der Gallensäuren wurden durch HPLC gemessen und die Konzentration der Gallensäure als ein Prozentsatz seiner Konzentration an Tag 0 wird in der Spalte Prozentsatz aufgezeichnet.

**[0022]** Tabelle I-2: Ergebnisse, dargestellt wie in Tabelle I-1, der Tests der Stabilität von CA, 7-Ketolithocholsäure, CDCA und DCA in Lösung mit Maltodextrin bei pH 10 und 50 °C über die Zeit gemäß den Beispielen I und II.

**[0023]** Tabelle II: Ergebnisse, dargestellt wie in Tabelle I-1, der Tests der Stabilität von CA, 7-Ketolithocholsäure, CDCA und DCA in Lösung mit Maltodextrin bei pH 1 und 50 °C über die Zeit gemäß den Beispielen I und II.

**[0024]** Tabelle III-1: Ergebnisse, dargestellt wie in Tabelle I-1, der Tests der Stabilität von UDCA-enthaltenden Formulierungen, hergestellt mit Aminosäuren, gemäß Beispiel IV bei pH 1 und 50 °C über die Zeit.

**[0025]** Tabelle III-2: Ergebnisse, dargestellt wie in Tabelle I-1, der Tests der Stabilität von UDCA-enthaltenden Formulierungen, hergestellt mit Aminosäuren, gemäß Beispiel IV bei pH 3 und 50 °C über die Zeit.

**[0026]** Tabelle III-3: Ergebnisse, dargestellt wie in Tabelle I-1, der Tests der Stabilität von UDCA-enthaltenden Formulierungen, hergestellt mit Aminosäuren, gemäß Beispiel IV bei pH 5 und 50 °C über der Zeit.

**[0027]** Tabelle III-4: Ergebnisse, dargestellt wie in Tabelle I-1, der Tests der Stabilität von UDCA-enthaltenden Formulierungen, hergestellt mit Aminosäuren, gemäß Beispiel IV bei pH 7 und 50 °C über der Zeit.

**[0028]** Tabelle III-5: Ergebnisse, dargestellt wie in Tabelle I-1, der Tests der Stabilität von UDCA-enthaltenden Formulierungen, hergestellt mit Aminosäuren, gemäß Beispiel IV bei pH 9 und 50 °C über der Zeit.

**[0029]** Tabelle III-6: Ergebnisse, dargestellt wie in Tabelle I-1, der Tests der Stabilität von UDCA-enthaltenden Formulierungen, hergestellt mit Aminosäuren, gemäß Beispiel IV bei pH 10 und 50 °C über der Zeit.

**[0030]** Tabelle IV: Plasmakonzentration von UDCA und GUDCA, gemessen in 3 Menschen über die Zeit nach der oralen Verabreichung der UDCA- und GUDCA-enthaltenden Formulierungen gemäß Beispiel VI, und Vergleich der Ergebnisse mit den Ergebnissen von anderen, die unterschiedliche pharmazeutische Formulierungen von UDCA einsetzen.

**[0031]** Zeichnung I-1: Graph der Blutserumkonzentration von UDCA (Quadrate) und GUDCA (Dreiecke) gegen die Zeit nach der Verabreichung von Dosierungsformulierungen gemäß den Beispielen II und VI und Tabelle IV.

**[0032]** Zeichnung II: Graph von Blutserumkonzentration von UDCA gegen die Zeitnach der Verabreichung von Dosierungsformulierungen der Gallensäure gemäß den Beispielen III und VI und Tabelle IV.

#### AUSFÜHRLICHE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

**[0033]** Die Erfindung wird durch Herstellen einer Zusammensetzung in wässriger Lösung praktiziert, umfassend ein oder mehrere wässrige, lösliche Gallensäuresalze oder Gallensäuren, konjugiert mit einem Amin, (gemeinsam „Gallensäure“), Wasser und einem oder mehreren wässrigen, löslichen Stärkeumwandlungsprodukten mit einem hohen Molekulargewicht, die aus der partiellen Hydrolyse von Stärke erhalten werden, oder Dextran, flüssige Glukose oder lösliche Stärke in einer Menge, die ausreichend ist, eine Lösung herzustellen, die keinen Niederschlag bei irgendeinem pH-Niveau innerhalb des gewünschten pH-Bereiches bildet, vorzugs-

weise nicht zwischen pH 1 und pH 10, stärker bevorzugt zwischen pH 1 und pH 14, und am stärksten bevorzugt bei allen pH-Werten ausfällt, die in einem wässrigen System erhältlich sind. Folglich bleibt in einer Ausführungsform dieser Erfindung das Gallensäuresalz oder -konjugat unter sauren Bedingungen als eine freie Gallensäure trotz der allgemeinen Unlöslichkeit von Gallensäuren unter sauren Bedingungen gelöst. Die Zusammensetzung kann als eine pharmazeutische Formulierung verwendet werden, die in der Lösung ohne Ausfällung bei vorherrschenden pH-Niveaus im Mund, Magen und den Gedärmen verbleibt. Die Zusammensetzung kann ein Gallensäuresalz oder -konjugat enthalten, das selbst eine pharmazeutische Wirksamkeit aufweist, oder die Formulierung kann als ein Träger, ein Hilfsmittel oder Verstärker für die Löslichkeit eines pharmazeutischen Materials agieren, das in der Zusammensetzung der Erfindung über dem gewünschten pH-Bereich gelöst bleibt.

**[0034]** Es ist ein Vorteil dieser Erfindung, daß die Formulierung von wässrigen Lösungssystemen, bei denen ein Gallensäuresalz oder -Aminkonjugat und ein wässriges, lösliches Stärkeumwandlungsprodukt mit einem hohen Molekulargewicht gelöst werden, intakt und in Lösung ohne Ausfällung bei irgendeiner pH-Umgebung von sauer bis alkalisch bleibt. Diese wässrigen Lösungssysteme von Gallensäuresalz oder -konjugat und wässrigem, löslichem Stärkeumwandlungsprodukt mit einem hohen Molekulargewicht stellen keinen Niederschlag oder Teilchen her und zeigen keine Veränderungen im physikalischen Aussehen, wie Veränderungen in der Klarheit, Farbe oder Geruch, nach der Zugabe von starken Säuren oder Alkali und mehreren Monaten der Beobachtung unter den beschleunigten Bedingungen der Lagerung bei 50 °C. Diese wässrigen Lösungssysteme von Gallensäuresalz oder -konjugat mit Aminen in der erfindungsgemäßen Formulierung zur oralen Verabreichung in dieser Erfindung erreichen den Darm durch den Magen-Darm-Trakt ohne Ausfällen von Gallensäuren als Feststoffe durch Exponierung der sauren Magensaft und alkalischen Säfte des Darms. Diese gelösten Gallensäureformulierungen, die intakte Lösungssysteme in dem Darm zeigen, können daher effektiv und vollständig absorbiert werden und unterliegen folglich dem enterohepatischen Kreislauf. Es sollte ebenso hervorgehoben werden, daß in diesen wässrigen Lösungssystemen von Gallensäuresalz oder -konjugat und wässrigem, löslichem Stärkeumwandlungsprodukt mit einem hohen Molekulargewicht eine Carbonsäure der Seitenkette von bestimmten Gallensäuren protoniert (nicht-ionisiert) oder ionisiert werden können, oder einfach die Carbonsäure von den pH-Bedingungen ohne irgendeine Ausfällung abhängt und sich hinsichtlich des physikalischen Aussehens verändert.

