

**PCT**WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁵ : A61K 9/51, 9/10, 31/19	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 93/10771 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 10. Juni 1993 (10.06.93)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE92/01015 (22) Internationales Anmeldedatum: 4. Dezember 1992 (04.12.92) (30) Prioritätsdaten: P 41 40 183.2 5. Dezember 1991 (05.12.91) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): ALFA-TEC-PHARMA GMBH [DE/DE]; Im Neuenheimer Feld 519, D-6900 Heidelberg (DE). PAZ ARZNEIMITTELENTWICKLUNGSGESELLSCHAFT MBH [DE/DE]; In der Schildwacht 13, D-6230 Frankfurt/Main 80 (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US) : WUNDERLICH, Jens-Christian [DE/DE]; Bothestraße 52, D-6900 Heidelberg (DE). SCHUSTER, Otto [DE/DE]; Kelkheimerstraße 69, D-6232 Bad Soden (DE). LUKAS, Helmut [DE/DE]; Taunusstraße 30, D-6078 Neu-Isenburg (DE). SCHICK, Ursula [DE/DE]; Staatsbahnhofstraße 6, D-6908 Wiesloch (DE).		(74) Anwalt: KUHNEN, WACKER & PARTNER; Alois-Steinacker-Str. 22, Postfach 15 53, D-8050 Freising (DE). (81) Bestimmungsstaaten: AU, CA, JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>
(54) Title: SLOW-RELEASE FLURBIPROFEN-CONTAINING MEDICAMENT AND ITS USE (54) Bezeichnung: EIN FLURBIPROFEN ENTHALTENDES RETARD-ARZNEIMITTEL UND SEINE VERWENDUNG (57) Abstract A medicament contains as active substance a slow-release composition of flurbiprofen as a racemate, a mixture of a racemate with its enantiomers, a pseudoracemate (mixtures of equal parts of S- and R-flurbiprofen) or as a mixture of different parts of S- and R-flurbiprofen in the range extending between pure S- and pure R-flurbiprofen, in the form of a gelatine-based pharmaceutically applicable nanosol. This medicament satisfies the requirements of an efficient anti-rheumatic and/or analgesic therapy. (57) Zusammenfassung Ein Arzneimittel, das eine Retardformulierung für Flurbiprofen entweder als Racemat, als Gemisch aus dem Racemat mit seinen Enantiomeren, als Pseudoracemat (Mischungen von gleichen Teilen S- und R-Flurbiprofen) oder als Mischung unterschiedlicher Anteile von S- und R-Flurbiprofen im Bereich zwischen reinem S- und reinem R-Flurbiprofen als Wirksubstanz in Form eines pharmazeutisch applizierbaren Nanosols auf Gelatinebasis enthält, erfüllt die Anforderungen an eine effiziente Rheuma- und/oder Schmerztherapie.		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

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

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

Ein Flurbiprofen enthaltendes Retard-Arzneimittel und seine
Verwendung

5

Die Erfindung betrifft ein Retard-Arzneimittel zur Behandlung von schmerzhaften und/oder entzündlichen, sowie fieberhaften Erkrankungen, das Flurbiprofen neben üblichen pharmazeutischen Trägern und Hilfsstoffen enthält, das dadurch gekennzeichnet ist, daß das Flurbiprofen in Form eines pharmazeutisch applizierbaren Nanosols vorliegt, das als Träger im wesentlichen Gelatine, fraktionierte Gelatine oder ein Gelatinederivat enthält.

15

Weiterhin betrifft die Erfindung die Verwendung eines pharmazeutisch applizierbaren Nanosols von Flurbiprofen zur Herstellung von Arzneimitteln mit analgetischer und/oder anti-rheumatischer Retardwirkung.

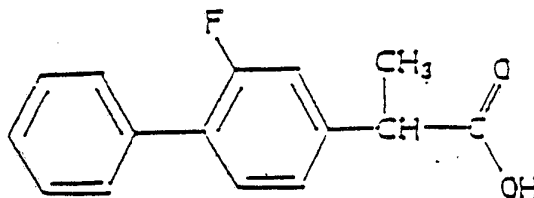
20

Die Erfindung betrifft schließlich ein solches Arzneimittel und seine Verwendung, bei dem das Flurbiprofen oder seine Enantiomeren teilweise als Akutform, teilweise als Retardform vorliegt.

25

Flurbiprofen (2-(2-Fluor-4-biphenylyl)propionsäure $C_{15}H_{13}FO_2$) der folgenden Struktur

30



35

ist ein Stoff aus der Klasse der 2-Arylpropionsäuren, der sich aufgrund seines antiphlogistischen, analgetischen und

antipyretischen Wirkprofils in der Therapie erfolgreich durchgesetzt hat. Handelsübliche, Flurbiprofen enthaltende Arzneimittel werden daher z.B. zur Behandlung von Schmerzen, Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises oder Fieber eingesetzt. Tablettenzubereitungen, die 50 mg oder 100 mg Flurbiprofen enthalten, sind therapeutisch üblich, erforderliche Tagesdosen sollten, besonders bei rheumatoider Arthritis, 150-300 mg betragen.

10 Wie aus der chemischen Formelzeichnung und aus dem Namen ersichtlich, handelt es sich bei Flurbiprofen um ein Racemat. Dieses ist die z.Z. häufig therapeutisch angewendete Form. Wegen der Tatsache, daß jedoch unter der Therapie mit Flurbiprofen (wie auch mit anderen NSAR) unerwünschte Nebenwirkungen auftreten können, beispielsweise Irritationen des Magen-Darm-Trakts, Schleimhautperforationen, Magengeschwüre etc. wurde auch schon vorgeschlagen, reine Enantiomere oder Enantiomerenmischungen des Flurbiprofens einzusetzen, weil jedes Enantiomere für sich genommen ein größeres pharmakologisches Potential besitzt, als das Racemat (bei gleicher Dosierung). Dabei wurde gefunden, daß das R-Flurbiprofen, im Gegensatz zum früheren Kenntnisstand, vorwiegend für die analgetische Wirkung verantwortlich ist, während dem S-Flurbiprofen bevorzugt eine antiphlogistische Wirkung zuzuschreiben ist (DE-OS 40 28 906.0).

Es ist ebenfalls bekannt, daß die Enantiomeren des Flurbiprofens leicht durch Diastereomerentrennung mittels optisch aktiver Basen aus dem Racemat dargestellt werden können (EP 0 362 476) oder durch stereospezifische Synthese. Die enantiomerreinen Substanzen können nun beispielsweise zu einer 1:1 Mischung (Pseudoracemat) zusammengefügt werden. Solch eine Mischung des 2-Arylpropionsäurederivates Flurbiprofen, die aus je 50% des S- und des R-Enantiomeren zusammengesetzt wurde, verhält sich bezüglich ihrer Auflösungsgeschwindigkeit (Freisetzung) im wäßrigem Milieu anders als das aus je

50% S- und R-Enantiomeren bestehende, bei der Synthese anfallende racemische Flurbiprofen. Tatsächlich wurde festgestellt, daß die Auflösungsgeschwindigkeit des Pseudoracemats wesentlich höher ist, als die des Racemats.

5

Trotz vielfältiger galenischer Entwicklungen peroraler Retardzubereitungen ist es für Flurbiprofen bis heute noch nicht gelungen, den in-vivo Resorptionsprozeß des aus einer entsprechenden Arzneiform primär freigegebenen Wirkstoffs so optimal an die physiologischen Gegebenheiten (pH-Verhältnisse im Gastrointestinaltrakt, gastrointestinale Verweilzeiten von Formlingen, spezifische Resorptionsfenster für bestimmte Wirkstoffe) anzupassen, daß die Hauptanforderungen an eine Retardarzneiform erfüllt werden.

