



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 603 05 438 T2** 2006.12.21

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 469 886 B1**

(51) Int Cl.⁸: **A61K 47/48** (2006.01)

(21) Deutsches Aktenzeichen: **603 05 438.2**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/IB03/00266**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **03 702 813.1**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2003/063824**

(86) PCT-Anmeldetag: **29.01.2003**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **07.08.2003**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **27.10.2004**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **24.05.2006**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **21.12.2006**

(30) Unionspriorität:

200200929	01.02.2002	ZA
401633 P	06.08.2002	US

(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

(73) Patentinhaber:

Shimoda Biotech (Pty.) Ltd., Mill Park, Port Elizabeth, ZA

(72) Erfinder:

PENKLER, John, Lawrence, ZA; DAISLEY, Paul, Barry, Newton Park, 6057 Port Elizabeth, ZA

(74) Vertreter:

Keil & Schaafhausen Patentanwälte, 60322 Frankfurt

(54) Bezeichnung: **LYOPHILISIERTE PHARMAZEUTISCHE ZUSAMMENSETZUNG VON PROPOFOL**

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**HINTERGRUND DER ERFINDUNG**

[0001] Diese Erfindung betrifft eine pharmazeutische Zusammensetzung in gefriergetrockneter Form, enthaltend einen Einschlusskomplex von Propofol und einem wasserlöslichen Cyclodextrin.

[0002] Propofol (2,6-Diisopropylphenol) wird weithin als ein Induktionsagens für die Narkose benutzt. Die hohe Lipophilie des Agens erleichtert das schnelle Eindringen des Wirkstoffs in das zentrale Nervensystem und sorgt somit für einen schnellen Beginn der Wirkung. Wegen der starken lipophilen Natur von Propofol ist die kommerzielle intravenöse Zubereitung als Lipidemulsion in Sojabohnenöl, Phospholipiden aus Eiern und Glycerin formuliert. Die Bildung der Emulsion erfordert komplizierte industrielle Verfahren zur Sicherstellung nanopartikulärer Abmessungen der Lipidphase, um die Sterilisation durch Filtration zu ermöglichen und die Stabilität zu erhalten.

[0003] Mit der Emulsionsformulierung waren bei der Injektion erhebliche Schmerzen verbunden. [Propofol, the newest induction agent of anaesthesia; Kanto, J. H. Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol. 1988, 26 (1), 41–57]. Propofol ist gegenwärtig in Form von 20 ml-Ampullen, die 10 mg/ml Propofol enthalten, kommerziell erhältlich. Propofol wird zur Narkoseeinleitung durch intravenöse Injektion unter Verabreichung von 40 mg alle 10 Sekunden eingegeben. Die meisten Erwachsenen werden durch eine Dosis von 2,0 bis 2,5 mg/kg Körpergewicht narkotisiert [Martindale 29, 1025]. Die gleiche Propofolformulierung wurde auch als Bleibeklistier zur voroperativen pädiatrischen Ruhigstellung verwendet, wobei der Inhalt der Ampulle rektal eingeführt wird. Die kommerziell erhältliche Emulsion hat allerdings keine akzeptable Rückhaltecharakteristik.

[0004] Es besteht ein Bedarf nach sicheren und effektiven intravenösen Formulierungen von Propofol, welche industriell einfach herzustellen sind, und welche weniger Schmerzen bei der Injektion verursachen können, und welche auch als Bleibeklistiers benutzt werden können.