**[0035]** Da dieses Phänomen der Löslichkeit über einen breiten pH-Bereich die Hydrophobie und die Hydrophilie von Gallensäuren in diesen wässrigen Lösungssystemen sehr beeinflußt, stellen sie ausgezeichnete Vorteile zum Kontrollieren der Toxizität, Absorption und Amphiphilie von Gallensäuren bereit. Gallensäuresalze oder -konjugate werden in diesen wässrigen Lösungssystemen als ein therapeutisch wirksames Mittel, als ein Hilfsmittel eines Arzneimittels, als ein Träger eines Arzneimittels oder als ein Verstärker der Arzneimittellöslichkeit gelöst. Diese wässrigen Lösungssysteme werden zum oralen Verbrauch, Einlaufmittel, Mundwasser, Gurgelmittel, Nasenpräparate, Ohrpräparate, Injektionen, Spülungen, topischen Hautpräparaten und kosmetischen Präparaten hergestellt, die einen gewünschten pH ohne die Nachteile der Ausfällung oder Verschlechterung im physikalischen Aussehen nach langen Zeit räumen aufweisen. Gallensäuren, die in dieser Erfindung verwendet werden, umfassen Ursodesoxycholsäure, Chenodesoxycholsäure, Cholsäure, Hyodesoxycholsäure, Desoxycholsäure, 7-Oxolithocholsäure, Lithocholsäure, Ioddesoxycholsäure, Iocholsäure, Taurooursodesoxycholsäure, Taurochenodesoxycholsäure, Taurodesoxycholsäure, Taurolithocholsäure, Glykoursodesoxycholsäure, Taurocholsäure, Glykocholsäure und ihre Derivate an einer Hydroxyl- oder Carbonsäuregruppe an dem Steroidkern, sind aber nicht darauf beschränkt.

**[0036]** Die Erfindung verwendet ein wässriges, lösliches Salz einer Gallensäure oder ein Aminkonjugat von Gallensäuren, das durch die Reaktion von oben beschriebenen Gallensäuren und einem Amin gebildet werden kann, einschließlich aliphatische freie Amine, wie Trentin, Diethylentriamin, Tetraethylpentamin, und basische Aminosäuren, wie Arginin, Lysin, Ornithin und Ammoniak, und Aminozucker, wie D-Glukamin, N-Alkylglukamine, und quartäre Ammoniumderivate, wie Cholin, heterocyclische Amine, wie Piperazin, N-Alkylpiperazin, Piperidin, N-Alkylpiperidin, Morpholin, N-Alkylmorpholin, Pyrrolidin, Triethanolamin und Trimethanolamin, aber nicht darauf beschränkt. Gemäß der Erfindung werden wässrige, lösliche Metallsalze von Gallensäuren und wässrige, lösliche, O-sulfonierte Gallensäuren ebenso als lösliche Gallensäuresalze einbezogen.

**[0037]** Für die Zwecke der Erfindung werden wässrige, lösliche Stärkeumwandlungsprodukte mit einem hohen Molekulargewicht, die aus der partiellen oder unvollständigen Hydrolyse von Stärke unter verschiedenen pH-Bedingungen erhalten werden können, einbezogen, sind aber nicht auf Maltodextrin und Dexrin begrenzt. Dextran, flüssige Glukose und lösliche Stärke können ebenso verwendet werden. Maltodextrin ist bevorzugt. Die Menge des wässrigen, löslichen Stärkeumwandlungsproduktes mit einem hohen Molekulargewicht, das in der Erfindung verwendet wird, ist zumindest die Menge, die benötigt wird, um das ausgewählte Gallensäu-

resalz in der gewünschten Konzentration und in dem gewünschten pH-Bereich löslich zu machen. Vorzugsweise beträgt die minimale erforderliche Menge an Maltodextrin als eines der Stärkeumwandlungsprodukte, die die Ausfällung von Gallensäuren aus den wässrigen Lösungsdosierungsformen der Erfindung verhindern, ungefähr 5 g für 0,2 g Ursodesoxycholsäure, ungefähr 25 g für 1 g Ursodesoxycholsäure und ungefähr 50 g für 2 g Ursodesoxycholsäure in 100 ml Wasser (in jedem Fall als Salz oder Aminkonjugat der Säure). Im Fall von flüssiger Glukose (kommerzieller leichter Maissirup) beträgt die bevorzugte minimale Menge an flüssiger Glukose ungefähr 80 g für 500 mg Ursodesoxycholsäure in 100 ml Wasser und ungefähr 80 g für 500 mg Ursodesoxycholsäure in 200 ml Wasser. Die minimale erforderliche Menge an wässrigen, löslichen Stärkeumwandlungsprodukten mit einem hohen Molekulargewicht wird in erster Linie durch die absolute Menge an Gallensäuresalz oder -konjugat in der Lösungformulierung eher als die Konzentration bestimmt. Außerdem betragen die bevorzugten minimalen erforderlichen Mengen an Maltodextrin ungefähr 30 g für 200 mg Cheno-desoxycholsäure, ungefähr 12 g für 200 mg 7-Ketolithocholsäure, ungefähr 10 g für 200 mg Cholsäure und ungefähr 50 g für 200 mg Desoxycholsäure (in jedem Fall als Salz oder Aminkonjugat der Säure).

**[0038]** Der ausgewählte pH-Bereich, für den die Formulierung sein Gallensäuresalz oder -konjugat, Stärkeumwandlungsprodukt oder seine pharmazeutische Verbindung nicht ausfällen wird, kann irgendein Bereich von pH-Niveaus sein, erhältlich mit einem wässrigen System, vorzugsweise zwischen pH 1 und pH 14, stärker bevorzugt zwischen pH 1 und pH 10, stärker bevorzugt irgendeine Teilmenge des Bereiches an pH-Niveaus, erhältlich in einem wässrigen System, die für die pharmazeutische Formulierung ausreichend ist, in Lösung von der Herstellung bis zur Verabreichung bis zur Absorption im Körper gemäß dem Verfahren der Verabreichung zu verbleiben.

**[0039]** Zusätzliche pharmazeutische Verbindungen, die in die Formulierung einbezogen werden können, sind irgendwelche Verbindungen, die löslich bleiben, wenn sie zu der Formulierung zugegeben werden. Mit einer zusätzlichen pharmazeutischen Verbindung in der Formulierung kann eine Gallensäure in Lösung als ein Hilfsmittel, Träger oder Verstärker für die Löslichkeit von bestimmten therapeutisch wirksamen Mitteln dienen, einschließlich Insulin (pH 7,4 – 7,8), Heparin (pH 5 – 7,5), Calcitonin, Ampicillin, Amantadin, Rimantadin, Sildenafil, Neomycinsulfat (pH 5 – 7,5), Apomorphin, Yohimbin, Trazodon, Ribavirin, Paclitaxel und seine Derivate, Retinol und Tretinoin, sind aber nicht darauf beschränkt, die in Säure und/oder Alkali löslich und stabil sind, und die, wenn notwendig, in diese wässrigen Lösungsdosierungsformen von bestimmten Konzentrationen von Gallensäuren dieser Erfindung zugegeben werden können. Bestimmte therapeutisch wirksame Mittel, einschließlich Metformin-HCl (pH 5 – 7), Ranitidin-HCl, Cimetidin, Lamivudin, Cetirizin-2HC1 (pH 4 – 5), Amantadin, Rimantadin, Sildenafil, Apomorphin, Yohimbin, Trazodon, Ribavirin und Dexamethason, Hydrocortison, Prednisolon, Triamcinolon, Cortison, Niacin, Taurin, Vitamine, natürlich vorkommende Aminosäuren und Catechin und seine Derivate, sind aber nicht darauf beschränkt, die in Säure und/oder Alkali löslich und stabil sind, können, wenn notwendig, zu diesen wässrigen Lösungsdosierungsformulierungen, die Ursodesoxycholsäuresalz oder -konjugat in dieser Erfindung enthalten, zugegeben werden.

#### BEISPIELE

**[0040]** Die Stabilität von Dosierungsformulierungen der Erfindung wurde durch Messen der Konzentration der relevanten Gallensäure über die Zeit in Präparaten, umfassend lösliche Gallensäure (d. h. wässriges lösliches Salz oder Aminkonjugat), ein wässriges, lösliches Stärkeumwandlungsprodukt mit einem hohen Molekulargewicht und Wasser, bei verschiedenen pH- und Temperaturniveaus bewertet.

**[0041]** Die Stabilitätstests wurden an drei unterschiedlichen wässrigen Lösungssystemen durchgeführt:

1. Ein Gallensäuresalz oder -konjugat und ein wässriges, lösliches Stärkeumwandlungsprodukt mit einem hohen Molekulargewicht wurden in wässriger Lösung gemäß Beispiel I vereinigt, mit den in Tabelle I-1 gezeigten Ergebnissen.
2. Gemischte Gallensäuresalze oder -konjugate und wässrige, lösliche Stärkeumwandlungsprodukte mit einem hohen Molekulargewicht wurden in wässriger Lösung gemäß Beispiel II vereinigt, mit den in den Tabellen I-1, I-2, II gezeigten Ergebnissen.
3. Gallensäuresalze oder -konjugate, wässrige, lösliche Stärkeumwandlungsprodukte mit einem hohen Molekulargewicht und verzweigtkettige Aminosäuren (beispielsweise. Leucin, Isoleucin, Valin oder andere Aminosäure mit einer verzweigten Seitenkette) wurden in wässriger Lösung gemäß Beispiel IV vereinigt, mit den in den Tabellen III-1, III-2, III-3, III-4, III-5 & III-6 gezeigten Ergebnissen.