15

Retardierung eines Wirkstoffs in einer pharmazeutischen Darreichungsform ist dann erwünscht, wenn die biologische Halbwertszeit dieses Wirkstoffs kurz ist (in der Regel ca. 2 h), wobei sich Flurbiprofen mit einer Plasmahalbwertszeit von 3,9 h besonders gut eignet. Durch lang anhaltende Freigabe aus der Arzneiform im Organismus erhofft man sich verschiedene Vorteile:

- 1.) Verbesserte Wirkung
25 Möglichst genaue Einstellung von Plasmaspiegeln im therapeutischen Niveau soll einerseits Plasmaspiegelschwankungen vermindern, andererseits Nebenwirkungen (u.U. toxisch) vermeiden.
- 2.) Verlängerte Wirkung
30 damit verbunden ist analog eine entsprechende Reduktion der Einnahmehäufigkeit und dadurch eine entscheidende Erhöhung der Patienten-Compliance.
- 3.) Verminderung der insgesamt verabreichten Arzneistoffdosis bei Erzielung vergleichbarer Wirkung gegenüber der mehrfachen Einzelgabe.
35

Die galenische Konzeption von bekannten Retardarzneiformen ist i.a. so angelegt, daß die Wirkstofffreigabe im Organismus den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt im Freigabe-Resorptions-Geschehen darstellt. Aus einem Depot soll der Wirkstoff verzögert und möglichst gleichmäßig (idealerweise konstant = Kinetik nullter Ordnung) freigegeben werden, um einen konstanten Übergang in die Biophase zu erreichen. Es ist jedoch bisher noch so, daß besagter Wirkstoff nach seiner Freisetzung weitestgehend unkontrollierbar seinem Schicksal überlassen bleibt, d.h. physiologische Einflußgrößen im Gastrointestinaltrakt bleiben unberücksichtigt.

Dies trifft besonders für die schwer wasserlösliche, schwache Wirkstoffsäure Flurbiprofen ($pK_A = 4,16$; Schmelzpunkt des Racemats $110-111^\circ\text{C}$; Löslichkeit in Wasser $32,5 \text{ mg/l}$) zu, die daher zu den Wirkstoffen mit problematischer Bioverfügbarkeit gezählt werden muß. Trotz einer Vielzahl von verschiedenen galenischen Entwicklungen scheint es noch nicht gelungen zu sein, eine Formulierung für Flurbiprofen zu entwickeln, die alle Anforderungen an eine effiziente Rheuma- und/oder Schmerztherapie erfüllt.

Es ist zwar bereits vorgeschlagen worden, Flurbiprofen in vielfältig modulierbarer Art und Weise über einen bestimmten Zeitraum aus geeigneten Arzneiformen verzögert freizusetzen, es ist aber nicht anzunehmen, daß üblicherweise in-vitro gemessene Freigabe-Zeit-Profile mit der in-vivo Resorption des Flurbiprofen in Korrelation gebracht werden können. Daher gelingt es nur ungenügend, Flurbiprofen unmittelbar in resorptionsfähiger Form an den verschiedenen Resorptionsorten des Gastrointestinaltrakts zur Verfügung zu stellen. Die Folge ist nun einerseits, daß eine konstante Anflutung des Wirkstoffs in der Biophase nach Applikation einer Retardformulierung nicht sichergestellt werden kann und andererseits ein Wirkeintritt zeitlich nicht oder nur sehr schwierig vorherbestimmbar wird.

Obiges wird besonders deutlich, wenn man die gastrointestinale Passage einer konstant (nullter Ordnung) freisetzenden, Flurbiprofen enthaltenden Retardarzneiform verfolgt. Analoges gilt für die Enantiomeren S- und R-Flurbiprofen, sowie für Gemische mit unterschiedlichen Anteilen S- und R-Flurbiprofen. Nach heute allgemein akzeptierter Theorie verläuft die Wirkstoff-Resorption überwiegend nach den Gesetzen der passiven Diffusion, d.h. nur gelöste und gleichzeitig undissoziierte Wirkstoffmoleküle werden resorbiert. Die schwache, schwer wasserlösliche Wirkstoffsäure Flurbiprofen wird im Magen-Milieu (pH 1) weitestgehend undissoziiert und kristallin vorliegen. Eine nennenswerte Resorption ist daher nicht zu erwarten. Bekannte galenische Maßnahmen zur Löslichkeitserhöhung (Solubilisation, Komplexbildung) sind nicht zu empfehlen. Gleiches gilt für das Mikronisieren von Wirkstoffen, wobei eine höhere Lösungsgeschwindigkeit durch Vergrößerung der effektiven Stoffoberfläche erzwungen werden soll. Löslich gemachte Anteile können rekristallisieren, was einerseits zu Schleimhautirritationen führen kann, andererseits ist dieser Wirkstoffanteil dann endgültig für eine Magenresorption verloren.

Schwankende Magenverweilzeiten von peroralen Retardarzneiformen verhindern zusätzlich, daß eine Wirkstoffdosis einen günstigeren Resorptionsort erreicht. So ist eine Schwankungsbreite von 0,5-10 h keine Seltenheit. Nahrungsaufnahme sowie Art und Menge der Nahrung, die Größe und Dichte der Arzneiform etc. haben entscheidenden Einfluß. Die Freisetzung des Wirkstoffs läuft aber in dieser Zeit kontinuierlich weiter. Das verdeutlicht insbesondere, daß eine ausreichende Anflutung in der Biophase nicht erwartet werden kann, es resultieren subtherapeutische Plasmaspiegel. Gleichzeitig steigt das Risiko u.U. toxischer gastrointestinaler Nebenwirkungen erheblich an.

Erst nach Erreichen des oberen Dünndarms (sprunghafter pH-Anstieg) ist genügend Flurbiprofen löslich, sodaß die Resorption der undissoziierten Form in ausreichendem Maße beginnen kann. Je weiter man nun die Darmpassage verfolgt, desto höher wird der pH-Wert ansteigen (bis ca. 8). Entsprechend wird auch mehr Flurbiprofen in dissoziierter Form vorliegen und der Resorptionsprozeß mehr oder weniger stagnieren. Im Dickdarm kann darüberhinaus neben der Wirkstoffauflösung die Diffusion innerhalb des weiten Darmlumens bis zur Darmwand zu einem weiteren geschwindigkeitsbestimmenden Schritt werden. Deshalb sollte gerade in diesem Darmabschnitt die Freisetzung und Auflösung des Wirkstoffs trotz der im Vergleich zum Dünndarm geringen Flüssigkeitsströme gewährleistet sein. Dies ist bei herkömmlichen Retardformulierungen meistens nicht der Fall.

Damit wird deutlich, daß man für Flurbiprofen ein sogenanntes in-vivo Resorptionsfenster zu beachten hat. Darüberhinaus kann die Resorption auch starken interindividuellen Schwankungen unterworfen sein.

Eine diskutierte Alternative stellt das Prodrug-Konzept dar. Durch gezielte chemische Veränderung des Wirkstoffmoleküls hofft man, neue Ansätze für eine mindestens teilweise Umgehung der Resorptionsproblematik zu finden. Die tatsächliche Realisierung ist jedoch nur sehr schwierig zu bewerkstelligen. Prodrugs oder bioreversible Molekülvariationen sind neue Wirkstoffe (new-entities) deren pharmakologische und pharmakokinetische Eigenschaften im Vergleich zum ursprünglichen Wirkstoff völlig verändert sein können. Neue, aufwendige Untersuchungen hierzu werden notwendig.

Aus dem bisher Geschilderten wird klar, daß heute darüber diskutiert wird, ob der perorale Applikationsweg von Retardformen für alle Wirkstoffe überhaupt sinnvoll ist. Diese Tatsache wird besonders bei Flurbiprofen-Racemat, reinem S-

oder R-Flurbiprofen und den Mischungen aus unterschiedlichen Enantiomeranteilen deutlich. Eine Hauptvoraussetzung für die Erzielung konstanter Plasmaspiegel, nämlich die kontinuierliche Resorption von freigesetztem Wirkstoff aus der Arzneiform, ist so nicht gegeben bzw. kann mit konventioneller Galenik nicht gewährleistet werden.