[0005] Cyclodextrine sind zyklische Oligosaccharide mit einer konusähnlichen Form. Das Innere des Konus verhält sich als hydrophobe Aushöhlung, während das Äußere des Konus hydrophil ist. Erstere Eigenschaft versetzt Cyclodextrine in die Lage, Einschlusskomplexe mit einer großen Vielzahl von lipophilen Molekülen, die in die Aushöhlung "passen", zu bilden, während letztere Eigenschaft die Wasserlöslichkeit erleichtert. Cyclodextrin-Derivate wie 2-Hydroxypropylierte beta-Cyclodextrine sind wegen ihrer hohen Wasserlöslichkeit und geringen Toxizität bezüglich ihrer Benutzung als parenterale Wirkstoffträger ausführlich untersucht worden [Cyclodextrins in Pharmacy. Frömming, K.-H. & Szejtli, J. 1994 Kluwer Academic Publishers, Seiten 1–44]. Eine besonders nützliche Sorte von 2-Hydroxypropyl-beta-Cyclodextrin wird hergestellt, wenn der Grad an 2-Hydroxypropylierung auf zwischen 3,9 und 5,1 2-Hydroxypropyl-Substituenten pro beta-Cyclodextrin-Molekül kontrolliert wird [ZA Pat. Nr. 84/10042 to Janssen Pharmaceutica], kommerziell erhältlich als Encapsin HPB™. Klinische Studien an acht gesunden Freiwilligen zeigten, dass die intravenöse Infusion von Encapsin HPB™ bei einer als Einzeldosis verabreichten Dosis von 3 g sicher war und gut vertragen wurde [Junge, W. und Seiler, K.-U. Janssen; Clinical Research Report July, 1988].

[0006] Der folgende Stand der Technik ist in Bezug auf Cyclodextrine und Propofol bekannt.

[0007] Die internationale Patentveröffentlichung WO 93/17711 von Australian Research and Development Limited, Australien, lehrt die Herstellung von 6A-Amino-6A-N-4-Aminobutyl-6A-beta-Cyclodextrin-Derivaten und die Formulierung von Einschlusskomplexen von Propofol oder Alfaxolon mit den modifizierten Cyclodextrinen.

[0008] Die Herstellung und die zentrale Wirkung von Propofol/2-Hydroxypropyl-beta-Cyclodextrin-Komplexen in Kaninchen wurde beschrieben [Viernstein H., Stumpf Ch., Spiegl P. und Reiter S. Arzneim.-Forsch., 1993, 43, 818–823]. Feste Einschlusskomplexe von Propofol/2-Hydroxypropyl-beta-Cyclodextrin wurden durch Lösen des Propofols in Ethanol hergestellt, so dass Konzentrationen zwischen 10 und 20 % erhalten wurden. Ein Teil der Wirkstofflösung wurde zu bis zu drei Teilen 2-Hydroxypropyl-beta-Cyclodextrin gegeben und in einem Mörser verrieben, bis das Lösungsmittel verdampft war. Das resultierende Pulver wurde im Vakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Der Nachweis der Einschlusskomplexierung im festen Zustand wurde durch infrarotspektroskopische Analyse und Differentialkalorimetrie geliefert. Aus Phasen-Löslichkeits-Studien in Phosphatpuffer wurde die Stabilitätskonstante des Propofol/2-Hydroxypropyl-beta-Cyclodextrin-Komplexes mit 1:1 Mol-Stöchiometrie auf 2940 M^{-1} bestimmt. Die festen Komplexe wurden in künstlichem Plasma gelöst, was zu einer kolloidalen Lösung führte, welche zur intravenösen Verabreichung geeignet war. Verglichen mit der Injektion von kommerziellem Propofol wurden keine Unterschiede zwischen den beiden Dosierungsformen be-

züglich Beginn, Dauer und maximalem Effekt beobachtet.

[0009] In einer Studie zur Bestimmung der relaxierenden Effekte von Propofol und Ketamin auf glatte Muskulatur bei isolierten Meerschweinchenluftröhren wurde Propofol als 0,1 M wässrige Lösung in 40 % w/v 2-Hydroxypropyl-beta-Cyclodextrin (entsprechend 17,83 mg/ml Propofol in 400 mg/ml 2-Hydroxypropyl-beta-Cyclodextrin oder einem Massenverhältnis von 1:22,4 oder einem Mol-Verhältnis von 1:2,8 mol/mol Propofol zu 2-Hydroxypropyl-beta-Cyclodextrin) und als kommerzielle Lipidemulsion hergestellt [Pedersen, C.M., Thirstup, S. und Nielsen-Kudsk, J.E. Eur. J. Pharmacol., 1993, 238, 75–80].

[0010] Propofol zeigte eine dreimal höhere muskelrelaxierende Aktivität, wenn es mit 2-Hydroxypropyl-beta-Cyclodextrin aufgelöst wurde, verglichen mit der Lipidemulsion.