**[0042]** Die Stabilitätstests wurden mit HPLC und Mikroskoplicht bei verschiedenen pH-Bedingungen unter den normalen und beschleunigten Bedingungen durchgeführt. Alle diese Stabilitätstestergebnisse waren daher zufriedenstellend, daß die Konzentration von Gallensäure, wie durch HPLC gemessen, sich nicht

spürbar über die Zeit bei verschiedenen pH-Niveaus veränderte. Daher sind die Formulierungen der Beispiele zum Herstellen einer kommerziellen flüssigen Dosierungsform geeignet. Insbesondere zeigten alle Lösungsformulierungen, die Gallensäure enthielten, ausgezeichnete Ergebnisse in den Stabilitätstests ohne Ausfällung und ohne Veränderungen im physikalischen Aussehen für über 2 Jahre.

**[0043]** Außerdem wurden die Lösungsstabilitätstests an wässrigen Lösungsdosierungsformen durchgeführt, die das Gemisch aus wässrigem, löslichem UDCA, verzweigtkettiger Aminosäure (Leucin, Isoleucin, Valin) und Maltodextrin gemäß Beispiel IV als ein typisches Beispiel der Lösungsdosierungsformen umfassen, in denen Gallensäure als ein therapeutisch wirksames Mittel, als ein Hilfsmittel oder Träger, pharmazeutisch wirksames Mittel oder Verstärker der Löslichkeit und wässrige, lösliche Stärkeumwandlungsprodukte mit einem hohen Molekulargewicht gelöst werden. Gemäß den Testergebnissen gibt es keine Verfärbung, keine Klarheitsveränderungen und keine Ausfällung. Außerdem gibt es keine nachweisbaren Verunreinigungen aus der Verschlechterung von UDCA oder verzweigtketigen Aminosäuren, wenn sie durch HPLC bei verschiedenen pH-Bedingungen, wie pH 1, 3, 5, 7, 9 und 10 unter den beschleunigten Bedingungen oder Inkubation bei (50 °C) untersucht werden.

**[0044]** Die wässrigen Lösungsdosierungsformen gemäß dieser Erfindung verändern sich weder physikalisch noch chemisch bei verschiedenen pH-Bedingungen unter den beschleunigten Bedingungen trotz der Zufügung von therapeutisch und chemisch wirksamen Mitteln, die in Salzsäurelösung stabil und löslich sind. Deshalb sind diese wässrigen Lösungssysteme sehr wertvolle pharmazeutische Dosierungsformen für die therapeutisch wirksamen Gallensäurepräparate und/oder die Arzneimittelfreisetzungspräparate (pharmazeutische Verbindung), bei denen Gallensäuren als das Hilfsmittel des Arzneimittels, der Träger des Arzneimittels oder der Verstärker der Löslichkeit eines Arzneimittels durch Mizellenbildung bei verschiedenen pH-Bedingungen ohne die Stabilitätsprobleme, einschließlich Ausfällen bei sauren Bedingungen, eine Rolle spielen.

**[0045]** Für den Lösungsstabilitätstest für jede Gallensäure wurde HPLC verwendet, um die Konzentration der relevanten löslichen Gallensäure unter den folgenden Bedingungen zu messen: das Elutionslösungsmittel war 0,02 M  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  : Acetonitril in einem Verhältnis von 55 : 45 mit einem pH von 3,01, die Fließgeschwindigkeit betrug 0,8 ml/min, das Injektionsvolumen betrug 20  $\mu\text{l}$ , Wellenlänge zum Nachweis betrug 195 nm. In den Tabellen werden die Konzentration des angegebenen Gallensäuresalzes für jede der drei aufgezählten Versuche und der Durchschnitt davon in jeder Zeile aufgezeichnet. Der Prozentsatz gibt die relative Konzentration des Gallensäuresalzes nach der Inkubation für eine bestimmte Menge an Zeit im Vergleich zu der anfänglichen Konzentration an.

#### Beispiel I

**[0046]** Die folgenden Lösungsdosierungsformen wurden hergestellt und sie zeigten keine Ausfällung bei irgendeinem pH.

Lösliche Gallensäure	200 mg (als freie Säure)
Minimale Menge an Maltodextrin	(für CDCA: ungef. 30 g Maltodextrin; für UDCA: ungef. 5 g; für 7-Ketolithocholsäure: ungef. 12 g; für Cholsäure: ungef. 10 g; für Desoxycholsäure: ungef. 50 g; für Hyodesoxycholsäure: ungef. 3,5 g)
Gereinigtes Wasser	100 ml

**[0047]** 100 ml der wässrigen Lösung, in der eine der obigen Gallensäuren gelöst wird, wurden hergestellt. In die resultierende klare Lösung wurden Maltodextrin, ein wässriges, lösliches Stärkeumwandlungsprodukt mit einem hohen Molekulargewicht unter Rühren bei Raumtemperatur zugegeben.

**[0048]** Die minimale Menge an flüssiger Glukose, die anstelle von Maltodextrin benötigt wird, betrug ungefähr: für 0,1 g UDCA 76 ml; für 0,1 g CDCA 80 ml; für 0,1 g Cholsäure 10 ml; für 0,1 g 7-Ketolithocholsäure 80 ml; für 0,1 g Hyodesoxycholsäure 70 ml; für 0,1 g Desoxycholsäure 500 ml.

**[0049]** Basierend auf diesen Formulierungen wurden die wässrigen Lösungsdosierungsformen von verschiedenen Konzentrationen von bestimmten Gallensäuresalzen mit ihrer entsprechend minimalen Menge oder mehr von Dextran, flüssiger Glukose, löslicher Stärke oder wässriger, löslichen Stärkeumwandlungsprodukten mit einem hohen Molekulargewicht (beispielsweise Maltodextrin) hergestellt.

## Beispiel II

**[0050]** Die folgenden Lösungsdosierungsformen wurden hergestellt und sie zeigten keine Ausfällung bei irgendeinem pH.

Lösliche Cholsäure	200 mg (als freie Säure)
Lösliche 7-Ketolithocholsäure	200 mg (als freie Säure)
Lösliche Chenodesoxycholsäure	200 mg (als feie Säure)
Minimale Menge an Maltodextrin	40 g und
Gereinigtes Wasser	100 ml

**[0051]** 100 ml der wässrigen Lösung, in der lösliche Cholsäure, lösliche 7-Ketolithocholsäure, lösliche Chenodesoxycholsäure, Cholsäure gelöst werden, wurden hergestellten. In die resultierende klare Lösung wurde Maltodextrin unter Rühren bei Raumtemperatur zugegeben.

**[0052]** Unter Verwendung dieser Formulierung wurde der Stabilitätstest für die wässrige Lösung des Gemisches aus verschiedenen Gallensäuren, die die Hydropholie oder Hydrophobie kontrollieren können, durchgeführt.

## Beispiel III

**[0053]** Die folgenden Lösungsdosierungsformen wurden hergestellt und sie zeigten keine Ausfällung bei irgendeinem pH.

Lösliches UDCA	200 mg (50 mg – 2000 mg als freie Base)
Minimale Menge an Maltodextrin	ungef. 5 g (ungef. 1,25 g – 50 g)
Konservierungsmittel	q.s.
Aromastoffe	q.s.
Süßungsmittel	q.s.
Gereinigtes Wasser	100 ml

**[0054]** 800 ml der wässrigen Lösung, in der lösliches UDCA gelöst wird, wurden hergestellt, und dann wurde Maltodextrin als eines der wässrigen, löslichen Stärkeumwandlungsprodukte mit einem hohen Molekulargewicht zu der klaren Lösung unter Rühren bei Raumtemperatur gegeben. In die resultierende klare Lösung wurden Süßungsstoffe, Konservierungsmittel und Aromastoffe in Mengen zugegeben, die für eine pharmazeutische Formulierung geeignet sind. Gereinigtes Wasser wird zugegeben, um insgesamt 100 ml herzustellen.