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

Der vorliegenden Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, eine Arzneiform für Flurbiprofen bereitzustellen, die für retardierte Arzneistofffreigabe geeignet ist, und die die oben zum Stand der Technik genannten Nachteile weitgehend vermeidet.

Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß durch ein Retard-Arzneimittel gemäß Patentanspruch 1 gelöst. Diese Aufgabe wird weiterhin durch die Verwendung eines pharmazeutisch applizierbaren Nanosols von Flurbiprofen gemäß den Patentansprüchen 20 und 21 gelöst.

Übliche Einzeldosierungen für das Ibuprofen-Racemat liegen bei 200 mg bis 800 mg, im Falle des S-Ibuprofens sind 50 mg bis 400 mg üblich. Ibuprofen liegt im Rahmen der vorliegenden Erfindung entweder als Racemat, als racemisches Gemisch mit seinen Enantiomeren, als Pseudoracemat (Mischung von gleichen Anteilen S- und R-Ibuprofen) oder in Mischung unterschiedlicher Anteile von S- und R-Ibuprofen im Bereich zwischen reinem S- und reinem R-Ibuprofen vor.

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

20

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

25

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

30

Erfindungsgemäß wird daher die Tatsache ausgenutzt, daß Gelatinen, Kollagenhydrolysate oder Gelatinederivate (nahezu unabhängig von der Viskosität) dann zu einem stabilen kolloid-dispersen Systems in Nanosolform führen, wenn der isoionische Ladungszustand zwischen Arzneistoffpartikel und Gelatine, Kollagenhydrolysat oder Gelatinederivat vorliegt.

35

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

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

So bietet sich für die Rheumatherapie eine völlig neue Kombination aus Akut- und Retardform auf Nanosolbasis an: Akut-Flurbiprofen und Retard-Flurbiprofen.

Flurbiprofen kann erfindungsgemäß entweder als Racemat oder als racemisches Gemisch mit seinen Enantiomeren eingesetzt werden. Es eignet sich auch ein aus 50% S-Flurbiprofen und 50% R-Flurbiprofen synthetisch zusammengesetztes Pseudoracemat. Weiterhin lassen sich die reinen S- oder R-Enantiomeren einsetzen. Schließlich kann das Flurbiprofen auch als Gemisch mit unterschiedlichen Anteilen an S- und R-Enantiomeren vorliegen.

Überraschenderweise zeigt sich, daß das Vorliegen stabiler Nanopartikel im Falle des schwer wasserlöslichen Flurbiprofen-Racemats oder seiner Enantiomere völlig ausreichend ist, eine Arzneistoffresorption im gesamten Gastrointestinaltrakt (GIT) -auch im Magen - zu erreichen, die

- 5 a) unabhängig von den oben geschilderten physiologischen Bedingungen ist
b) unabhängig von den physikalisch-chemischen Eigenschaften des Flurbiprofens ist
10 c) nahezu vollständig ist und
d) ohne vorgelagertes Gleichgewicht der Wirkstoffauflösung erfolgt wie bei herkömmlichen Retardformen (der Wirkstoff steht in resorptionsfähiger Form unmittelbar an jedem beliebigen Resorptionsort zur Verfügung).

15 Offensichtlich werden Nanosole nach einem bisher nicht bekannten Mechanismus resorbiert, wie es z.B. in der Patentanmeldung "Akutform für ein Flurbiprofen enthaltendes Arzneimittel und seine Herstellung" für die überraschende
20 Resorption im Magen in-vivo gezeigt wird.

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

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

- 5
- a) die Gastrointestinalmembran wirkt als Lipidbarriere,
 - b) der Arzneistoff wird nur in gelöster und ungeladener, d.h. nichtionisierter Form aufgenommen,
 - c) saure Arzneistoffe werden bevorzugt im Magen, basische Arzneistoffe bevorzugt im Darm resorbiert.

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

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

20

Diese Barrieren bedingen, daß die Resorption von Arzneistoffen hauptsächlich abhängig von ihrem Verteilungsmechanismus und Ladungszustand- durch die Lipid-Doppelschichten erfolgt (sogenannte passive Diffusion).

25

Die Epithelzellen des gesamten Magen-Darm-Traktes sind mit einer Mucus-Schicht bedeckt, die aus Mucinen (Glykoproteinen), Elektrolyten, Proteinen und Nucleinsäuren besteht. Vor allem die Glykoproteine bilden mit dem Hauptanteil des Mucus, nämlich Wasser, eine viskose Gelstruktur, die in erster
30 Linie Schutzfunktionen für die darunter liegende Epithelschicht ausübt. Die Mucusschicht ist an die apikale Oberfläche der Epithelzellen über die Glykocalix gebunden. Die Glykocalix hat ebenfalls eine Glykoproteinstruktur, die kovalent an Bausteine der Membran-Doppelschicht der Epithelzellen
35 gebunden ist. Die verzweigten Polysaccharide der Glyko-

calix, die entweder direkt an amphiphile Moleküle der Doppelmembran oder an die Doppelmembran inkorporierte Proteine kovalent gebunden sind, besitzen geladene N-Acetyl-Neuraminssäure- und Sulfat-Reste und sind daher negativ geladen, was zu einer elektrostatischen Bindung oder Abstoßung von geladenen Arzneistoffmolekülen bzw. von elektrostatisch geladenen Partikeln führen kann. Die Epithelzellmembranen bestehen aus Phospholipid-Doppelschichten, in die Proteine über ihre hydrophoben Bereiche verankert sind. Die Phospholipid-Doppelschichten mit ihrem lipophilen Anteil stellen eine weitere Barriere für den Transport der zu resorbierenden Arzneistoffe dar.

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

Die erfindungsgemäßen Nanosole geben erstmalig die technische Lehre, ein System zu bilden, mit dem diese vorgenannten Resorptionshindernisse zu überwinden sind. Da die Wirkstoff-Nanopartikel durch die Gelatine erfindungsgemäß ladungsneutral stabilisiert werden, kann ihr Transport durch die negativ geladene Glykocalix ohne größere Hindernisse erfolgen, im Gegensatz zu sonstig beschriebenen Nanopartikeln des Standes der Technik, die nicht ladungsneutral stabilisiert werden bzw. stabilisiert werden können. Erfindungsgemäß kann die Einstellung des isoionischen Ladungszustandes zusätzlich noch in Abstimmung auf die physiologischen Verhältnisse erfolgen.

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

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

5

Betrachtet man nun die gastrointestinale Passage einer geeigneten Retardformulierung, die ein Flurbiprofen-Nanosol enthält, das während dieser konstant freigegeben wird, so ergibt sich ein völlig neuartiges Bild:

10

Unmittelbar auf die Freigabe der Nanopartikel aus der Arzneiform im Magen erfolgt deren Resorption. Es ist dabei gleichgültig, wie lange die Formulierung selbst im Magen verweilt. Schwankende Magenverweilzeiten von z.B. single-unit Retardarzneiformen müssen nicht mehr berücksichtigt werden, wie bei konventioneller Galenik. Damit wird ein Wirkungseintritt nach Applikation zeitlich vorhersagbar.

15

Eine besonders geeignete galenische Retardformulierung wird in der Patentanmeldung "Sol-gesteuerte Thermokolloidmatrix auf Gelatinebasis für perorale Retardarzneiformen" (11 AL2713) der ALFATEC-Pharma GmbH von demselben Tage vorgestellt, deren Inhalt auch zum Gegenstand der vorliegenden Erfindung gemacht wird.

20
25

Diese nahezu nullter Ordnung freisetzende Retardtablette mit einem Matrixmaterial aus Gelatine, hat sich erstaunlicherweise dadurch ausgezeichnet, daß sie die Verteilung der eingebetteten, erfindungsgemäßen Nanopartikel auf der Schleimhautoberfläche gleichmäßig gewährleistet. Somit sind die erfindungsgemäßen Nanopartikel auch wirksam vor den Einflüssen von Nahrung und Nahrungsbestandteilen geschützt.