[0011] Die Wechselwirkung zwischen Propofol und HPBCD in Lösung sowie die Narkoseeigenschaften einer Lösung von Propofol in HPBCD wurden beschrieben (Trapani et al J Pharm Sci, 1998 87, 514–518). Ein gefriergetrockneter Komplex wurde durch Herstellen einer äquimolaren Lösung von Propofol und HPBCD (0,418 g Propofol, 2,35 mmol und 3,24 g, 2,35 mmol HPBCD) in 10 ml entionisiertem Wasser hergestellt. Die opaleszierende Mischung wurde bei Raumtemperatur fünf Tage gerührt, gefiltert und gefriergetrocknet. Für den festen Komplex sind keine Daten angegeben.

[0012] Die internationale Patentanmeldung PCT/GB 96/00737 von South African Druggists Limited lehrt eine flüssige pharmazeutische Zusammensetzung zur Verabreichung als Injektion oder als Bleibeklistier, enthaltend einen Einschlusskomplex von Propofol und 2-Hydroxypropyl-beta-Cyclodextrin mit ungefähr einer 1:2 mol/mol Stöchiometrie, wobei die Zusammensetzung ein Cosolvens enthält, wo es nötig ist. Die pharmazeutische Zusammensetzung wird durch Auflösen einer Menge von 2-Hydroxypropyl-beta-Cyclodextrin in Wasser und anschließendes Zugabe unter Mischen einer Menge von Propofol hergestellt, die das gewünschte molare Verhältnis liefert, und, falls notwendig, durch Hinzufügen des pharmazeutisch akzeptablen Cosolvens.

[0013] Über die Wirkung des Effekts von 2-Hydroxypropyl-beta-Cyclodextrin auf die Wasserlöslichkeit von Propofol wurde berichtet (Trapani et al. Int. J. Pharmaceutics, 1996, 139, 215–218). Die Autoren beschreiben zwei Verfahren zur Herstellung eines "Komplexes" zwischen Propofol und HPBCD: (i) Cosolvensverdampfung und (ii) Gefriertrocknung. In beiden Fällen wurde ein Überschuss von Propofol mit einer 40,5 % w/v HPBCD-Lösung in Wasser über vier Tage unter Stickstoff ins Gleichgewicht gebracht, anschließend durch Rotationsverdampfung oder durch Gefriertrocknung getrocknet. Es werden keine Daten geliefert, die belegen, dass eine Komplexbildung tatsächlich stattgefunden hat (z. B. Röntgendiffraktion, Infrarotspektroskopie oder Differentialkalorimetrie). Es werden keine Daten geliefert, die anzeigen, dass die so hergestellten Komplexe pharmazeutisch annehmbare Pulveraggregate waren, die schnell löslich oder bei Raumtemperatur stabil waren. Das Produkt enthielt 17,4 mg Propofol pro Gramm.

[0014] Über die Wirkung von HPBCD auf das kardiovaskuläre Profil von Propofol bei Ratten wurde berichtet (Bielsen, S. J. et al Anesth Analg, 1996, 82, 920–924), wobei Ratten 5 mg/ml Propofol in einer 20% w/v HPBCD-Lösung verabreicht wurde.

[0015] Die internationale Patentveröffentlichung WO 01/97796 von Bharat Serums and Vaccines Limited offenbart klare wässrige Lösungen von Propofol in 2-Hydroxypropyl-beta-Cyclodextrin (HPBCD). Dieses Dokument hat aus dem Blickwinkel der Vermarktung zwei ernste Defizite:

1. Die Zubereitung ist nur bei 2–8 °C stabil (was logistische Probleme bei der Produktverteilung und der Aufbewahrung im Krankenhaus darstellt) und
2. Es werden 30–60 % HPBCD-Konzentrationen benutzt (was einen bedeutenden Einfluss auf die Sicherheit der Narkoseaufrechterhaltung und die Produktionskosten hat).