**[0055]** In diesen Formulierungen wurden die wässrigen Lösungsdosierungsformen von verschiedenen Konzentrationen von Ursodesoxycholsäuresalzen mit ihrer entsprechend minimalen Menge oder mehr von Dextran, flüssiger Glukose, löslicher Stärke oder wässrigen, löslichen Stärkeumwandlungsprodukten mit einem hohen Molekulargewicht (beispielsweise Maltodextrin) hergestellt.

**[0056]** Die minimale entsprechende Menge an Maltodextrin für die verschiedenen Mengen an UDCA in diesem Lösungspräparat sind wie folgt: für 0,2 g UDCA ungef. 5 g Maltodextrin, für 0,4 g UDCA ungef. 10 g Maltodextrin, für 1 g UDCA ungef. 25 g Maltodextrin, für 2 g UDCA ungef. 50 g Maltodextrin. Die minimale entsprechende Menge für flüssige Glukose für die verschiedenen Mengen an UDCA sind wie folgt: für 0,2 g UDCA ungef. 16 g flüssige Glukose, für 0,5 g UDCA ungef. 80 g flüssige Glukose. Die minimale entsprechende Menge an Dextran für 500 mg UDCA beträgt ungefähr 52 bis 55 g Dextran.

## Beispiel IV

**[0057]** Die folgenden Lösungsdosierungsformen wurden hergestellt und sie zeigten keine Ausfällung bei irgendeinem pH-Niveau innerhalb des ausgewählten, gewünschten Bereiches an pH-Werten.

Lösliches UDCA	0,2 g (0,05 g – 2 g als freie Säure)
Maltodextrin als eines der wässerigen, löslichen Stärkeumwandlungsprodukte mit hohem Molekulargewicht	5 g (1,25 g – 50 g)
verzweigtkettige Aminosäure (Leucin, Isoleucin, Valin)	15 g (5 g – 15 g als freie Base)
Süßungsmittel	q.s.
Aromastoffe	q.s.
Gereinigtes Wasser	100 ml

**[0058]** 85 ml der wässerigen Lösung, in der lösliches UDCA gelöst wird, wurden hergestellt, und dann wurde Maltodextrin als eines der wässerigen, löslichen Stärkeumwandlungsprodukte mit einem hohen Molekulargewicht zu der klaren Lösung gegeben. In die resultierende klare Lösung wurden verzweigte Aminosäuren unter Einstellen des pHs (4 – 7) unter Rühren und dann der Süßungsstoff die Konservierungsmittel und Aromastoffe zugegeben.

**[0059]** Basierend auf diesen Formulierungen wurden die wässerigen Lösungsdosierungsformen von verschiedenen Konzentrationen von Ursodesoxycholsäuresalzen mit ihrer entsprechend minimalen Menge oder mehr von Dextran, flüssiger Glukose oder wässerigen, löslichen Stärkeumwandlungsprodukten mit einem hohen Molekulargewicht, wie Maltodextrin, Dextrin, mit verschiedenen Mengen an verzweigter Aminosäure (Gesamtmenge an Leucin, Isoleucin und Valin) hergestellt.

#### Beispiel V

**[0060]** Die folgenden Lösungsdosierungsformen wurden hergestellt und die resultierende Lösung bildete keinen Niederschlag bei allen pH-Niveaus innerhalb des ausgewählten, gewünschten pH-Bereiches. Diese Formulierung basiert auf bekannten analytischen Daten zur pharmazeutischen Verwendung von Gallensäure.

Tauro UDCA	7 g
Tauro CDCA	1 g
Glyco UDCA	0,8 g
Glyco CDCA	0,2 g
Lösliches UDCA wässriges, lösliches Stärkeumwandlungsprodukt mit hohem Molekulargewicht	1 g (oder 3 g als freie Form) 250 g
Wasser	2 l
Süßungsstoff	q.s.
Aromastoff	q.s.

**[0061]** Lösliches UDCA wird in Wasser und dann wässrigem, löslichem Stärkeumwandlungsprodukt mit einem hohen Molekulargewicht gelöst und Wasser wird zugegeben. In die resultierende klare Lösung wurden Tauro UDCA, Tauro CDCA, Glyco UDCA, Glyco CDCA, Süßungsmittel und Aromastoff gegeben.

#### Beispiel VI

**[0062]** Die wässerigen Lösungsdosierungsformen gemäß dieser Erfindung, die 200 mg Ursodesoxycholsäure (UDCA) enthalten, wurden gemäß dem Verfahren, das in dem oben beschriebenen Beispiel III beschrieben wird, hergestellt und wurden drei gesunden Menschen mit normalem Körpergewicht nach dem Fasten verabreicht. Das hematische Niveau von UDCA und Glyco UDCA wurde mittels allgemein bekannter chemischer Verfahren bewertet. Nach dem Auftragen von gepuffertem Serum auf die sep-pak-Säule wurde das Methanoleluat mit Phenacylbromid bei 80 °C für 45 Minuten derivatisiert. Diese Phenacylbromiderivate wurden in Acetonitril als Vorbereitung für HPLC gelöst. Die experimentellen Ergebnisse der Absorption, die zu bestimmten Zeiten nach der Dosierungsverabreichung gemessen wurde, umfassen die gesamte Absorption, ausgedrückt als die Fläche unter der Serumkonzentrations-Zeit-Kurve (AUC:  $\mu\text{g}/\text{ml} \times \text{Stunden}$ ), die maximale hematische Konzentration (Cmax:  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ), die erhalten worden ist, und die Zeit (Tmax; Stunde), bei der die maximale Konzentration erhalten worden ist. Diese Ergebnisse werden in Tabelle IV, Zeichnung I-1 & II aufgezeichnet.

**[0063]** Die experimentellen pharmakokinetischen Tests der wässerigen Lösungsdosierungsformen gemäß dieser Erfindung, die beim Menschen durchgeführt wurden, zeigen wesentliche Verbesserung hinsichtlich AUC, Cmax und Tmax im Vergleich zu dem besten Ergebnissen, die aus den derzeit bekannten Dosierungs-

formen resultieren. Die maximale hematische Konzentration (Cmax) in Tabelle IV zeigt einen Durchschnitt von 8,431,69 µg/ml, der mindestens zweimal höher als der ist, der für die Verwendung von enterisch beschichtetem Na-Salz von UDCA-Präparaten berichtet wird, und viermal höher als der, der unter Verwendung regulärer UDCA-Tablettenpräparaten erhalten wird. Außerdem beträgt die Zeit der Spitzenkonzentration (Tmax), die eng mit der Absorptionsrate von UDCA aus den wässrigen Lösungsdosierungsformen verwandt ist, 0,25 Stunden, mindestens dreimal schneller als die schnellste vorher bekannte Tmax.

Die Stabilität von CA-, 7-Ketolithocholsäure- CDCA- und DCA-Lösung gemäß den Beispielen I & II bei einem pH von 7, 50 °C

Tabelle I-1

Tag	#1	#2	#3	Durchschnitt	Prozentsatz
CA	0,529	0,530	0,522	0,527	100,0
	0,460	0,524	0,524	0,502	95,4
	0,520	0,525	0,547	0,531	100,8
	0,516	0,576	0,535	0,542	103,0

Tag	#1	#2	#3	Durchschnitt	Prozentsatz
KLCA	0,888	0,879	0,874	0,880	100,0
	0,871	0,887	0,888	0,882	100,2
	0,897	0,893	0,888	0,893	101,4
	0,893	0,909	0,894	0,899	102,1

Tag	#1	#2	#3	Durchschnitt	Prozentsatz
CDCA	0,572	0,539	0,530	0,547	100,0
	0,540	0,552	0,576	0,556	101,6
	0,581	0,588	0,553	0,574	105,0
	0,565	0,608	0,560	0,578	105,7

Tag	#1	#2	#3	Durchschnitt	Prozentsatz
DCA	0,499	0,491	0,489	0,493	100,0
	0,501	0,500	0,474	0,491	99,6
	0,488	0,487	0,484	0,486	98,6
	0,478	0,476	0,472	0,475	96,3

Die Stabilität von Ca-, 7-Ketolithocholsäure-, CDCA- und DCA-Lösung gemäß den Beispielen I & II bei einem pH von 10, 50 °C