30

Auch nach der Magenpassage, verbunden mit einem pH-Anstieg im oberen Dünndarm bis hin zum Dickdarm ist keine Einschränkung der Resorptionsfähigkeit der Nanopartikel in den erfin-

35

5 dungsgemäßen Nanosolen zu befürchten. Man sollte eigentlich annehmen, daß die Stabilität der Nanosole bei pH-Werten, die oberhalb des pK_A -Werts von Flurbiprofen liegen, rapide absinkt bzw. die Flurbiprofen-Nanopartikel sich rasch durch Dissoziation auflösen. Dem ist jedoch nicht so.

10 Einerseits können die erfindungsgemäßen Nanosole durch Selektion von Gelatinesorten, die mit den Flurbiprofen-Nanopartikeln im weiter sauren Bereich, z.B. im pH-Bereich von 1,5 - 2,5 den isoionischen Punkt erreichen, hergestellt werden. Die Nanopartikel sind damit wirksam vor der Einwirkung eines schwächer sauren bis alkalischen Milieus geschützt. Die oben angesprochene, zeitliche Auflösung der Nanopartikel bei physiologischen pH-Werten, die oberhalb des pK_A -Werts von Flurbiprofen liegen, ist dadurch mindestens bis zur Re-
15 sorption vermindert oder sogar gänzlich verhindert.

20 Andererseits kann durch die erfindungsgemäße Einbettung der Flurbiprofen-Nanosole in die Thermokolloidmatrix, die sich während der Gastrointestinalpassage kontrolliert auflöst, eine über mehrere Stunden nahezu konstante Resorptionsquote erzielt werden.

25 Denkbar als solche Matrixarzneiformen sind Matrixtabletten allein oder z.B. abgefüllt in Hartgelatine kapseln mit Akut-Flurbiprofen auf Nanosolbasis. In der Matrix selbst können auch puffernde Hilfsstoffe vorliegen, die die erfindungsgemäßen Nanopartikel bzw. das Nanosol wirksam vor physiologischen pH-Schwankungen schützen. Das die Nanopartikel bzw.
30 Nanosol umgebende Milieu kann dadurch pH-stabil fixiert werden.

35 Weiterhin hat sich gezeigt, daß auch im Darm die Gelatine in den erfindungsgemäßen Nanosolen die gleichmäßige Verteilung der Nanopartikel auf der Darmschleimhaut ermöglicht. Da an der Schleimhautoberfläche, im Vergleich zum Darmlumen ein

schwach saurer pH-Wert vorherrscht, sind dort die erfindungsgemäßen Nanopartikel bis zur Resorption noch effektiver vor pH-Schwankungen geschützt.

5 Durch alle die genannten Vorzüge gemeinsam lassen sich bei Flurbiprofen Bioverfügbarkeiten erreichen, wie sie bisher nicht bekannt sind. Damit verbunden ist ebenso eine Verkürzung der Zeit von der Applikation bis zum Erreichen der
10 Plasmawirkstoffkonzentration im therapeutischen Niveau (steady-state), als auch eine geringe Schwankungsbreite des Plasmaspiegels. Außerdem wird die in der erfindungsgemäßen Arzneiform enthaltene Wirkstoffdosis vollständig ausgenutzt, sodaß damit insgesamt gesehen die analgetisch/antiphlogistische Wirkung gegenüber konventionellen
15 Retardformen deutlich verbessert und die Verträglichkeit erhöht wird.

Erstaunlicherweise hat sich gezeigt, daß diese Nanopartikel in dem erfindungsgemäßen Nanosol an jedem gewünschten Resorptionsort ungehindert die Gastrointestinalmembran passieren können (resorbiert werden). Sie verhalten sich also, biopharmazeutisch gesehen, wie eine echte Lösung, ohne aber eine solche zu sein.

25 Für peroral anzuwendende Retardformen ist bisher nichts derartiges bekannt.

Da in den erfindungsgemäßen Nanosolen Teilchenwachstum durch Ostwald-Reifung wirksam vermindert wird (siehe Ausführungen
30 der o.g. Internationalen (PCT)-Anmeldung (81 AL2730) der ALFATEC-Pharma GmbH) entsprechend der deutschen Patentanmeldung P 41 40 195.6, ist keine Einschränkung der Resorptionsfähigkeit der Nanopartikel zu befürchten.

35 Es hat sich weiterhin gezeigt, daß nur Nanosole, deren Größe unter 800 nm liegt, bevorzugt im Bereich von 10 nm bis 600

nm, insbesondere aber im Bereich unterhalb von 400 nm vollständig und schnell resorbiert werden können.

5 Erfindungsgemäß können alle Gelatinesorten mit einem Maximum der Molekulargewichtsverteilung im Bereich von 10^4 bis 10^7 D eingesetzt werden.

10 Kollagenhydrolysate, fraktionierte Gelatine mit niedrigem MG, Gelatinederivate und Gelatinen mit niedrigen Bloomwerten sind dann geeignet, wenn die so hergestellten Nanosole mit geeigneten galenischen Methoden unter Zusatz von weiteren Hilfsstoffen retardiert vorliegen.

15 Besonders geeignet sind Gelatinesorten mit einem Peptidanteil $< 5\%$ und einem Maximum der Molekulargewichtsverteilung oberhalb von $9,5 \times 10^4$ D. Vorteilhaft können besonders hochviskose Gelatinesorten oder fraktionierte Gelatinen mit einem prozentualen Gewichtsanteil der Mikrogelfraktion ($> 10^7$ D) größer als 15 Prozent eingesetzt werden.

20 Solche Gelatinen besitzen in weiten pH-Bereichen eine erhöhte Pufferkapazität und fördern durch ihre hochviskose Eigenschaft die Ausbildung eines physiologischen "Nanomilieus". Sie erhöhen damit die therapeutische Wirkung und
25 Verträglichkeit im Sinne der Erfindung.

Durch Kombination der beschriebenen Vorgehensweise lassen sich Gelatinesorten finden, die technologisch gesehen auf
30 überraschend einfache Weise zu Retardarzneiformen mit neuen Eigenschaften führen.

Prinzipiell sind zur Herstellung der erfindungsgemäßen Nanosole die in der o.g. deutschen Patentanmeldung
P 41 40 195.6 der ALFATEC-Pharma GmbH "Pharmazeutisch
35 applizierbares Nanosol und Verfahren zu seiner Herstellung"

genannten Vorgehensweisen und Verfahrensvarianten geeignet, die im folgenden noch einmal angeführt werden:

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

10

Verfahren I

Dieses kann angewendet werden, wenn der Arzneistoff in einer Mischung aus:

einem mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel und Wasser, oder aus mehreren mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmitteln und Wasser löslich ist:

- 20 a) eine in den Vorversuchen ausgewählte Gelatine wird mit Wasser in Solform überführt;
- b) der in den Vorversuchen gefundene pH-Wert der Lösung wird eingestellt;
- 25 c) ein oder mehrere mit Wasser mischbare(s), organische(s) Lösungsmittel, vorzugsweise Ethanol, Isopropanol oder Methanol, wird/werden zu dieser Lösung gegeben;
- 30 d) der Arzneistoff wird in fester Form zu der Lösung gegeben und gelöst;
- e) das/die organische(n) Lösungsmittel wird/werden entfernt, vorzugsweise durch Eindampfen in Vakuum; dabei entsteht das Nanosol;

35

- f) die kolloid-disperse Lösung wird anschließend, vorzugsweise durch Sprüh- oder Gefriertrocknung, getrocknet.