[0016] Gefriergetrocknete Zubereitungen von Ketoprofen und Methyl-beta-Cyclodextrin wurden beschrieben (Drug-Dev-Ind-Pharm; 1994, 20 (12); 1957–1969), wobei Lösungen von Ketoprofen und Dimethyl-beta-Cyclodextrin gefriergetrocknet wurden, um zu bestimmen, ob ein Einschlusskomplex gebildet wurde. Die erhaltenen Produkte waren amorphe Mischungen der zwei Komponenten. Röntgendiffraktion, Differentialkalorimetrie, NMR-Spektroskopie und Thermofraktographie lieferten keinen Beweis eines Einschlusses von Ketoprofen in die Cyclodextrin-Aushöhlung. Es wurde gefolgert, dass in gefriergetrockneten Produkten von Ketoprofen und Dimethyl-beta-Cyclodextrin keine Einschlussverbindung gebildet wurde. Es ist dennoch wohlbekannt, dass Ketoprofen in Lösung in der Tat einen Einschlusskomplex mit einer hohen Stabilität mit einer Vielzahl von Cyclodextrinen, einschließlich beta-Cyclodextrin, bildet (Pharm Dev Technol; 1998 Aug; 3 (3), 307–13). Es ist deswegen offensichtlich, dass reine Gefriertrocknung einer Lösung des Wirkstoffs und Cyclodextrin nicht zu einem

Komplex führen kann, der in festem Zustand isoliert wird.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0017] Gemäß einem ersten Aspekt der Erfindung wird eine pharmazeutische Zusammensetzung in gefriergetrockneter Form, enthaltend einen Einschlusskomplex von Propofol und einem wasserlöslichen Cyclodextrin bereitgestellt, wobei das molare Verhältnis von Propofol zu Cyclodextrin 1: größer als 1 ist.

[0018] Das wasserlösliche Cyclodextrin ist vorzugsweise Hydroxypropyl-beta-Cyclodextrin, wobei in diesem Fall das molare Verhältnis von Propofol zu Cyclodextrin vorzugsweise 1:1,5 bis 1:2 ist.

[0019] Gemäß einem zweiten Aspekt der Erfindung wird eine pharmazeutische Zusammensetzung in gefriergetrockneter Form bereitgestellt, enthaltend einen Einschlusskomplex von Propofol und einem wasserlöslichen Cyclodextrin und einen Lyoprotektor.

[0020] Der Lyoprotektor kann zum Beispiel Glycerin, Polyethylenglykol oder Ethanol sein.

[0021] Gemäß einem dritten Aspekt der Erfindung wird eine pharmazeutische Zusammensetzung in Einzeldosisform bereitgestellt, wobei die pharmazeutische Zusammensetzung gefriergetrocknet ist und einen Einschlusskomplex von Propofol und einem wasserlöslichen Cyclodextrin enthält und wobei die Einzeldosis von 50 mg bis 400 mg einschließlich Propofol enthält.

[0022] Die pharmazeutischen Zusammensetzungen der Erfindung haben die Vorteile, dass der Einschlusskomplex von Propofol und dem wasserlöslichen Cyclodextrin in amorpher Festform vorhanden ist, was bedeutet, dass die Zusammensetzungen stabil sind. Des Weiteren können die pharmazeutischen Zusammensetzungen der Erfindung durch Auflösen in Wasser leicht wiederhergestellt werden, um eine Lösung zur Injektion bereitzustellen.

[0023] Gemäß einem vierten Aspekt der Erfindung wird ein Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung in gefriergetrockneter Form, enthaltend einen Einschlusskomplex von Propofol und einem wasserlöslichen Cyclodextrin, das folgende Schritte enthält, bereitgestellt:

- (a) Herstellen einer Lösung von Propofol und dem Cyclodextrin, enthaltend mehr als 70% Masse zu Volumen des Cyclodextrins und
- (b) die Lösung aus Schritt (a) einem schnellen Gefrierzyklus unterwerfen und nachfolgend bis zur vollständigen Trockene gefriergetrocknen, um die gefriergetrocknete pharmazeutische Zusammensetzung zu erhalten.