Tabelle I-2

Tag	#1	#2	#3	Durchschnitt	Prozentsatz
CA	0,534	0,524	0,490	0,516	100,0
	0,501	0,509	0,524	0,511	99,1
	0,552	0,518	0,533	0,534	103,6
	0,535	0,563	0,548	0,549	106,4

Tag	#1	#2	#3	Durchschnitt	Prozentsatz
KLCA	0,879	0,874	0,857	0,870	100,0
	0,870	0,873	0,880	0,874	100,5
	0,893	0,876	0,882	0,884	101,5
	0,887	0,893	0,887	0,889	102,2

Tag	#1	#2	#3	Durchschnitt	Prozentsatz
CDCA	0,541	0,532	0,495	0,522	100,0
	0,511	0,519	0,538	0,523	100,0
	0,564	0,527	0,540	0,544	104,1
	0,556	0,569	0,558	0,561	107,4

Tag	#1	#2	#3	Durchschnitt	Prozentsatz
DCA	0,491	0,488	0,471	0,483	100,0
	0,493	0,487	0,472	0,484	100,2
	0,479	0,488	0,479	0,482	99,7
	0,468	0,478	0,479	0,475	98,3

Die Stabilität von CA-, 7-Ketolithocholsäure-, CDCA-Lösung gemäß Beispiel II bei einem pH von 1, 50 °C

Tabelle II

	Tag	#1	#2	#3	Durchschnitt	Prozentsatz
CA	0	0,516	0,509	0,503	0,509	100,0
	4	0,453	0,453	0,466	0,457	89,8
	7	0,434	0,426	0,468	0,443	86,9
	20	0,207	--	0,206	0,207	40,6

	Tag	#1	#2	#3	Durchschnitt	Prozentsatz
KLCA	0	0,883	0,877	0,869	0,876	100,0
	4	0,870	0,866	0,847	0,861	98,3
	7	0,848	0,844	0,843	0,845	96,4
	20	0,661	--	0,651	0,656	74,9

	Tag	#1	#2	#3	Durchschnitt	Prozentsatz
CDCA	0	0,560	0,528	0,513	0,534	100,0
	4	0,488	0,510	0,519	0,506	94,7
	7	0,460	0,469	0,463	0,464	87,0
	20	0,169	--	0,154	0,161	30,2

Die Stabilität von UDCA-Lösung gemäß Beispiel IV bei einem pH von 1, 50 °C

Tabelle III-1

Tag	#1	#2	#3	Durchschnitt	Prozentsatz
0	0,261	0,236	0,249	0,248	100,0
1	0,256	0,275	0,251	0,261	105,0
2	0,268	0,263	0,251	0,260	104,9
6	0,295	0,268	0,291	0,285	114,6
7	0,249	0,254	0,267	0,257	103,4
8	0,253	0,243	0,240	0,245	98,8
9	0,263	0,268	0,263	0,265	106,6

Tag	#1	#2	#3	Durchschnitt	Prozentsatz
0	0,485	0,428	0,470	0,461	100,0
1	0,470	0,477	0,456	0,468	101,5
2	0,485	0,481	0,460	0,475	103,1
6	0,553	0,510	0,529	0,531	115,1
7	0,478	0,473	0,513	0,488	105,8
8	0,474	0,454	0,511	0,480	104,0
9	0,483	0,485	0,476	0,481	104,4

Tag	#1	#2	#3	Durchschnitt	Prozentsatz
0	0,506	0,448	0,460	0,471	100,0
1	0,438	0,458	0,471	0,456	96,7
2	0,479	0,485	0,513	0,492	104,5
6	0,505	0,536	0,549	0,530	112,4
7	0,494	0,465	0,496	0,485	102,9
8	0,488	0,491	0,459	0,479	101,7
9	0,479	0,496	0,490	0,488	103,6

Ile

Leu

Val

Tag	#1	#2	#3	Durchschnitt	Prozentsatz
0	0,319	0,315	0,322	0,319	100,0
1	0,332	0,344	0,351	0,342	107,4
2	0,371	0,339	0,403	0,371	116,4
6	0,396	0,409	0,411	0,405	127,2
7	0,365	0,351	0,381	0,366	114,7
8	0,409	0,365	0,331	0,368	115,6
9	0,338	0,391	0,374	0,368	115,4

Tag	#1	#2	#3	Durchschnitt	Prozentsatz
0	0,388	0,387	0,389	0,388	100,0
1	0,367	0,370	0,366	0,368	94,8
2	0,374	0,388	0,388	0,383	98,9
6	0,371	0,380	0,382	0,377	97,3
7	0,378	0,376	0,379	0,378	97,4
8	0,374	0,382	0,384	0,380	97,9
9	0,370	0,367	0,370	0,369	95,1

Die Stabilität von UDCA-Lösung gemäß Beispiel IV bei einem pH von 3, 50 °C

Tabelle III-2

Tag	#1	#2	#3	Durchschnitt	Prozentsatz
0	0,261	0,254	0,253	0,256	100,0
1	0,266	0,268	0,261	0,265	103,3
2	0,273	0,243	0,247	0,254	99,3
6	0,296	0,306	0,300	0,301	117,4
7	0,247	0,265	0,257	0,256	100,0
8	0,250	0,247	0,247	0,248	96,7
13	0,285	0,240	0,250	0,258	100,9

	Tag	#1	#2	#3	Durchschnitt	Prozentsatz
Leu	0	0,495	0,465	0,452	0,471	100,0
	1	0,489	0,480	0,470	0,480	101,9
	2	0,495	0,472	0,481	0,483	102,6
	6	0,522	0,532	0,556	0,537	114,0
	7	0,492	0,482	0,491	0,488	103,7
	8	0,543	0,515	0,495	0,517	109,9
	13	0,512	0,496	0,543	0,517	109,8

	Tag	#1	#2	#3	Durchschnitt	Prozentsatz
Val	0	0,485	0,491	0,498	0,491	100,0
	1	0,467	0,481	0,446	0,465	94,6
	2	0,510	0,493	0,527	0,510	103,8
	6	0,527	0,491	0,553	0,524	106,6
	7	0,485	0,481	0,468	0,478	97,3
	8	0,490	0,491	0,544	0,508	103,5
	13	0,519	0,498	0,517	0,511	104,1

	Tag	#1	#2	#3	Durchschnitt	Prozentsatz
Sol	0	0,343	0,355	0,370	0,356	100,0
	1	0,340	0,350	0,316	0,335	94,2
	2	0,383	0,371	0,400	0,385	108,0
	6	0,378	0,341	0,416	0,378	106,3
	7	0,355	0,381	0,315	0,350	98,4
	8	0,343	0,350	0,395	0,363	101,9
	13	0,377	0,382	0,423	0,394	110,7

	Tag	#1	#2	#3	Durchschnitt	Prozentsatz
UDCA	0	0,395	0,396	0,393	0,395	100,0
	1	0,396	0,401	0,392	0,396	100,4
	2	0,427	0,421	0,416	0,421	106,8
	6	0,407	0,408	0,402	0,405	102,7
	7	0,412	0,409	0,411	0,411	104,1
	8	0,415	0,418	0,408	0,414	104,9
	13	0,415	0,412	0,416	0,414	105,0

Die Stabilität von UDCA-Lösung gemäß Beispiel IV bei einem pH von 5, 50 °C

Tabelle III-3

	Tag	#1	#2	#3	Durchschnitt	Prozentsatz
Ile	0	0,285	0,258	0,295	0,279	100,0
	3	0,280	0,275	0,275	0,277	99,0
	6	0,285	0,273	0,270	0,276	98,7
	10	0,274	0,276	0,276	0,275	98,4
	13	0,273	0,287	0,278	0,279	100,0
	17	0,278	0,276	0,270	0,275	98,3
	20	0,261	0,275	0,261	0,266	95,0
	24	0,267	0,274	0,292	0,277	99,3

	Tag	#1	#2	#3	Durchschnitt	Prozentsatz
Leu	0	0,495	0,467	0,535	0,499	100,0
	3	0,510	0,495	0,494	0,500	100,1
	6	0,489	0,479	0,484	0,484	97,0
	10	0,486	0,490	0,499	0,492	98,5
	13	0,492	0,509	0,508	0,503	100,8
	17	0,514	0,508	0,504	0,509	100,9
	20	0,499	0,500	0,499	0,499	101,1
	24	0,488	0,509	0,528	0,508	101,9