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

Verfahren II

10

Diese Ausführungsform kann angewendet werden, wenn der Arzneistoff eine Säure oder eine Base ist, deren Salz in Wasser löslich ist:

- 15 a) eine in den Vorversuchen ausgewählte Gelatine wird mit H_2O in die Solform überführt;
- b) es wird ein solcher pH-Wert eingestellt, der die Salz-
bildung des Arzneistoffs ermöglicht;
- 20 c) der Arzneistoff wird unter Salzbildung in dem Gelatine-
sol gelöst;
- d) durch Zugabe von Alkohol oder ähnlichen organischen Lö-
25 sungsmitteln kann die Hydrathülle der Gelatinemoleküle
gelockert werden;
- e) durch Zugabe einer geeigneten Menge Säure oder Base
wird der pH-Wert eingestellt, der zur Bildung des
30 isoionischen Punkts (IIP) führt, dabei entsteht das Na-
nosol;
- f) die kolloid-disperse Lösung wird wie in Verfahren I ge-
trocknet.

35 Stufe d) ist fakultativ, jedoch bevorzugt.

Verfahren III

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

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

20

Verfahren IV

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

30

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

35

lich, eine gewünschte Partikelgröße kontinuierlich einzustellen.

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

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

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

Gegenüber handelsüblichen Produkten führt die Verwendung von Gelatine, die auf spezielle Weise hergestellt wurde, zu erfindungsgemäß beschriebenen Nanosolen mit erhöhter Stabilität.
25

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

30

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

5

Beispiel I:

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

10 Kollagenhaltiges Ausgangsmaterial wie z.B. Schweineschwarten werden mit einer wäßrigen Lösung einer 0,45 N Mineralsäure, vorzugsweise Schwefelsäure, im Flottenverhältnis 1:1 12 bis 20 Stunden behandelt. Anschließend wird der Säureüberschuß durch mehrmaliges Waschen entfernt, wobei zur Abkürzung des Verfahrens Natriumhydrogencarbonat verwendet werden kann.

15 Die Extraktion des sudreifen Materials erfolgt mit heißem Wasser bei 55 - 80° C bei einem pH von 2,5 bis 4,5. Bei pH-Werten unterhalb von 3,5 kann ein IEP von 8,5 bis 9,5 erreicht werden, bei pH-Werten oberhalb 3,5 liegt der IEP bei 7 bis 8,5. Auf diese Weise lassen sich verschiedene IEP's

20 von 7 bis 9,5 in direkter Abhängigkeit vom pH-Wert während der Extraktion erzielen.

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

25

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

30

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

Beispiel II:

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

5

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

Nimmt man ein schwach basisches Aufschlußmittel wie Magnesit, erhält man einen IEP von 6 bis 7,5, sofern man bei $1,01 \times 10^5$ Pa arbeitet. IEP's von 5 bis 6 erhält man bei Einsatz einer verdünnten Kalkmilchsuspension und bei Verwendung von
20
0,005 bis 0,1 N Natronlauge können IEP's von 4 bis 5 erzielt werden.

Gelatinesorten mit geringem Racemisierungsgrad und niedrigem Peptidanteil lassen sich bei Druckverhältnissen von $1,01 \times 10^5$ Pa und Verweilzeiten von maximal 10 Min. erreichen.
25

Mittel- bis niedrigmolekulare bis hin zu kaltwasserlöslichen Sorten ergeben sich durch entsprechend längere Verweilzeiten.
30

Beispiel III:

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

5

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

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

Bei Einsatz von Natronlauge läßt sich der Äscherprozeß nochmals verkürzen, wobei bei Konzentrationen von 1 N Natronlauge das Material je nach Zerkleinerungsgrad bereits nach 6 - 12 Stunden aufgeschlossen ist. Die Neutralisation erfolgt mit äquimolaren Mengen Mineralsäure und die Neutralsalze werden durch mehrmaliges Waschen oder durch Entsalzen der in der Extraktion gewonnenen wäßrigen Gelatinelösung entfernt. Bei dieser Verfahrensvariante lassen sich IEP's von 3,5 bis 5 erhalten.

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

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

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

- 5 Übliche pharmazeutische Hilfsstoffe und/oder weitere Makromoleküle können, sofern sie technologisch erforderlich sind, in flüssigem oder getrocknetem Zustand den erfindungsgemäßen Nanosolen zugesetzt werden.
- 10 Zum Beispiel kann ein Zusatz von Polyvinylpyrrolidon im Mengenverhältnis Gelatine zu Polyvinylpyrrolidon im Bereich von 5:1 bis 500:1 geeignet sein.

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

20 Die in den folgenden Beispielen bevorzugten Herstellungsverfahren, Vorgehensweisen und Bezeichnungen beziehen sich wie folgt auf die deutschen Patentanmeldungen "Pharmazeutisch applizierbares Nanosol und Verfahren zu seiner Herstellung"

25 (P 41 40 195.6) bzw. die oben genannten Verfahren und Beispiele:

Nanosol-Herstellung: Verfahren II und III

Gelatineherstellung: Beispiel I bis III

Vortest: siehe folgende Beschreibung:

30 Vortest:

Wie eingangs schon erwähnt und wie aus Fig.1 ersichtlich ist, hängt die absolute, maximal mögliche Nettoladung eines einzelnen Gelatinemoleküls hauptsächlich von der Anzahl der

35 freien COOH- und NH₂-Gruppen und dem pH-Wert der Lösung ab.

Da sich Typ A, B, Kollagenhydrolysate oder Gelatinederivate in der Anzahl freier COOH-Gruppen unterscheiden, ist damit auch ihre maximal mögliche Nettoladung unterschiedlich. Bei Gelatinederivaten kann der Ladungszustand zusätzlich von der
5 Art der Modifizierung abhängen.

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

10

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

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

30

In vielen Fällen wird es ausreichend sein, für diesen Schnelltest zwei handelsübliche Gelatinen Typ A und B mit einem IEP von 9,5 bzw. 3,5 mit Peptidanteilen <30 % und einer Bloomzahl von 200, die weiterhin als Standardgelatinen
35 bezeichnet werden, bei einem pH-Wert von 6 in die Solform zu überführen (5%ige wäßrige Lösung) und den Arzneistoff in

5 einem mit Wasser mischbaren Lösungsmittel, wie z. B. Ethanol, Isopropanol oder Aceton, zu lösen und jeweils mit den Gelatinelösungen homogen zu mischen. Bei gleicher Dosierung des Arzneistoffs wird sich bei der in ihrem Ladungszu-
10 stand nicht geeigneten Gelatine ein kolloidales System entweder nicht ausbilden oder sofort instabil werden bzw. der Arzneistoff ausflocken. Sind die entstehenden Partikel negativ geladen, werden sie eher von Gelatinelösung mit Typ A, der bei einem pH-Wert von 6 positiv geladen ist, stabilisiert als von der Lösung mit Gelatine Typ B; im Gegenteil
15 wird in diesem Fall Typ B entweder kein kolloidales System ausbilden oder das System sofort destabilisieren. Das Ausflocken der Teilchen läßt sich z. B. über eine einfache Trübungs-Messung verfolgen.

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

25 Ausgehend vom Ergebnis des Vorversuchs werden nun durch schrittweise Variation des IEP's durch Verwendung entsprechender Gelatinesorten und des pH-Wertes der Lösung in kleineren Bereichen (z. B. 0,1 pH-Schritte) die optimalen Bedingungen zur Bildung der Nanosole ermittelt. D.h. es muß das Stabilitätsoptimum, das durch den isoionischen Punkt
30 (IIP) gekennzeichnet ist, gefunden werden, um eine ausreichende Stabilität für die genannten pharmazeutischen Anwendungen zu gewährleisten.

35 Es kann durchaus der Fall sein, daß eine im Sinne der Erfindung akzeptable Stabilität der Nanosole bereits in einem engeren pH-Bereich (ca. 0,5 Einheiten) um den isoionischen

Punkt gefunden wird, so daß eine Einstellung dieses Punktes selbst nicht unbedingt notwendig ist. Andererseits können auch mehrere Gelatinen zu den gleichen, stabilen Ergebnissen führen. So kann beispielsweise (Beispiel 5) mit dem oralen Antidiabetikum Glibenclamid bei einem Gelatinetyp B mit einem IEP von 5,5 das Stabilitätsoptimum bei einem pH-Wert von 3,2 liegen, während bei einem Gelatinetyp B mit einem IEP von 3,8 das Stabilitätsoptimum bei einem pH-Wert von 2,2 liegt.