[0024] Schritt (b) des Verfahrens der Erfindung enthält vorzugsweise folgende Schritte:

- (i) Abfüllen der Lösung aus Schritt (a) in eine Flasche;
- (ii) Platzieren der Flasche in einer Gefrierkammer, so dass die Temperatur in der Gefrierkammer auf unter -30°C , vorzugsweise auf ca. -35°C abfällt;
- (iii) Evakuieren der Flasche und Erhöhen der Temperatur in der Gefrierkammer auf zwischen ca. 5°C und 15°C einschließlich, vorzugsweise ca. 10°C ;
- (iv) wenn das Produkt in der Flasche die Temperatur der Gefrierkammer erreicht, Erhöhen der Temperatur auf ca. 25°C bis 35°C einschließlich, vorzugsweise ca. 30°C , und Trocknen des Produkts bis zur Trockene und
- (v) Aufbrechen des Vakuums unter getrocknetem Distickstoff und Versiegeln der Flasche, um die pharmazeutische Zusammensetzung zu erhalten.

BESCHREIBUNG VON AUSFÜHRUNGSFORMEN

[0025] Der Kern der Erfindung ist eine pharmazeutische Zusammensetzung in gefriergetrockneter Form, enthaltend einen Einschlusskomplex von Propofol und einem wasserlöslichen Cyclodextrin.

[0026] In einem Aspekt der Erfindung ist das molare Verhältnis von Propofol zu Cyclodextrin in dem Einschlusskomplex 1: größer als 1.

[0027] In einem zweiten Aspekt der Erfindung enthält die pharmazeutische Zusammensetzung einen Lyoprotektor in einer Menge, die eine optimale Beschaffenheit der gefriergetrockneten Zusammensetzung und schnelle und komplette Auflösung der gefriergetrockneten Zusammensetzung sicherstellt.