Tag	#1	#2	#3	Durchschnitt	Prozentsatz
0	0,483	0,498	0,481	0,487	100,0
3	0,492	0,494	0,526	0,504	103,4
6	0,459	0,475	0,481	0,472	96,8
10	0,500	0,436	0,480	0,472	96,9
13	0,464	0,451	0,474	0,463	95,0
17	0,407	0,491	0,462	0,453	93,0
20	0,471	0,512	0,477	0,487	99,9
24	0,471	0,476	0,458	0,468	96,1

Tag	#1	#2	#3	Durchschnitt	Prozentsatz
0	0,341	0,351	0,360	0,351	100,0
3	0,342	0,386	0,371	0,366	104,5
6	0,316	0,321	0,342	0,326	93,1
10	0,341	0,299	0,335	0,325	92,7
13	0,355	0,326	0,350	0,344	98,0
17	0,334	0,376	0,353	0,354	101,0
20	0,347	0,398	0,394	0,380	108,3
24	0,416	0,353	0,378	0,382	109,0

Tag	#1	#2	#3	Durchschnitt	Prozentsatz
0	0,407	0,404	0,404	0,405	100,0
3	0,409	0,402	0,403	0,405	99,9
6	0,410	0,403	0,409	0,407	100,6
10	0,404	0,405	0,407	0,405	100,1
13	0,408	0,403	0,395	0,402	99,3
17	0,411	0,402	0,404	0,406	100,2
20	0,405	0,394	0,396	0,398	98,4
24	0,399	0,408	0,406	0,404	99,9

Die Stabilität von UDCA-Lösung gemäß Beispiel IV bei einem pH von 7, 50 °C

Tabelle III-4

	Tag	#1	#2	#3	Durchschnitt	Prozentsatz
Ile	0	0,296	0,289	0,281	0,289	100,0
	5	0,300	0,282	0,281	0,288	99,7
	8	0,277	0,282	0,268	0,276	95,5
	12	0,273	0,278	0,278	0,277	95,8
	15	0,271	0,273	0,266	0,270	93,5
	19	0,294	0,285	0,281	0,287	99,3

	Tag	#1	#2	#3	Durchschnitt	Prozentsatz
Leu	0	0,519	0,513	0,495	0,509	100,0
	5	0,499	0,499	0,498	0,498	97,9
	8	0,498	0,513	0,480	0,497	97,7
	12	0,508	0,516	0,515	0,513	100,9
	15	0,503	0,505	0,499	0,502	98,7
	19	0,521	0,509	0,516	0,515	101,3

	Tag	#1	#2	#3	Durchschnitt	Prozentsatz
Val	0	0,483	0,530	0,525	0,513	100,0
	5	0,502	0,447	0,499	0,483	94,1
	8	0,488	0,498	0,493	0,493	96,2
	12	0,490	0,469	0,443	0,467	91,2
	15	0,492	0,541	0,442	0,492	95,9
	19	0,458	0,500	0,482	0,480	93,6

Tag	#1	#2	#3	Durchschnitt	Prozentsatz
0	0,333	0,352	0,363	0,349	100,0
5	0,344	0,309	0,349	0,334	95,6
8	0,334	0,379	0,377	0,363	104,0
12	0,345	0,344	0,317	0,335	96,0
15	0,286	0,406	0,321	0,338	96,7
19	0,338	0,416	0,351	0,368	105,4

Tag	#1	#2	#3	Durchschnitt	Prozentsatz
0	0,427	0,416	0,428	0,424	100,0
5	0,406	0,427	0,432	0,422	99,4
8	0,419	0,408	0,417	0,414	97,7
12	0,414	0,418	0,419	0,417	98,4
15	0,413	0,418	0,409	0,414	97,5
19	0,429	0,421	0,424	0,425	100,1

Die Stabilität von UDCA-Lösung gemäß Beispiel IV bei einem pH von 9, 50 °C

Tabelle III-5

Tag	#1	#2	#3	Durchschnitt	Prozentsatz
0	0,291	0,286	0,282	0,286	100,0
3	0,266	0,273	0,282	0,273	95,6
6	0,277	0,274	0,272	0,274	95,9
10	0,243	0,245	0,295	0,261	91,2
13	0,246	0,269	0,236	0,250	87,4
17	0,275	0,280	0,245	0,267	93,1

	Tag	#1	#2	#3	Durchschnitt	Prozentsatz
Leu	0	0,509	0,513	0,511	0,511	100,0
	3	0,485	0,487	0,492	0,488	95,5
	6	0,495	0,496	0,492	0,494	96,8
	10	0,470	0,467	0,528	0,488	95,6
	13	0,461	0,491	0,450	0,467	91,5
	17	0,468	0,516	0,500	0,495	96,9

	Tag	#1	#2	#3	Durchschnitt	Prozentsatz
Val	0	0,508	0,476	0,484	0,489	100,0
	3	0,463	0,487	0,485	0,478	97,8
	6	0,493	0,473	0,495	0,487	99,5
	10	0,441	0,428	0,471	0,447	91,3
	13	0,467	0,483	0,537	0,496	101,3
	17	0,499	0,495	0,501	0,498	101,8

	Tag	#1	#2	#3	Durchschnitt	Prozentsatz
Sol	0	0,341	0,316	0,328	0,328	100,0
	3	0,297	0,317	0,317	0,310	94,5
	6	0,313	0,291	0,314	0,306	93,2
	10	0,268	0,253	0,324	0,282	85,8
	13	0,270	0,266	0,334	0,290	88,3
	17	0,337	0,329	0,317	0,328	99,8

	Tag	#1	#2	#3	Durchschnitt	Prozentsatz
UDCA	0	0,389	0,385	0,389	0,388	100,0
	3	0,405	0,400	0,394	0,400	103,2
	6	0,427	0,411	0,416	0,418	107,9
	10	0,420	0,418	0,450	0,429	110,8
	13	0,465	0,434	0,441	0,447	115,3
	17	0,454	0,457	0,413	0,441	113,9

Die Stabilität von UDCA-Lösung gemäß Beispiel IV bei einem pH von 10, 50 °C

Tabelle III-6

Tag	#1	#2	#3	Durchschnitt	Prozentsatz
0	0,292	0,282	0,287	0,287	100,0
2	0,253	0,237	0,239	0,243	84,7
5	0,221	0,212	0,221	0,218	76,0
7	0,219	0,215	0,207	0,214	74,5
9	0,206	0,192	0,207	0,202	70,2

Ile

Tag	#1	#2	#3	Durchschnitt	Prozentsatz
0	0,507	0,495	0,509	0,504	100,0
2	0,462	0,442	0,442	0,449	89,1
5	0,429	0,428	0,427	0,428	85,0
7	0,410	0,417	0,414	0,414	82,1
9	0,417	0,377	0,418	0,404	80,2

Leu

Val

Tag	#1	#2	#3	Durchschnitt	Prozentsatz
0	0,480	0,506	0,471	0,486	100,0
2	0,536	0,478	0,504	0,506	104,2
5	0,371	0,445	0,400	0,405	83,5
7	0,384	0,384	0,424	0,397	81,8
9	0,389	0,354	0,362	0,368	75,8

Sol

Tag	#1	#2	#3	Durchschnitt	Prozentsatz
0	0,368	0,376	0,331	0,358	100,0
2	0,284	0,257	0,266	0,269	75,1
5	0,053	0,217	0,192	0,154	43,0
7	0,042	0,026	0,156	0,075	20,8
9	0,033	0,019	0,023	0,025	7,0

UDCA	Tag	#1	#2	#3	Durchschnitt	Prozentsatz
	0	0,416	0,402	0,406	0,408	100,0
	2	0,402	0,397	0,400	0,399	97,9
	5	0,425	0,413	0,423	0,420	103,0
	7	0,406	0,402	0,408	0,406	99,4
	9	0,424	0,426	0,421	0,423	103,8

Tabelle IV

Plasmakonzentration von UDCA und GUDCA nach einer oralen Verabreichung dieser Erfindung bei einer Dosierung von 200 mg an drei Männer