10

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

15

Die Nanosole können beispielsweise sprühgetrocknet werden, wobei ein Zusatz von PVP oder anderer Hilfsstoffe aus technologischer Sicht grundsätzlich möglich ist.

20

Weiterhin können andere synthetische oder natürliche Makromoleküle zugesetzt werden, sofern sie sich nicht störend auf die Resorption auswirken.

25

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

30

von Kollagenhydrolysaten angegeben, sowie der prozentuale Anteil (Häufigkeit) einzelner Molekulargewichtsbereiche.

Tabelle 1

Molekulargewichtsverteilung von verschiedenen bekannten Ge-
 5 latinetyphen bzw. von bekannten Kollagenhydrolysaten

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

25

Man erkennt in den einzelnen Spalten deutlich das Überwiegen
 eines einzelnen Bereiches im Vergleich zu den übrigen
 30 Molekulargewichtsbereichen derselben Gelatine. Dieser Be-
 reich stellt also das Maximum der Molekulargewichtsvertei-
 lung dar (es liegt z.B. bei der in der Abbildung aufgeführ-
 ten Gelatine Typ B bei 95 kD). Der Begriff des "Maximums der
 Molekulargewichtsverteilung" ist jedoch streng zu trennen
 35 von dem Begriff des "durchschnittlichen mittleren Molekular-

gewichts". Dieser Mittelwert liegt bei der erwähnten Gelatine vom Typ B bei 165 kD.

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

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

und

2. dem arzneistoffspezifischen Resorptionsort, wie z.B. Ma-
15 gen oder bestimmte Darmabschnitte.

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

Wegen der verschiedenen Wirkungsmechanismen für das S- und
das R-Enantiomere (S-Flurbiprofen weist in erster Linie an-
25 tirheumatische Wirkung auf, während das enantiomere R-Flur-
biprofen vor allem analgetisch wirkt) können Mischungen aus
S- und R-Enantiomeren mit verschiedenen Anteilen der einzel-
nen Enantiomeren im Einzelfall bevorzugt sein.

30 Folgende Beispiele sollen die vorliegende Erfindung näher
erläutern:

Beispiel 1:

35 **Wirkstoff:** S-Flurbiprofen, enantiomerreine
Wirkstoffsäure

Gelatinetyp: handelsüblich Typ B, 280 Bloom (IEP 4,5)

Nanosol-Herstellung: analog Verfahren II

Gewichtsverhältnis Gelatine/Wirkstoff: 3 :1

5

600 g oben genannter Gelatine werden in 10 l destilliertem Wasser bei 50 °C aufgelöst. 200 g S-Flurbiprofen werden in 350 g Natronlauge (10%ig) gelöst und der Gelatinelösung zugesetzt. Es wird solange weitergerührt bis eine völlig klare Lösung entsteht. Danach wird durch Zugabe von Salzsäure auf pH 3,2 eingestellt, wobei sich das Nanosol bildet.

10

Teilchengrößenmessungen (BI-FOQUELS On-line Particle-Sizer) ergeben zu 80% Teilchengrößen des Nanosols kleiner als 410 nm.

15

Durch anschließende Sprühtrocknung wird das Wasser entzogen. Das getrocknete Nanosol wird auf einer Exzenterpresse zu Retard-Matrixtabletten mit jeweils 200 mg S-Flurbiprofengehalt verpreßt.

20

Der Dissolutionstest (900 ml, pH 6,5, 100 Upm) ergibt eine nahezu lineare Freigabe, bei der 100% innerhalb 8 Stunden freigesetzt werden.

25

Beispiel 2:

Wirkstoff: S-Flurbiprofen, enantiomerreine Wirkstoffsäure

30

Gelatinetyp: Typ B, 330 Bloom (IEP 4,5), Herstellung Beispiel II, vollentsalzt

Nanosol-Herstellung: analog Verfahren III

Gewichtsverhältnis Gelatine/Wirkstoff: 1:1

35

200 g oben genannter Gelatine werden in 4 l destilliertem Wasser bei 60°C gelöst. Mit Salzsäure wird auf einen pH-Wert von 3,2 eingestellt. 200 g S-Flurbiprofen werden in 700 ml Ethanol gelöst. Die alkoholische Lösung wird mit der Gelatinelösung vereinigt, wobei sich das Nanosol bildet.

Das organische Lösungsmittel wird unter Vakuum entfernt und die Lösung wie in Beispiel 1 sprühgetrocknet.

Das getrocknete Nanosol wird granuliert und auf einer Exzenterpresse zu Retard-Matrixtabletten mit jeweils 200 mg S-Flurbiprofengehalt verpreßt.

Beispiel 3:

a) R-Flurbiprofen Akut-Nanosol

Wirkstoff: R-Flurbiprofen, enantiomerreine
Wirkstoffsäure

Gelatinetyp: Typ B (IEP 4,5), kaltwasserlöslich,
Herstellung Beispiel II

Nanosol-Herstellung: analog Verfahren III

Gewichtsverhältnis Gelatine/Wirkstoff: 2:1

Die Mengenverhältnisse und Herstellungsbedingungen sind wie folgt:

Gelatine: 300 g in 3 l destilliertem Wasser von Raumtemperatur gelöst, eingestellt auf pH 3,2.

R-Flurbiprofen: 150 g, gelöst in 500 ml Alkohol.

Nach Entfernung des Alkohols unter Vakuum wird das Nanosol sprühgetrocknet und trocken granuliert.

b) S-Flurbiprofen Retard-Nanosol

Analog Beispiel 2.

5

Aus a) und b) wird eine Akut- und Retardform wie folgt gebildet:

10 Eine Retardtablette aus a) wird zusammen mit jeweils 75 mg des in b) hergestellten Granulats in Hartgelatine kapseln abgefüllt. Die S-Flurbiprofen-Dosis beträgt 200 mg und die R-Flurbiprofen-Initialdosis 25 mg.

Patentansprüche

- 5
1. Retard-Arzneimittel zur Behandlung von schmerzhaften und/oder entzündlichen, sowie fieberhaften Erkrankungen, enthaltend Flurbiprofen neben üblichen pharmazeutischen Trägern und Hilfsstoffen, dadurch gekennzeichnet, daß das Flurbiprofen in Form eines pharmazeutisch applizierbaren Nanosols vorliegt, das als Träger im wesentlichen Gelatine, fraktionierte Gelatine oder ein Gelatinederivat enthält.
 - 10
 - 15 2. Arzneimittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Flurbiprofen als Racemat vorliegt.
 - 20 3. Arzneimittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Flurbiprofen als Pseudoracemat oder als Gemisch aus dem Racemat mit seinen Enantiomeren vorliegt.
 - 25 4. Arzneimittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Flurbiprofen als reines S- oder R-Enantiomer vorliegt.
 - 30 5. Arzneimittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Flurbiprofen als Gemisch unterschiedlicher Anteile an S- und R-Enantiomeren vorliegt.
 - 35 6. Arzneimittel nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß das Flurbiprofen als Pseudoracemat, d.h. in Form einer Mischung der zuvor separierten Enantiomeren vorliegt.

7. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß das Nanosol
- 5 a) eine innere Phase aus dem Flurbiprofen, das eine Teilchengröße von 10 - 800 nm aufweist und eine Oberflächenladung besitzt,
- b) eine äußere Phase aus Gelatine, fraktionierter Gelatine oder einem Gelatinederivat, welche(s) gegenseitig geladen ist, und
- 10 c) einen annähernden oder vollständigen isoionischen Ladungszustand der inneren und äußeren Phase aufweist und
- d) physiologisch resorbierbar ist.
8. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß das Flurbiprofen als feste, resuspendierbare Nanodispersion vorliegt.
9. Arzneimittel nach Anspruch 7 und/oder 8, dadurch gekennzeichnet, daß das Flurbiprofen eine durchschnittliche Teilchengröße unterhalb von 400 nm aufweist.
- 20 10. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 - 9, dadurch gekennzeichnet, daß die Gelatine ein Maximum der Molekulargewichtsverteilung im Bereich von 10^4 bis 10^7 D aufweist.
- 25 11. Arzneimittel nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß die Gelatine ein Maximum der Molekulargewichtsverteilung oberhalb von $9,5 \times 10^4$ D und einen Peptidanteil kleiner als 5 Gewichtsprozent aufweist.
- 30 12. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 - 11, dadurch gekennzeichnet, daß die Gelatine einen prozentualen Gewichtsanteil der Mikrogelfraktion ($> 10^7$ D) größer als 15 % Prozent aufweist.
- 35

13. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 12, gekennzeichnet durch eine äußere Phase des Nanosols, die zusätzlich viskositätserhöhende Stoffe in einem Gewichtsverhältnis von Gelatine zu synthetischem oder natürlichem Polymer wie 10:1 bis 1000:1 enthält.
14. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1-13, dadurch gekennzeichnet, daß die Retardform eine Tablette ist.
15. Arzneimittel nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß die Retardform eine Matrixtablette ist.
16. Arzneimittel zur Behandlung von schmerzhaften und/oder entzündlichen, sowie fieberhaften Erkrankungen, enthaltend Flurbiprofen neben üblichen pharmazeutischen Trägern und Hilfsstoffen, dadurch gekennzeichnet, daß es teilweise als Akutform, teilweise als Retardform mit Flurbiprofen in Form eines pharmazeutisch applizierbaren Nanosols vorliegt.
17. Arzneimittel nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß die Akut- und Retardform in einer Hartgelatinekapselform vorliegen.
18. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1-16, dadurch gekennzeichnet, daß das Flurbiprofen zu mehr als 50% als S- oder R-Flurbiprofen vorliegt.
19. Verwendung eines pharmazeutisch applizierbaren Nanosols von Flurbiprofen zur Herstellung von Arzneimitteln mit analgetischer und/oder antirheumatischer Retardwirkung.
20. Verwendung eines pharmazeutisch applizierbaren Nanosols von Flurbiprofen zur Herstellung von Arzneimitteln mit

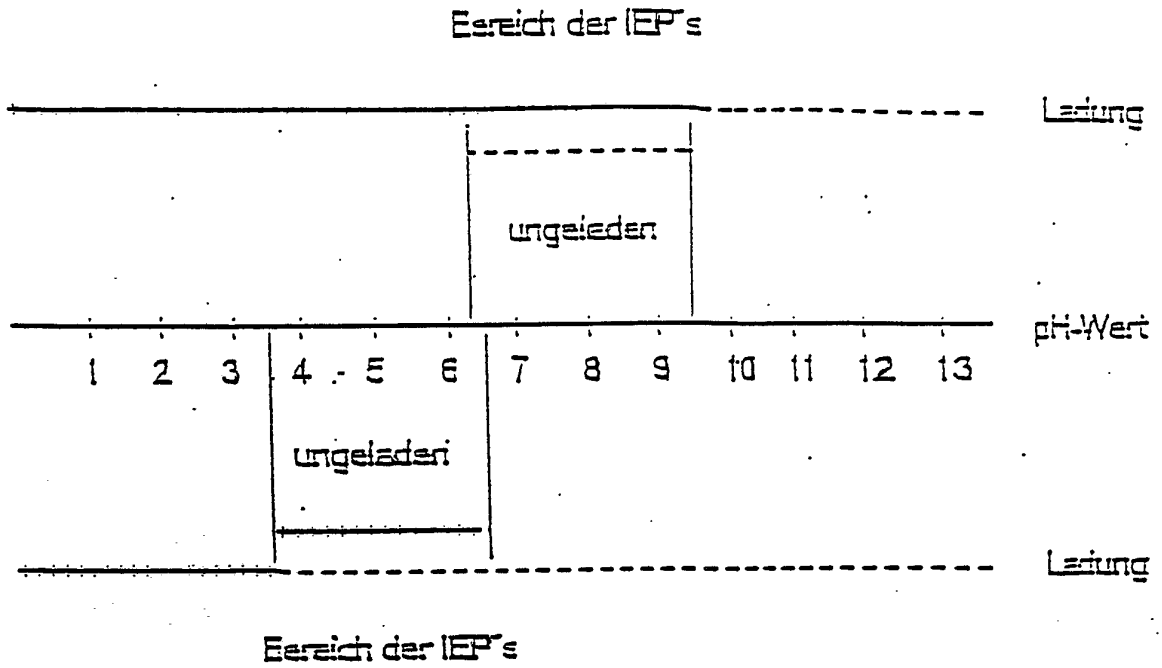
analgetischer und/oder antirheumatischer, sowie antipyretischer Akut- und Retardwirkung.

- 5 21. Verwendung nach Anspruch 19 oder 20, dadurch gekennzeichnet, daß das Flurbiprofen zu mehr als 50 % als S- oder R-Flurbiprofen vorliegt.