- [0028]** In einem dritten Aspekt der Erfindung wird die pharmazeutische Zusammensetzung in Einzeldosisform bereitgestellt, wobei jede Einzeldosis von 50 mg bis 400 mg einschließlich Propofol enthält.
- [0029]** Eine allgemeine Beschreibung der verschiedenen Aspekte der Erfindung folgt nun.
- [0030]** Um die Erfindung zu veranschaulichen, wird die Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung in gefriergetrockneter Form, enthaltend einen Einschlusskomplex von Propofol und 2-Hydroxypropyl-beta-Cyclodextrin (HPBCD) beschrieben.
- [0031]** Solche pharmazeutischen Zusammensetzungen sind stabil und können schnell zur Wiederherstellung aufgelöst werden, was den einfachen Einsatz in einer klinischen Situation erleichtert.
- [0032]** Eine konzentrierte wässrige Lösung von HPBCD (79,1 % m/v) wird bei 30 °C hergestellt. Die erforderliche Menge an Propofol wird schrittweise unter heftigem Rühren zugegeben. Das Rühren wird für eine Stunde fortgesetzt und die Erwärmung wird abgestellt. Die klare Lösung wird bis zum Erreichen der Raumtemperatur gerührt.
- [0033]** Die bevorzugte molare Stöchiometrie von Propofol zu HPBCD ist 1:1,5 bis 1:2.
- [0034]** Der durchschnittliche Substitutionsgrad des 2-Hydroxypropyl-beta-Cyclodextrins liegt vorzugsweise zwischen 2,5 und 9,0 und mehr bevorzugt zwischen 4,6 und 5,1 2-Hydroxypropyl-Gruppen pro Cyclodextrin-Molekül. 2-Hydroxypropyl-beta-Cyclodextrin mit einem durchschnittlichen Substitutionsgrad von 4,6 hat ein korrespondierendes durchschnittliches Molekulargewicht von ca. 1400 g/mol wie durch kernmagnetische Resonanzspektrometrie bestimmt wurde. Das Massenverhältnis von Propofol zu 2-Hydroxypropyl-beta-Cyclodextrin kann zwischen 1:11,78 bis 1:15,7 liegen, wenn der durchschnittliche Substitutionsgrad 4,6 2-Hydroxypropyl-Gruppen pro Cyclodextrin-Molekül beträgt.
- [0035]** Die Lösung kann andere physiologisch kompatible Verbindungen enthalten, wie ein Antioxidans, zum Beispiel Acetylcystein und/oder EDTA oder Natriummetabisulfit oder Kaliumnitrat oder Monothioglycerin und/oder einen Konservierungsstoff, zum Beispiel Benzalkoniumchlorid oder Bronopol oder Chlorhexidingluconat oder Chlorbutanol oder einen pharmazeutisch akzeptablen Lyoprotektor wie zum Beispiel Glycerin, Polyethylenglykol oder Ethanol.
- [0036]** Die Lösung kann einen Puffer enthalten, wie zum Beispiel TRIS oder einen ähnlichen organischen Aminpuffer, um den pH der Lösung zwischen 7 und 7,4 zu halten.
- [0037]** Die Lösung wird auf das Endvolumen gebracht und mit Stickstoff entgast. Die Lösung wird durch Filtration sterilisiert und aseptisch unter einer Stickstoffatmosphäre in Flaschen überführt.
- [0038]** Die Lösung wird einem schnellen Gefrierzyklus unterworfen, wobei die Kammer weniger als -20 °C vorzugsweise weniger als -30 °C und am meisten bevorzugt -35 °C aufweist. Wenn die Produkttemperatur unter -30 °C sinkt, wird das Produkt bei 0,2 mbar evakuiert und die Fachtemperatur auf 10 °C erhöht. Wenn das Gleichgewicht erreicht ist (d. h. die Produkttemperatur 10 °C erreicht), wird die Fachtemperatur auf 30 °C erhöht und das Trocknen bis zur kompletten Trockene fortgesetzt. Das Vakuum wird mit getrocknetem Distickstoff aufgebrochen und die Flaschen werden versiegelt.
- [0039]** Nach der Wiederherstellung mit Wasser für die Injektion hat die Zusammensetzung der Erfindung vorzugsweise eine Propofol-Konzentration von 5 mg/ml, mehr bevorzugt ca. 10 oder 20 mg/ml bis zu 30 mg/ml.
- [0040]** Die Zusammensetzung kann in Einzeldosisform formuliert sein, wobei jede Einzeldosis von 50 bis 400 mg einschließlich Propofol enthält. Die bevorzugte Einzeldosis enthält 200 mg Propofol.
- [0041]** Die Zusammensetzungen der Erfindung können für die Induktion und die Aufrechterhaltung der Nar-kose durch intravenöse Injektion benutzt werden.
- [0042]** Die Zusammensetzungen sind, falls erforderlich, zur weiteren Verdünnung in konventionellen intravenösen Verdünnern wie zum Beispiel Wasser zur Injektion oder Dextroselösung geeignet.
- [0043]** Die Zusammensetzungen sind zur Verabreichung über Y-Stücke in geeigneten Lösungen, wie zum Beispiel einer Dextroselösung, geeignet.

[0044] Die Zusammensetzungen sind auch geeignet zur Verwendung als Bleibeklistier, besonders zur voroperativen pädiatrischen Ruhigstellung. Die wässrige Natur der Zusammensetzungen hat Vorteile gegenüber der konventionellen emulsionsbasierten Formulierung, weil wässrige Formulierungen allgemein besser zurückbehalten werden als ölige Formulierungen.

[0045] Um den Vorteil der vorliegenden Erfindung gegenüber dem Stand der Technik zu veranschaulichen, wurden die folgenden Parameter auf Basis von Daten, die im Stand der Technik bereitgestellt wurden, berechnet. Die Gefriertrocknungszeit wurde auf der Basis von 5,1 Stunden/ml Wasser berechnet.

Quelle	mg Propofol pro Grammkomplex	Volumen H ₂ O*(ml)	Gefriertrocknungszeit (h)
Trapani 1998	114	4,78	24
Trapani 1996	17,4	195	> 48
Erfindung	78,2	2,9	14,8

*normalisiert für einen Gehalt von 200 mg Propofol

[0046] Zusammensetzungen gemäß der Erfindung zeigen daher Vorteile in Hinblick auf eine reduzierte Trockenzeit und sind folglich erheblich wirtschaftlicher als jene, die im Stand der Technik gelehrt werden.