Zeit(h)	UDCA				GUDCA			
	#1	#2	#3	Mittel	#1	#2	#3	Mittel
0,25	5,1202	10,9171	9,159	8,43±1,69	0,1419	0,4549	0,3328	0,31±0,09
0,5	4,4528	7,7432	7,4395	6,55±1,05	0,2564	1,2455	0,864	0,79±0,29
1	1,6921	1,546	0,2163	1,15±0,47	0,2162	0,6926	0,2142	0,37±0,16
1,5	0,5256	0,2759	0,168	0,32±0,11	1,1573	0,1929	0,4752	0,61±0,29
2	0,2349	0,2176	0,1227	0,19±0,03	0,4013	0,0312	0,0657	0,17±0,12
3	0,1237	N.D.	0,2074	0,17±0,04	0,5085	0,4303	0,3315	0,42±0,05
5					1,9205	0,0229	1,6311	1,18±0,61
7					0,5328	0,4797	0,91	0,64±0,14
AUC ( $\mu$ g.h/ml)	4,32	6,6	5,47	5,46±0,66	6,26	2,22	4,65	4,38±1,17
Cmax ( $\mu$ g/ml)	5,21	10,92	9,16	8,43±1,69	1,92	1,25	1,63	1,6
Tmax (h)	0,25	0,25	0,25	0,25	5	0,5	5	3,5±1,5

Pharmakokinetische Parameter von UDCA beim Menschen nach einer oralen Verabreichung von UDCA  
(M±S.E.)

	Cmax (µg/ml)	Tmax (h)
Roda et al (1994)		
UDCA-Gelatinekapseln, 450 mg	2,59	3,8
NaUDC-Gelatinekapseln, 475 mg	3,42	2,4
NaUDC-enterisch-beschichtet, 475 mg	10	3,4
Nagamatsu et al (1997)		
UDCA 200 mg	1,9±0,25	1,5±0,4
UDCA 400 mg	7,09±1,43	0,8±0,2
UDCA in dieser Erfindung, 200 mg	8,43±1,69	0,25

#### Patentansprüche

1. Partikelfreie wässrige Lösung, umfassend:

- (a) ein erstes Material, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus einem wässrigen, löslichen Gallensäure-salz und einer Gallensäure, die mit einem Amin durch eine Amidbindung konjugiert ist;
  - (b) ein zweites Material, ausgewählt aus Dextran, flüssiger Glukose, löslicher Stärke und einem wässrigen, löslichen Stärkeumwandlungsprodukt mit einem hohen Molekulargewicht, das aus der partiellen Hydrolyse der Stärke erhalten wird; und
  - (c) Wasser,
- wobei die ersten und zweiten Materialien beide für alle pH-Werte der Lösung innerhalb eines ausgewählten Bereiches von pH-Werten in Lösung bleiben.

2. Wässrige Lösung nach Anspruch 1, wobei das erste Material in einer pharmazeutisch wirksamen Menge vorliegt.

3. Wässrige Lösung nach Anspruch 1, wobei die Lösung außerdem eine pharmazeutisch wirksame Menge einer pharmazeutischen Verbindung umfaßt und die pharmazeutische Verbindung in Lösung für alle pH-Werte innerhalb des ausgewählten Bereiches bleibt.

4. Wässrige Lösung nach Anspruch 3, wobei die pharmazeutische Verbindung aus der Gruppe, bestehend aus Insulin, Heparin, Calcitonin, Ampicillin, Amantadin, Rimantadin, Sildenafil, Apomorphin, Yohimbin, Trazodon, Ribavirin, Neomycinsulfat, Paclitaxel und seinen Derivaten, Retinol und Tretinoin, ausgewählt ist.

5. Wässrige Lösung nach Anspruch 3, wobei das erste Material ein wässriges, lösliches Salz von Ursodesoxycholsäure ist, und die pharmazeutische Verbindung aus der Gruppe, bestehend aus Metformin-HCl, Ranitidin-HCl, Cimetidin, Lamivudin, Cetirizin-2HCl, Amantadin, Rimantadin, Sildenafil, Apomorphin, Yohimbin, Trazodon, Ribavirin, Dexamethason, Hydrocortison, Prednisolon, Triamcinolon, Cortison, Niacin, Catechin und seine Derivate, Taurin, Vitamine und natürlich vorkommende Aminosäuren, ausgewählt ist.

6. Wässrige Lösung nach Anspruch 1, wobei der ausgewählte pH-Bereich einschließlich zwischen ungefähr 1 und ungefähr 10 liegt.

7. Wässrige Lösung nach Anspruch 1, wobei der ausgewählte pH-Bereich der Bereich ist, der sich über die vorherrschenden pH-Werte erstreckt, die im Mund, Magen und Gedärmen eines Säugers gefunden werden.

8. Wässrige Lösung nach Anspruch 1, wobei der ausgewählte pH-Bereich der Bereich ist, der sich über

die vorherrschenden pH-Werte erstreckt, die im Mund, Magen und Gedärmen eines Menschen gefunden werden.

9. Wässrige Lösung nach Anspruch 1, wobei der ausgewählte pH-Bereich ein Bereich an pH-Werten ist, der in einem wässrigen System erhältlich ist, das auf die Lösung während der Herstellung, Verabreichung und bis zur Absorption im Körper, dem die Lösung verabreicht wird, trifft.

10. Wässrige Lösung nach Anspruch 1, wobei der ausgewählte pH-Bereich sich über alle erhältlichen pH-Werte in einem wässrigen System erstreckt.

11. Wässrige Lösung nach Anspruch 1, wobei das erste Material aus der Gruppe, bestehend aus einem wässrigen, löslichen Salz von Ursodesoxycholsäure, Chenodesoxycholsäure, Cholsäure, Hyodesoxycholsäure, Desoxycholsäure, 7-Oxolithocholsäure, Lithocholsäure, Ioddesoxycholsäure, Iocholsäure, Taurooursodesoxycholsäure, Taurochenodesoxycholsäure, Taurodesoxycholsäure, Glykoursodesoxycholsäure, Taurocholsäure, Glykocholsäure oder den Konjugaten derartiger Säuren mit Aminen, ausgewählt ist.

12. Wässrige Lösung nach Anspruch 1, wobei das Gallensäuresalz ein Produkt der Reaktion einer Gallensäure und eines Amins ist.

13. Wässrige Lösung nach Anspruch 12, wobei die Gallensäure aus der Gruppe, bestehend aus Ursodesoxycholsäure, Chenodesoxycholsäure, Cholsäure, Hyodesoxycholsäure, Desoxycholsäure, 7-Oxolithocholsäure, Ioddesoxycholsäure, Iocholsäure, Taurooursodesoxycholsäure, Taurochenodesoxycholsäure, Taurodesoxycholsäure, Glykoursodesoxycholsäure, Taurocholsäure, Glykocholsäure und ihre Derivate an einer Hydroxyl- oder Carboxylgruppe an dem Steroidkern, ausgewählt ist.

14. Wässrige Lösung nach Anspruch 12, wobei das Amin aus der Gruppe, bestehend aus einem aliphatischen freien Amin, Trientin, Diethylentriamin, Tetraethylenpentamin, einer basischen Aminosäure, Arginin, Lysin, Omithin, Ammoniak, einem Aminozucker, D-Glukamin, N-Alkylglukaminen, einem quartären Ammoniumderivat, Cholin, einem heterocyclischen Amin, Piperazin, N-Alkylpiperazin, Piperidin, N-Alkylpiperidin, Morphin, N-Alkylmorpholin, Pyrrolidin, Triethanolamin und Trimethanolamin, ausgewählt ist.

15. Wässrige Lösung nach Anspruch 1, wobei das Gallensäuresalz ein lösliches Metallsalz einer Gallensäure oder einer wässrigen, löslichen, O-sulfonierten Gallensäure ist.

16. Wässrige Lösung nach Anspruch 1, wobei das zweite Material das Produkt der partiellen oder unvollständigen Hydrolyse einer Stärke ist.

17. Wässrige Lösung nach Anspruch 1, wobei das zweite Material aus der Gruppe, bestehend aus Maltodextrin, Dextrin, Dextran, flüssiger Glukose und löslicher Stärke, ausgewählt ist.