1/2

Fig. 1

Gelatintyp A



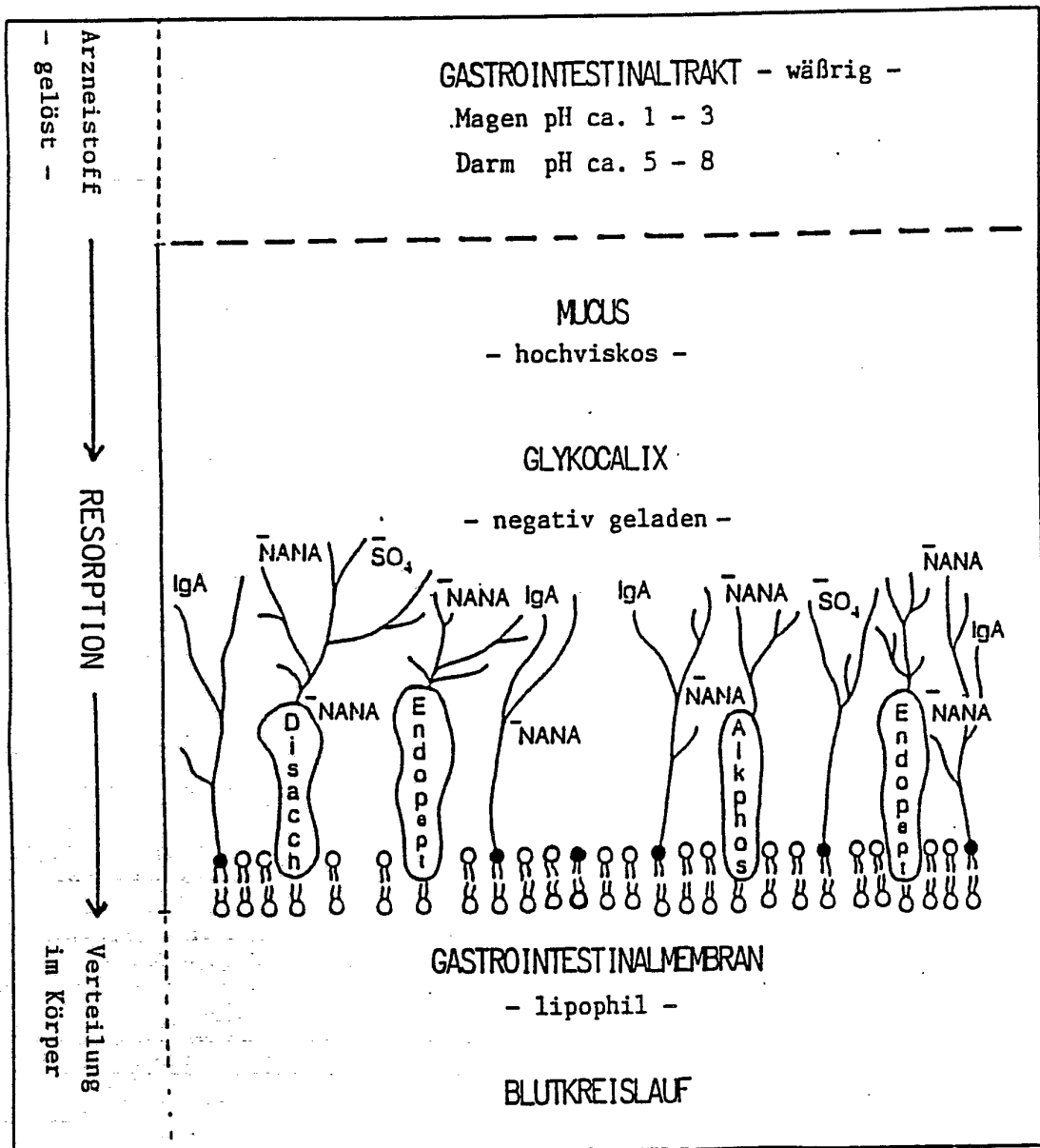
Gelatintyp B

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

IEP = isoelektrischer Punkt

2/2

Fig. 2



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/DE 92/01015

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 Int.Cl.⁵ A61K9/51; A61K9/10; A61K31/19
 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED
 Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 Int.Cl.⁵ A61K

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP,A,0 244 118 (PHARMETRIX CORPORATION) 4 November 1987 see page 17; example 3 see claims 1,6,7	1,2
A	WO,A,9 106 295 (SEPRACOR INC) 16 Mai 1991 see claims	2-6
A	EP,A,0 282 020 (NISSHIN CHEMICALS CO LTD) 14 September 1988 see page 3, line 11 - line 14 see page 3, line 23 - line 37 see page 4 - page 7; examples 1-4 see claims	1
	-/--	

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

- * Special categories of cited documents:
- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 - "E" earlier document but published on or after the international filing date
 - "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 - "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 - "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
 - "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 - "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 - "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 - "&" document member of the same patent family

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

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/DE 92/01015

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP,A,0 275 796 (CNRS) 27 July 1988 cited in the application see page 2, column 2, line 43 - page 3, column 1, line 19 see page 3, column 1, line 58 see page 5; example 5 see claims 1,14,15	1
A	FR,A,2 608 427 (SANDOZ SA) 24 June 1988 see page 17; example 10	1
A	GB,A,1 516 348 (PHARMACEUTICAL SOCIETY OF VICTORIA ET AL.) 5 July 1978 see page 5 - page 6; example 9	1

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

DE 9201015
SA 68086

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

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0244118	04-11-87	US-A- 4780320	25-10-88
		AU-B- 614061	22-08-91
		AU-A- 7211287	05-11-87
		JP-A- 63027422	05-02-88
		US-A- 4919939	24-04-90
-----	-----	-----	-----
WO-A-9106295	16-05-91	AU-A- 6758990	31-05-91
-----	-----	-----	-----
EP-A-0282020	14-09-88	JP-A- 1203335	16-08-89
		JP-A- 63218618	12-09-88
		US-A- 5080907	14-01-92
-----	-----	-----	-----
EP-A-0275796	27-07-88	FR-A- 2608988	01-07-88
		CA-A- 1292168	19-11-91
		DE-A- 3777796	30-04-92
		FR-A- 2634397	26-01-90
		JP-A- 63240936	06-10-88
		US-A- 5133908	28-07-92
		US-A- 5118528	02-06-92
-----	-----	-----	-----
FR-A-2608427	24-06-88	AU-B- 606908	21-02-91
		AU-A- 8282887	23-06-88
		BE-A- 1000848	18-04-89
		CH-A- 679451	28-02-92
		DE-A- 3742473	28-07-88
		GB-A, B 2200048	27-07-88
		JP-A- 63165312	08-07-88
		LU-A- 87079	14-07-88
		NL-A- 8702998	18-07-88
		SE-A- 8705043	20-06-88
		-----	-----
GB-A-1516348	05-07-78	AU-A- 8471475	17-03-77
		US-A- 4107288	15-08-78
-----	-----	-----	-----

I. KLASSIFIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben) ⁶		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
Int.Kl. 5 A61K9/51; A61K9/10; A61K31/19		
II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE		
Recherchierter Mindestprüfstoff ⁷		
Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole	
Int.Kl. 5	A61K	
Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen ⁸		
III. EINSCHLAGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN ⁹		
Art. ⁹	Kennzeichnung der Veröffentlichung ¹¹ , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile ¹²	Betr. Anspruch Nr. ¹³
A	EP,A,0 244 118 (PHARMETRIX CORPORATION) 4. November 1987 siehe Seite 17; Beispiel 3 siehe Ansprüche 1,6,7 ---	1,2
A	WO,A,9 106 295 (SEPRACOR INC) 16. Mai 1991 siehe Ansprüche ---	2-6
A	EP,A,0 282 020 (NISSHIN CHEMICALS CO LTD) 14. September 1988 siehe Seite 3, Zeile 11 - Zeile 14 siehe Seite 3, Zeile 23 - Zeile 37 siehe Seite 4 - Seite 7; Beispiele 1-4 siehe Ansprüche ---	1
	-/--	
<p>⁹ Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen ¹⁰ :</p> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p>		
IV. BESCHEINIGUNG		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absenddatum des internationalen Recherchenberichts	
17. MAERZ 1993	06. 04. 93	
Internationale Recherchenbehörde	Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten	
EUROPAISCHES PATENTAMT	BOULOIS D.	

III. EINSCHLAGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN (Fortsetzung von Blatt 2)		
Art °	Kennzeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP,A,0 275 796 (CNRS) 27. Juli 1988 in der Anmeldung erwähnt siehe Seite 2, Spalte 2, Zeile 43 - Seite 3, Spalte 1, Zeile 19 siehe Seite 3, Spalte 1, Zeile 58 siehe Seite 5; Beispiel 5 siehe Ansprüche 1,14,15 ----	1
A	FR,A,2 608 427 (SANDOZ SA) 24. Juni 1988 siehe Seite 17; Beispiel 10 ----	1
A	GB,A,1 516 348 (PHARMACEUTICAL SOCIETY OF VICTORIA ET AL) 5. Juli 1978 siehe Seite 5 - Seite 6; Beispiel 9 -----	1

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

DE 9201015
SA 68086

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.
Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am
Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

17/03/93

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP-A-0244118	04-11-87	US-A- 4780320	25-10-88
		AU-B- 614061	22-08-91
		AU-A- 7211287	05-11-87
		JP-A- 63027422	05-02-88
		US-A- 4919939	24-04-90
WO-A-9106295	16-05-91	AU-A- 6758990	31-05-91
EP-A-0282020	14-09-88	JP-A- 1203335	16-08-89
		JP-A- 63218618	12-09-88
		US-A- 5080907	14-01-92
EP-A-0275796	27-07-88	FR-A- 2608988	01-07-88
		CA-A- 1292168	19-11-91
		DE-A- 3777796	30-04-92
		FR-A- 2634397	26-01-90
		JP-A- 63240936	06-10-88
		US-A- 5133908	28-07-92
		US-A- 5118528	02-06-92
FR-A-2608427	24-06-88	AU-B- 606908	21-02-91
		AU-A- 8282887	23-06-88
		BE-A- 1000848	18-04-89
		CH-A- 679451	28-02-92
		DE-A- 3742473	28-07-88
		GB-A, B 2200048	27-07-88
		JP-A- 63165312	08-07-88
		LU-A- 87079	14-07-88
		NL-A- 8702998	18-07-88
		SE-A- 8705043	20-06-88
		GB-A-1516348	05-07-78
US-A- 4107288	15-08-78		

EPO FORM P0473