[0047] Zusammensetzungen gemäß der Erfindung haben auch bedeutende klinische Vorteile gegenüber den momentan erhältlichen kommerziellen, auf Fettemulsion basierenden Zubereitungen, nämlich:

- (i) geringeres Bakterienwachstumspotential
- (ii) sie beseitigen die Hypertriglyceridemie, die mit verlängerter Propofolinfusion verbunden ist und
- (iii) Potential zur Vermeidung von Schmerz bei der Injektion.

BEISPIEL 1

[0048] In einer aseptischen Prozessumgebung werden 23,56 g 2-Hydroxypropyl-beta-Cyclodextrin D.S 4,6 (Roquette) abgewogen und in einen sterilen, abgestuften Rührkessel überführt. Injektionswasser (29 ml) wird unter Rühren hinzugegeben. Die Mischung wird auf 30 °C erwärmt. Das Rühren wird fortgesetzt, bis eine klare Lösung erhalten wird. 2 g Propofol (Ethyl Corporation) werden stufenweise über einen Zeitraum von fünf Minuten unter heftigem Rühren in die konzentrierte 2-Hydroxypropyl-beta-Cyclodextrin-Lösung eingeführt. Die Wärmequelle wird entfernt und das Rühren wird fortgesetzt. Wenn Raumtemperatur erreicht ist, wird für zwanzig Minuten Stickstoff durch die Lösung geblubbert. Die Lösung wird durch einen 0,22 Mikron-Filter in vorsterilisierte Glasflaschen geleitet, so dass jede Flasche das Äquivalent von 200 mg Propofol enthält. Die Flaschen werden einem schnellen Gefrierzyklus mit einer Kammer von -35 °C unterworfen. Wenn die Produkttemperatur weniger als -30 °C beträgt, werden die Flaschen bei -0,2 mbar evakuiert und die Fachtemperatur wird auf 10 °C erhöht. Wenn die Produkttemperatur [-]10 °C erreicht, wird die Fachtemperatur auf 30 °C erhöht und das Trocknen wird bis zur kompletten Trockene fortgesetzt. Das Vakuum wird mit getrocknetem Distickstoff aufgebrochen und die Flaschen werden unter Stickstoff versiegelt. Das Produkt ist ein weißes Pulveraggregat. Wiederherstellung mit 18,2 ml Wasser zur Injektion liefert eine klare Lösung in weniger als 60 Sekunden. Der Propofolgehalt beträgt 10,0 +/- 0,1 mg Propofol pro ml, wie durch HPLC-Analyse bestätigt wird.

BEISPIEL 2

Bündelgröße 50 × 4 ml – Flaschen

Propofol	2,00 g
HPBCD	31,40 g
MTG	100 mg
gereinigtes Wasser	ad 200 ml

Hauptlösung

[0049] Erhitzen von 50 ml Wasser auf 80 °C in einem skalierten 250 ml Erlenmeyerkolben auf einer geheizten

Magnetrührplatte. Schrittweises Hinzufügen von HPBCD unter Rühren bis zur kompletten Auflösung. Entfernen der Wärmequelle und Abkühlenlassen auf Raumtemperatur. Durchleiten von Distickstoff durch die Lösung für zwanzig Minuten und Zugabe von Monothioglycerin (MTG) unter Rühren unter Stickstoffatmosphäre. Schrittweise Zugabe von Propofol über eine Spritze unter heftigem Rühren unter Distickstoff. Wenn die Propofolzugabe komplett ist, Rühren für dreißig Minuten unter Distickstoff. Konservierungsstoffe und Lyoprotektoren können an dieser Stelle zu der Zusammensetzung zugegeben werden. Zugeben von Wasser bis zur 200 ml-Marke und weiteres Rühren für dreißig Minuten. Die Lösung wird mit einem hydrophilen PVDF-0,45-Mikron-Spritzenfilter gefiltert. Aliquote von 4 ml werden in Flaschen pipettiert. Die gefüllten Flaschen werden dann wie in Beispiel 1 gefriergetrocknet. Das Vakuum wird mit getrocknetem Distickstoff aufgebrochen und die Flaschen werden unter Stickstoff versiegelt. Das Produkt ist ein festes, weißes Pulveraggregat. Wiederherstellung mit 3,4 ml Wasser zur Injektion liefert eine klare Lösung in weniger als 60 Sekunden. Der Propofolgehalt beträgt 10,0 +/- 0,1 mg Propofol pro ml, was durch HPLC-Analyse bestätigt wird.