18. Wässrige Lösung nach Anspruch 3, wobei das erste Material ein Hilfsmittel ist.

19. Wässrige Lösung nach Anspruch 3, wobei das erste Material ein Träger der pharmazeutischen Verbindung ist.

20. Wässrige Lösung nach Anspruch 1, wobei die Lösung außerdem ein Mizellen-bildendes Material umfaßt.

21. Wässrige Lösung nach Anspruch 1, wobei die Lösung in einem Präparat zum oralen Verbrauch enthalten ist.

22. Wässrige Lösung nach Anspruch 1, wobei die Lösung in einem Einlaufmittel enthalten ist.

23. Wässrige Lösung nach Anspruch 1, wobei die Lösung in einem Mundwasser enthalten ist.

24. Wässrige Lösung nach Anspruch 1, wobei die Lösung in einem Gurgelmittel enthalten ist.

25. Wässrige Lösung nach Anspruch 1, wobei die Lösung in einem Präparat zur nasalen Verabreichung enthalten ist.

26. Wässrige Lösung nach Anspruch 1, wobei die Lösung in einem Präparat zur Ohrverabreichung enthalten ist.
27. Wässrige Lösung nach Anspruch 1, wobei die Lösung in einer Injektion enthalten ist.
28. Wässrige Lösung nach Anspruch 1, wobei die Lösung in einer Spülung enthalten ist.
29. Wässrige Lösung nach Anspruch 1, wobei die Lösung in einem topischen Hautpräparat enthalten ist.
30. Wässrige Lösung nach Anspruch 1, wobei die Lösung in einem kosmetischen Präparat enthalten ist.
31. Verfahren zur Herstellung einer wässrigen Lösung, wobei die Lösung keinen Niederschlag bei irgendeinem pH-Wert der Lösung innerhalb des ausgewählten Bereiches an pH-Werten bildet, umfassend die Schritte:
- (a) Lösen eines wässrigen, löslichen Gallensäuresalzes oder Gallensäure-Aminkonjugats in reinem Wasser, um eine klare Lösung zu bilden;
  - (b) Zugeben eines zweiten Materials, ausgewählt aus Dextran, flüssiger Glukose, löslicher Stärke und einem wässrigen, löslichen Stärkeumwandlungsprodukt mit einem hohen Molekulargewicht, das aus der partiellen Hydrolyse von Stärke erhalten wurde, zu der klaren Lösung und dessen Lösen, um eine klare Lösung zu bilden; und
  - (c) gegebenenfalls Zugeben einer pharmazeutisch wirksamen Menge einer pharmazeutischen Verbindung.

32. Verfahren nach Anspruch 31, wobei der ausgewählte Bereich alle pH-Werte umfaßt, die in einem wässrigen System erhältlich sind.

33. Verfahren nach Anspruch 31, wobei der ausgewählte Bereich zwischen ungefähr pH 1 und ungefähr pH 10 liegt.

Es folgen 2 Blatt Zeichnungen

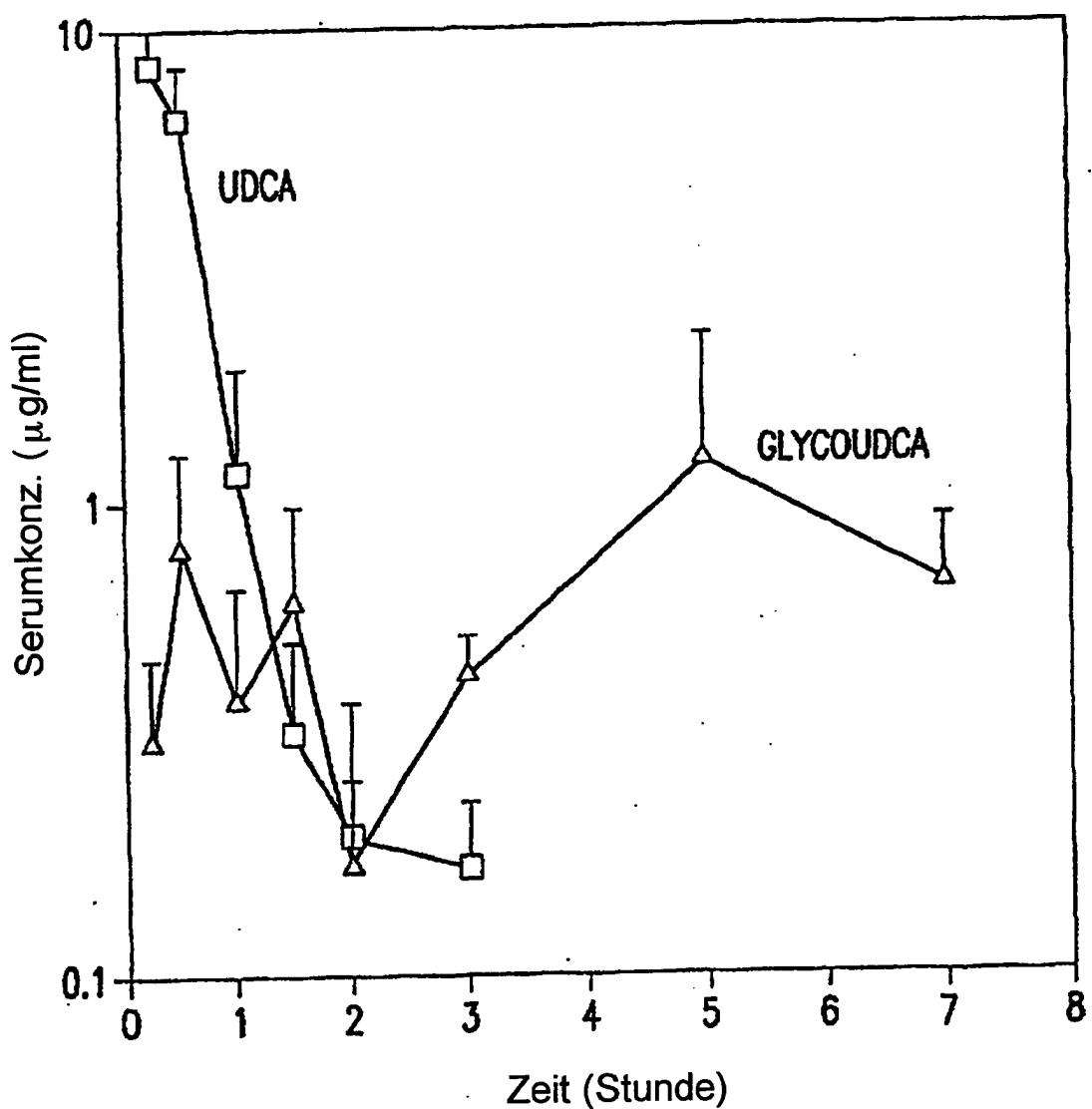


FIG.1

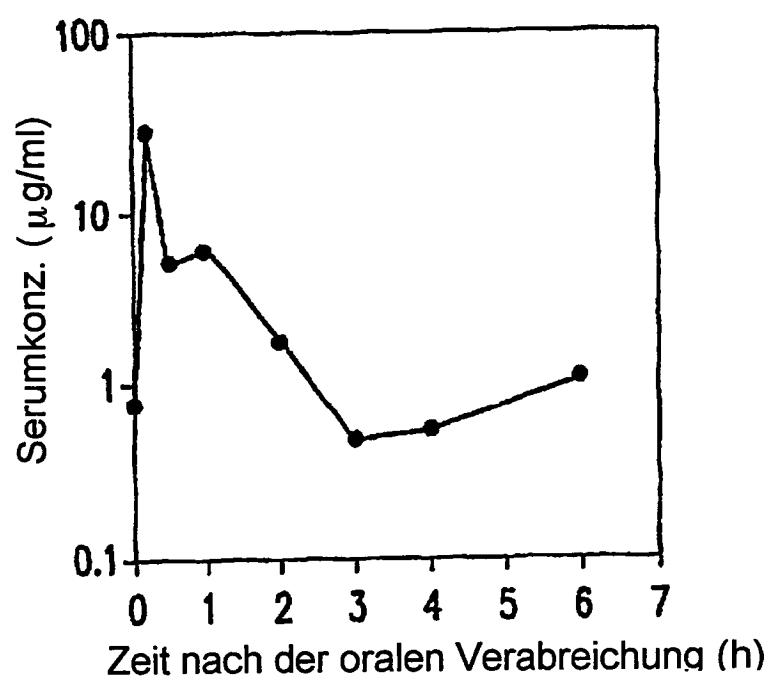


FIG.2