Patentansprüche

1. Eine pharmazeutische Zusammensetzung in gefriergetrockneter Form enthaltend einen Einschlusskomplex von Propofol und einem wasserlöslichen Cyclodextrin, wobei das molare Verhältnis von Propofol zu Cyclodextrin 1: größer als 1 ist.
2. Die pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 1, wobei das wasserlösliche Cyclodextrin Hydroxypropyl-beta-Cyclodextrin ist.
3. Die pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 2, wobei das molare Verhältnis von Propofol zu Cyclodextrin 1 : 1,5 bis 1 : 2 ist.
4. Eine pharmazeutische Zusammensetzung in gefriergetrockneter Form enthaltend einen Einschlusskomplex von Propofol und einem wasserlöslichen Cyclodextrin und einen Lyoprotektor.
5. Die pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 4, wobei der Lyoprotektor ein Glycerin, Polyethylenglykol oder Ethanol ist.
6. Eine pharmazeutische Zusammensetzung in Einzeldosis-Form, wobei die pharmazeutische Zusammensetzung gefriergetrocknet ist und einen Einschlusskomplex von Propofol und einem wasserlöslichen Cyclodextrin enthält, und wobei die Einzeldosis 50 mg bis 400 mg einschließlich Propofol enthält.
7. Eine pharmazeutische Zusammensetzung in Einzeldosis-Form gemäß Anspruch 6, wobei die Einzeldosis 200 mg Propofol enthält.
8. Ein Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung in gefriergetrockneter Form enthaltend einen Einschlusskomplex von Propofol und einem wasserlöslichen Cyclodextrin, das folgende Schritte enthält:
 - a) Herstellen einer Lösung von Propofol und dem Cyclodextrin, enthaltend mehr als 70% Masse zu Volumen des Cyclodextrins; und
 - b) Die Lösung aus Schritt (a) einem schnellen Gefrierzyklus unterwerfen und nachfolgend bis zur vollständigen Trockene gefriergetrocknen, um die gefriergetrocknete pharmazeutische Zusammensetzung zu erhalten.
9. Das Verfahren gemäß Anspruch 8, wobei Schritt (b) des erfindungsgemäßen Verfahrens folgende Schritte enthält:
 - (i) Abfüllen der Lösung aus Schritt (a) in eine Flasche;
 - (ii) Platzieren der Flasche in einer Gefrierkammer, so dass die Temperatur der Lösung in der Flasche unter -20°C fällt;
 - (iii) Evakuieren der Flasche und Erhöhen der Temperatur in der Gefrierkammer auf zwischen ca. 5°C und 15°C einschließlich;
 - (iv) wenn das Produkt in der Flasche die Temperatur der Gefrierkammer erreicht, Erhöhen der Temperatur in der Gefrierkammer auf ca. 25°C bis 35°C einschließlich und Trocknen des Produkts zur Trockene; und
 - (v) Aufbrechen des Vakuums unter getrocknetem Distickstoff und Versiegeln der Flasche, um die pharmazeutische Zusammensetzung zu erhalten.
10. Das Verfahren nach Anspruch 9, wobei in Schritt (ii) von Schritt (b) die Temperatur der Lösung in der Flasche auf unter -30°C abfällt.

11. Das Verfahren nach Anspruch 10, wobei in Schritt (ii) von Schritt (b) die Temperatur der Lösung in der Flasche auf ca. -35°C abfällt.

12. Das Verfahren nach Anspruch 9, 10 oder 11, wobei in Schritt (iii) von Schritt (b) die Temperatur in der Gefrierkammer auf ca. 10°C erhöht wird.

13. Das Verfahren nach Anspruch 9, 10, 11 oder 12, wobei in Schritt (iv) von Schritt (b) die Temperatur in der Gefrierkammer auf ca. 30°C erhöht wird.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen