



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 699 31 617 T2 2007.05.24**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 067 908 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **699 31 617.0**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US99/07162**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **99 915 190.5**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 1999/049848**

(86) PCT-Anmeldetag: **30.03.1999**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **07.10.1999**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **17.01.2001**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **31.05.2006**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **24.05.2007**

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: **A61K 9/107 (2006.01)**

**A61K 31/335 (2006.01)**

**A61K 47/26 (2006.01)**

**A61K 47/44 (2006.01)**

**A61P 35/00 (2006.01)**

(30) Unionspriorität:

**80272 P 01.04.1998 US**

**80273 P 01.04.1998 US**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(73) Patentinhaber:

**Jagotec AG, Muttenz, CH**

(72) Erfinder:

**PARIKH, Indu, Verdun, Quebec H3E 1L1I1, CA;  
MOUSSA, Iskandar, Beirut, LB; CARRIER, Alain,  
St-Hubert, Quebec J3Z 1G9, CA**

(74) Vertreter:

**König . Szynga . von Renesse, 81479 München**

(54) Bezeichnung: **TAXAN-MIKROEMULSIONEN**

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

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

**Beschreibung**

**[0001]** Die vorliegende Erfindung bezieht sich allgemein auf Krebsbehandlungen, genauer ist sie auf neue pharmazeutische Verbindungen von wasserlöslichen Taxanarzneimitteln gegen Krebs, die Paclitaxel und Docetaxel enthalten.

**HINTERGRUND UND ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG**

**[0002]** Paclitaxel ist ein Taxan und ein Mitglied der Terpenoid-Familie von Verbindungen, die in sehr kleinen Mengen in *Taxus brevifolia*-Spezies, wie der Pazifischen Eibe, vorkommen. Diese Verbindungen, die als Gruppe als Taxoide, Taxine oder Taxane bekannt sind, haben starke gegen Krebs gerichtete Eigenschaften bei, unter anderem, Eierstockkrebs, Lymphknotenkrebs und Brustkrebs. Wegen seiner geringen Löslichkeit in Wasser wird die gegenwärtige, im Handel erhältliche Formulierung von Paclitaxel durch Auflösen von 6 mg des Arzneimittels in einem Milliliter einer Mischung von polyoxyethyliertem Rizinusöl (Cremophor<sup>®</sup>(EL) und dehydratisiertem Alkohol hergestellt. Die im Handel erhältliche Formulierung von Paclitaxel ist nur für intravenöse Verabreichung. Es gibt keine im Handel erhältliche Zusammensetzung von Paclitaxel, die oral verabreicht werden kann. Die injizierbare Formulierung ist physikalisch instabil, besonders bei Behandlungen, die eine lange Infusionszeit erfordern. Das Infusat kann sowohl bis zu 10% Alkohol als auch Cremophor<sup>®</sup>EL enthalten. Die physikalische Stabilität der Paclitaxel-Formulierung kann durch Erhöhen der Cremophor<sup>®</sup>EL-Mengen in der Formulierung gesteigert werden, aber es kann auch zu vermehrtem Auftreten gegenteiliger Reaktionen führen. Ein anderes Verfahren ist, wie in US-Patentschrift 5,681,846 beschrieben, die Arzneimittel- und Cremophor<sup>®</sup>-Konzentration zu senken und den Alkoholgehalt in der Formulierung zu erhöhen.

**[0003]** Eine unerwünschte Auswirkung von Cremophor<sup>®</sup>EL in Paclitaxel- und anderen Arzneimittelformulierungen ist das Hervorrufen einer möglichen anaphylktoiden Reaktion mit damit verbundener Dyspriea, Hypertonie, Angioödem und Urticaria. Cremophor<sup>®</sup>EL ist auch dafür bekannt, Weichmacher wie Diethylhexyl-Phthalat aus den Polymeren, die allgemein für intravenöse Infusionsschläuche und Infusionsbeutel verwendet werden, zu extrahieren. Diese Weichmacher sind dafür bekannt, toxische Reaktionen, wie das Atemnotsyndrom von Erwachsenen (ARDS), bei Patienten, die hohen Dosen ausgesetzt wurden, zu fördern.

**[0004]** Verschiedene andere Verfahren wurden angewendet, um die Wasserlöslichkeit von Paclitaxel und anderen gegen Krebs gerichteten Arzneimitteln zu erhöhen, zum Beispiel durch Verbinden des nicht wasserlöslichen Anteils des Arzneimittels mit was-

serlöslichen Polymeren, wie es in den US-Patentschriften 5,437,055, WO 97/10849 und WO 97/33552 gelehrt wird. Während WO 94/12031 lehrt, dass eine Zusammensetzung aus Paclitaxel mit Cremophor<sup>®</sup>EL, reinem Alkohol und Zitronensäure die Stabilität erhöht, wird jedoch nicht erwähnt, ob die vorgeschlagene Zusammensetzung die Löslichkeit von Paclitaxel erhöht. Andere haben Liposom-Zubereitungen als Mittel verwendet, um Cremophor<sup>®</sup>EL auszuschalten und begleitende Toxizität zu reduzieren, wie von Sharma et al (Pharm. Res. 11:889-896, 1994) beschrieben. Eine Öl-in-Wasser-Emulsion (US-Patentschrift 5,616,330) ist ein weiterer Ansatz, um eine Cremophor<sup>®</sup>-freie Paclitaxel-Formulierung herzustellen. Die letzten beiden Formulierungsansätze zeigen Einschränkungen hinsichtlich des niedrigen Grades an Arzneimittelgehalt. Noch ein anderer Ansatz verwendet Cyclodextrine, um eine wasserlösliche Formulierung von Paclitaxel, wie in WO 94/26728 beschrieben, zu erzeugen.

**[0005]** Die vorliegende Erfindung beruht auf einem hohen Bedarf an einer sichereren und stabilen injizierbaren und oral verabreichbaren Formulierung von Taxanen, wie Paclitaxel und Docetaxel.

**[0006]** Die US-Patentschrift 5,407,683 offenbart eine Zusammensetzung, die Paclitaxel in Squalen als Lösung bei Fehlen einer oberflächenaktiven Substanz enthält und dann Erzeugen eines selbstemulgierenden Glases durch das Zugeben einer wässrigen Saccharoselösung, gefolgt von Verdampfen von Wasser. Das erhaltene Glas bildet bei Mischung mit Wasser eine Emulsion mit einer Partikelgröße in einem Bereich von 2 bis 10 µm. Das Herstellen eines solchen Glases erfordert die Verwendung unerwünschter organischer Lösungsmittel, die vor der medizinischen Anwendung vollständig entfernt werden müssen.

**[0007]** Quay et al beschreiben ein herkömmliches Öl-in-Wasser-Emulsionssystem (WO 98/30205), das aus Vitamin E als Trägeröl besteht, in dem ein Arzneimittel zusammen mit Polyethylenglycol und verwandten oberflächenaktiven Substanzen aufgelöst werden kann. Herkömmliche Emulsionen haben begrenzte Lagerbeständigkeit und es ist oft schwer, zum Schluss Hitzesterilisation oder auch Filtersterilisation durchzuführen. Die Partikelgröße von herkömmlichen Emulsionen ist gewöhnlich weit größer als von Mikroemulsionen.

**[0008]** Mikroemulsionen sind thermodynamisch stabil und optisch transparent oder undurchsichtig, was von der Partikelgröße der Emulsion abhängt. Mikroemulsionen haben eine mittlere Tröpfchengröße von weniger als 200 nm, im Allgemeinen zwischen 20-100 nm. Im Gegensatz zu herkömmlichen Emulsionen werden Mikroemulsionen bei Vorhandensein einer wässrigen Phase durch Selbstemulgieren ohne

Energiezufuhr gebildet. Beim Fehlen von Wasser liegt dieses selbstemulgierende System als eine transparent aussehende Mischung von Öl und oberflächenaktiven Substanzen vor, in denen ein lipophiles Arzneimittel aufgelöst ist.

**[0009]** Wheeler et al beschreiben eine Emulsionszubereitung (US-Patenschrift 5,478,860), die eine Mischung von Paclitaxel, einem Öl und einem polyethylenglycol-vernetzten Lipid enthält, die von einer monomolekularen Schicht eines polaren Lipids, wie Phosphatidylglycerol oder Phosphatidylethanolamin überzogen ist. Diese Mischung ergibt nach Homogenisieren bei Vorhandensein einer wässrigen Phase bei geeignetem Druck eine Emulsion mit einer Partikelgröße im Bereich von 100 nm. Es ist nicht bekannt, ob das die mittlere oder Mindestpartikelgröße ist und ob sie nach Anzahl oder Volumen gewichtet ist. Das Erfordernis, unerwünschte organische Lösungsmittel für das ursprüngliche Auflösen von Bestandteile zu verwenden, ist nicht ratsam, selbst wenn das organische Lösungsmittel vor dem Anwenden entfernt wird. Zusätzlich zu einem aufwändigen Verdampfungsschritt erfordert das Verfahren Energiezufuhr durch Einbeziehen von Hochdruckhomogenisieren zu dem Gesamtaufwand. Da das Präkonzentrat einer echten Mikroemulsion gewöhnlich nicht wässrig ist, kann es eine höhere Lagerbeständigkeit bereitstellen als eine normale Emulsion, die sich in wässriger Lösung befindet.

**[0010]** Lacy et al offenbaren ein Kapselverabreichungssystem (Us-Patenschrift 5,645,856) zur oralen Verabreichung von hydrophoben Arzneimitteln, die ein verdauliches Öl und ein Kombination von oberflächenaktiven Substanzen enthalten. Die Auswahl oberflächenaktiver Substanz wird so durchgeführt, dass sie die in vivo Lipolyse des Öls hemmt.

**[0011]** Eugster offenbart ein Ultra-Mikroemulsionssystem (Schweizer Patentschrift CH 688 504 A5) für Paclitaxel und seine Analoga, das aus einem Öl und einer oder mehreren oberflächenaktiven Substanzen zusammengesetzt ist, die eine Formulierung des Arzneimittels mit einer mittleren Partikelgröße von 2,2–3 nm bereitstellt, die somit eher einer Lösung als einer Emulsion ähnlich ist. Es ist nicht bekannt, ob diese Formulierung für orale, Injektions- oder Oberflächenanwendung nutzbar ist.

**[0012]** Es gab Versuche, die orale Wirksamkeit von Taxanen durch Co-Verabreichung von Taxanen mit einem anderen Arzneimittel, wie Cinchonin (WO 97/27855) oder Cyclosporin, Ketoconazol usw. (WO 97/15269), zu verstärken. In ähnlicher Weise beschreibt WO 97/48689 die Anwendung verschiedener carbocyclischer Verbindungen in Kombination mit gegen Krebs gerichteten Arzneimitteln, um die biologische Wirksamkeit des Arzneimittels zu verstärken. Alle drei dieser Herangehensweisen haben den

Nachteil der Kombinationstherapie von Arzneimitteln, wobei ein zweites Arzneimittel mit deutlich abweichender pharmakologischer Wirksamkeit verabreicht wird. In der Praxis ist so ein Ansatz der Arzneimittelkombination der letzte Ausweg, der von denen, die sich mit dem Arzneimittelentwicklungsprozess auskennen, genutzt wird, auf Grund eines drastischen Anstiegs der vorklinischen und klinischen Durchführungsbedingungen für die Genehmigung, was zu steigendem Kosten- und Zeitaufwand für den Vertrieb führt.

#### ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

**[0013]** In Übereinstimmung mit der vorliegenden Erfindung wurde jetzt überraschend herausgefunden, dass besonders stabile Verbindungen gegen Krebs gerichteter Arzneimittel, insbesondere Taxane, die in einem wässrigen Medium, das eine durchschnittliche Partikelgröße in einem Bereich von etwa 10 nm bis etwa 10 Mikron ergibt, selbst emulgieren, und die verbesserte Bioverfügbarkeitseigenschaften aufweisen, erhältlich sind. Es sind auch selbstemulgierende Präkonzentrate beschrieben, die ohne Zufuhr hoher Energie (d.h. andere als Mischungsenergie zur Bewirkung der Dispersion) dispergieren, um Tröpfchen mit einer Durchschnittsgröße von bis zu etwa 10 Mikron zu bilden.

**[0014]** Dementsprechend stellt diese Erfindung ein lagerungsstabiles, selbstemulgierendes Präkonzentrat eines Taxans in einer Mikroemulsion bereit, das zusammengesetzt ist aus:

- (i) 10 bis 80 Gew/Gew % von zumindest einer hydrophoben Komponente ausgewählt aus Triglycerid, Diglycerid, Monoglycerid, freier Fettsäure, Fettsäureester, Fischöl, Pflanzenöl und Mischungen davon;
- (ii) 20 bis 80 Gew/Gew % einer Phase einer oberflächenaktiven Substanz, welche zumindest eine nichtionische oberflächenaktive Substanz aufweist;
- (iii) 0 bis 35 Gew/Gew % Diethylenglykolmonoethyl ether; und
- (iv) 0 bis 40 Gew/Gew % von zumindest einer hydrophilen Komponente ausgewählt aus einem Hydroxyalkan, Dihydroxyalkan, einem Polyethylglycol mit einer durchschnittlichen relativen Molekülmasse von weniger als oder gleich 1000 und Mischungen davon; wobei das Präkonzentrat bei Mischung mit einem wässrigen Medium eine durchschnittliche Partikelgröße von weniger als oder gleich 10 µm ergibt. Bevorzugte Ausführungsformen der Erfindung sind wie in den beigefügten Ansprüchen definiert.

**[0015]** Es wird ebenso ein wässriges Taxan bereitgestellt, das eine durchschnittliche Partikelgröße von weniger als oder gleich 10 µm aufweist, welches ein lagerungsstabiles, selbstemulgierendes Präkonzentrat

rat eines Taxans in einer Mikroemulsion verdünnt in einem wässrigen Medium aufweist, wobei das Präkonzentrat umfasst:

- (a) 10 bis 80 Gew/Gew % von zumindest einer hydrophoben Komponente ausgewählt aus Triglycerid, Diglycerid, Monoglycerid, freier Fettsäure, Fettsäureester, Fischöl, Pflanzenöl und Mischungen davon;
- (b) 20 bis 80 Gew/Gew % einer Phase einer oberflächenaktiven Substanz, welche zumindest eine nichtionische oberflächenaktive Substanz aufweist;
- (c) 0 bis 35 Gew/Gew % Diethylenglykolmonoethyl ether; und
- (d) 0 bis 40 Gew/Gew % von zumindest einer hydrophilen Komponente ausgewählt aus einem Hydroxyalkan, Dihydroxyalkan, einem Polyethylglycol mit einer durchschnittlichen relativen Molekülmasse von weniger als oder gleich 1000 und Mischungen davon; wobei das Präkonzentrat bei Mischung mit einem wässrigen Medium eine durchschnittliche Partikelgröße von weniger als oder gleich 10 µm ergibt.

**[0016]** Beispiele oberflächenaktiver Substanzen sind:

1. Polyoxyethylen-Sorbitanfettsäureester; z.B. Mono- und Trilauryl-, Palmityl-, Stearyl- und Oleyl ester; z.B. Produkte des Typs, der als Polysorbate bekannt und im Handel unter dem Markennamen „Tween“ erhältlich ist.
2. Polyoxyethylen-Fettsäureester, z.B. Polyoxyethylen-Stearinsäureester des Typs, der unter dem Markennamen Myrj bekannt und im Handel erhältlich ist.
3. Polyoxyethylen-Rizinusölderivate, z.B. Produkte die als Cremophore<sup>®</sup> bekannt und im Handel erhältlich sind. Besonders geeignet sind Polyoxyethyl-35-Rizinusöl (Cremophor<sup>®</sup> EL) und Polyoxyethyl-40-Rizinusöl (Cremophor<sup>®</sup> RH40).
4. α-Tocopherol, α-Tocopheryl-Polyethylen-Glykolsuccinat (Vitamin E TPGS), α-Tocopherolpalmitat und α-Tocopherolacetat.
5. PEG-Glycerylfettsäureester, wie PEG-8-Glycerylcaprylat/-Kaprinat (im Handel als Labrasol bekannt), PEG-84-Glycerylcaprylat/-Kaprinat (Labrafac Hydro WL 1219), PEG-32-Glyceryllaurat (Gelucire 44/14), PEG-6-Glycerylmonooleat (Labrafil M 1944 CS), PEG-6-Glyceryllineolat (Labrafil M 2125 CS).
6. Propylen-Glycol-Mono- und Difettsäureester, wie AS-Propylen-Glycollaurat, Propylen-Glycolcaprylat/-Kaprinat; ebenso Diethylenglykolmonomethylether (DGME), im Handel als Transcutol (Gattefosse, Westwood, NJ) bekannt.
7. Sorbitanfettsäureester, wie von dem Typ, der unter dem Namen Span (z.B. Span 20) bekannt und im Handel erhältlich ist.
8. Polyoxyethylen-Polyoxypropylen-Copolymere, z.B. Produkte des Typs, der als Pluronic oder

Poloxamer bekannt und im Handel erhältlich ist.

9. Glyceroltriacetat.

10. Monoglyceride und Acetylmonoglyceride, z.B. Glycerolmonodicocoat (Imwitor 928), Glycerolmonocaprylat (Imwitor 308) und mono- und diacetylierte Monoglyceride.

**[0017]** Geeignete oberflächenaktive Substanzen sind nicht auf die oben genannten beschränkt, können aber jede Verbindung oder Verbindungen beinhalten, die die galenischen Eigenschaft des Präkonzentrats verstärken würden.

**[0018]** Zusammensetzungen in Übereinstimmung mit der vorliegenden Erfindung können andere Bestandteile zusätzlich zu dem Arzneimittel, eine oder mehrere hydrophobe Komponenten, eine oder mehrere hydrophile Komponenten, eine oder mehrere oberflächenaktive Substanzen, Inhibitoren von Zytocrom-P450-Enzymen oder Inhibitoren des p-Glycoprotein-Transportsystems, wie Grapefruitextrakt oder vereinzelte Verbindungen davon, beinhalten. Die Zusammensetzung kann zusätzlich zu dem Vorangegangenen eine oder mehrere Bestandteile, Zusatzstoffe oder Verdünnungsmittel, wie pharmazeutisch akzeptable polymere oder anorganische Materialien, Antioxidationsmittel, Konservierungsmittel, Aroma- oder Süßstoffe und so weiter, beinhalten.

**[0019]** Zusammensetzungen gemäß der vorliegenden Erfindung können Flüssigkeiten oder Feststoffe bei Umgebungstemperatur sein. Sie können in weiche oder harte Gelatine kapseln in der Form von flüssiger Zusammensetzung, geschmolzener Zusammensetzung, oder Körnchen oder Pulver (wenn die Zusammensetzung bei Umgebungstemperatur fest ist und vor dem Abfüllen gekühlt und verarbeitet wurde) gefüllt werden. Bei Kapseln oder Tabletten kann auch Beschichten angewendet werden. Das Präkonzentrat kann auch mit Wasser verdünnt werden, um stabile Emulsionen zu ergeben, die als trinkbare Formulierungen angewendet werden oder verpackt sind, wie für Injektionen, nach geeigneter Verdünnung mit zum Beispiel einem wässrigen Medium.

#### AUSFÜHRLICHE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

**[0020]** Ein selbstemulgierendes Präkonzentrat der vorliegenden Erfindung, das ein wie hierin definiertes Taxan enthält, muss eine hydrophobe Komponente, eine oberflächenaktive Substanz und eine hydrophile Komponente enthalten. Die oberflächenaktive Substanz und die hydrophile Komponente werden für die Zusammensetzung benötigt, um in einem wässrigen Medium ein selbstemulgierendes System zu bilden, das eine durchschnittliche Partikelgröße zwischen etwa 10 nm und etwa 10 Mikron aufweist. Sie können auch dabei helfen, die Löslichkeit und Stabilität des gegen Krebs gerichteten Arzneimittels in der Formu-

lierung zu verstärken. Die hydrophobe Komponente wird benötigt, weil, wenn sie nicht in geeigneten Mengen in die Formulierung eingebracht wird, ein Ausfällen des Arzneimittels bei Mischung der Zusammensetzung mit einem wässrigen Medium bzw. bei der Lagerung beobachtet wird. Ähnliche Beobachtungen können bei der hydrophilen Komponente und der oberflächenaktiven Substanz gemacht werden.

**[0021]** Auf der Grundlage des oben Beschriebenen sind geeignete Zusammensetzungen oder Mischungen einer hydrophoben Komponente, einer oberflächenaktiven Substanz und einer hydrophilen Komponente mit dem in Wasser nicht löslichen Arzneimittel Taxan notwendig, um ein stabiles Mikroemulsionspräkonzentrat zu erhalten, das bei Mischung mit einem wässrigen Medium eine stabile Dispersion mit einer durchschnittlichen Partikelgröße zwischen etwa 10 nm und etwa 10 Mikron ergeben würde.

**[0022]** Als hydrophobe Komponenten werden Triglyceride, Diglyceride, Monoglyceride, freie Fettsäuren und Fettsäureester oder Derivate davon, einzeln oder in Kombination, bevorzugt. Beispiele hydrophober Komponenten beinhalten Propylen-Glycoldicaprylat/-Kaprinat, Capryl-/Capraltriglyceride, Capryl-/Capral-/Linoltriglycerid, z.B. synthetische, mittelkettige Triglyceride, die C8-12-Fettsäureketten aufweisen, oder andere derivatisierte (synthetische) Triglyceride von dem Typ, der als Miglyol 810, 812, 818, 829 und 840 bekannt und im Handel erhältlich ist, Linolsäure, Linolsäure-Ethylester, Fischöle als freie Fettsäuren, ihre Veresterungs- und Umesterungsprodukte, z.B. von dem Typ, der als EPAX 6000 FA, EPAX 4510 TG bekannt und im Handel erhältlich ist, einzeln oder in Kombination. Zusätzliche Beispiele beinhalten Pflanzenöle und C12-18-Fettsäuremono-, -di- und -triglyceride, die durch Beimischung oder als Umesterungsprodukte von Pflanzenölen (wie Sojabohnenöl, Mandelöl, Sonnenblumenöl, Olivenöl oder Maiskeimöl) mit Glycerol hergestellt werden.

**[0023]** Als hydrophile Komponenten werden 1,2-Propylen-Glycol, Ethanol und Polyethylen-Glycol, die eine durchschnittliche Molekülmasse von weniger als oder gleich 1000 aufweisen, einzeln oder in Kombination, bevorzugt. Als hydrophile Komponenten werden 1,2-Propylen-Glycol und Ethanol, einzeln oder in Kombination, mehr bevorzugt. Als hydrophile Komponenten wird eine Kombination oder Mischung von 1,2-Propylen-Glycol und Ethanol besonders bevorzugt.

**[0024]** Das relative Verhältnis des Arzneimittels und der anderen Bestandteile in der Zusammensetzung der aktuellen Erfindung variiert in Abhängigkeit davon, ob es als selbstemulgierendes Präkonzentrat oder nach Verdünnen mit Wasser bereitgestellt wird, u. zw. in Abhängigkeit von bestimmten Bestandteilen

und den gewünschten physikalischen Eigenschaften der Formulierung. Konzentrationsgrenzwerte in dem selbstemulgierenden Präkonzentrat sind wie folgt:

1. Ölphase: von 10 bis 80 Gew/Gew % des Präkonzentrats. Die Ölphase kann aus Triglyceriden, Diglyceriden, Monoglyceriden, freien Fettsäuren, Propylen-Glycol-Mono- oder -diestern und freien Fettsäuren, Estern oder Derivaten davon, einzeln oder in Kombination, bestehen.
2. Kumulative Mengen von oberflächenaktiven Substanzen: von 20 bis 80 Gew/w % des Präkonzentrats.
3. Kumulative Mengen von hydrophilen Komponenten, wie 1,2-Propylen-Glykol, und/oder Ethanol und/oder ein Polyethylen-Glycol, die eine durchschnittliche Molekülmasse von weniger als oder gleich 1000 aufweisen: von 0 bis 40 Gew/Gew % des Präkonzentrats. Die Gesamtmenge der aller Bestandteile ergibt 100%.

**[0025]** Es versteht sich, dass die Anwendung der Erklärungen der vorliegenden Erfindung, zu den beschriebenen Bedingungen, Fachleuten für das Herstellen solcher Formulierungen klar ist.

**[0026]** Bei den folgenden Beispielen wurden die Bestandteile in den unten beschriebenen Mengen in geeignete Behälter eingewogen. Bei allen unten beschriebenen Beispielen wurde bei geeignetem Mischen und Erhitzen eine klare Flüssigkeit erhalten.

## BEISPIELE

**[0027]** Die Formulierungen, die in den folgenden Beispielen dargestellt werden, wurden durch Mischen der Ölkomponenten mit den oberflächenaktiven Substanzen und Co-Substanzen, gefolgt von dem Zugeben von Arzneipulver, wie angegeben, hergestellt. Die Zusammensetzung kann bei Raumtemperatur hergestellt oder auf 40–50°C erhitzt werden, um den Solubilisierungsprozess zu beschleunigen. Verschiedene Mischtechniken können verwendet werden, angefangen von mechanischem Rühren und Schütteln bis hin zum Beschallen. Alle unten gezeigten Zusammensetzungen ergeben flüssige oder halb feste Präkonzentrate bei Zimmertemperatur.

**[0028]** Ein Experiment zum Testen der Effektivität des Bildens von Mikroemulsionen aus den Präkonzentraten wurde durch Verdünnen des Präkonzentrats um das 20-50-fache mit Wasser oder simulierter Magenflüssigkeit durch vorsichtiges Mischen oder Schütteln durchgeführt. Die Temperatur des wässrigen Mediums variierte zwischen 20 und 37°C. Dann wurde eine Analyse der Partikelgröße unter Verwendung eines Partikelgrößenmessers, Nicomp 370, auf der Basis von Photonkorrelationsspektroskopie durchgeführt. Bei den folgenden Beispielen vorgelegte Daten entsprechen volumengewichteter Partikelgröße.

## BEISPIEL 1

Bestandteile	Menge (g)
Miglyol 840	1,971
Cremophor® RH40	2,190
Imwitor 308	0,767
Labrasol	0,548
Paclitaxel	0,175
Gesamtmenge	5,651
Mittlere Partikelgröße:	31 nm

## BEISPIEL 2

Bestandteile	Menge (g)
Miglyol 840	4,820
Cremophor® RH40	4,990
Imwitor 308	1,750
Labrasol	1,250
Paclitaxel	0,489
Transcutol	2,000
Gesamtmenge	15,299
Mittlere Partikelgröße:	13 nm

## BEISPIEL 3

Bestandteile	Menge (g)
Miglyol 840	1,396
Cremophor® RH40	1,551
Imwitor 308	0,543
Labrasol	0,388
Paclitaxel	0,122
Grapefruitextrakt	0,400
Gesamtmenge	4,400
Mittlere Partikelgröße:	30 nm

## BEISPIEL 4

Bestandteile	Menge (g)
Miglyol 840	1,560
Cremophor® RH40	1,610
Imwitor 308	0,565
Labrasol	0,405
Paclitaxel	0,285
Ethanol	0,575
Gesamtmenge	5,000
Mittlere Partikelgröße:	14 nm

## BEISPIEL 5

Bestandteile	Menge (g)
Miglyol 840	1,435
Tween 80	2,150
Lipoid E80	0,705
Sojabohnenöl	0,178
Linolsäure	0,174
Ethanol	0,305
Paclitaxel	0,068
Gesamtmenge	5,000
Mittlere Partikelgröße:	102 nm

## BEISPIEL 6

**[0029]** Biologische Wirksamkeit von Paclitaxel-Mikroemulsionspräkonzentrat wurde unter Verwendung der in Beispiel 1 beschriebenen Formulierung beurteilt. Paclitaxel wurde 8 Rüden mit ungefähr 10 kg Körpergewicht in Dosen von 2,5 mg/kg oder 5 mg/kg verabreicht. Die Formulierung wurde am Morgen nach Fasten über Nacht in der Form einer Kapsel, gefolgt von Wasser, verabreicht. Zwei Stunden nach der Verabreichung wurde freier Zugang zu Nahrung und Wasser gewährt. Es wurden Blutproben zu verschiedenen Zeitpunkten (vor Verabreichung, nach 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12 und 24 h) entnommen und mit EDTA stabilisiert, in Vacutainer gegeben und bei 2–8°C gelagert. Die Blutproben wurden unter Anwendung eines Flüssigkeit-Flüssigkeit-Verfahrens extrahiert und mit der HPLC/UV-Methode untersucht. Berechnungen der biologischen Wirksamkeit wurde durch Vergleichen der pharmakokinetischen (PK) Profile, die für oral verabreichtes Paclitaxel-Mikroemulsionspräkonzentrat mit einer intravenösen, im Handel erhältlichen Formulierung erhalten wurden, vorgenommen. Werte der biologischen Wirksamkeit im Bereich von 25% bis 60% wurden erhalten. [Fig. 1](#) entspricht einem typischen pharmakokinetischen Profil, das für Paclitaxel-Präkonzentrat erhalten wurde.

## Patentansprüche

1. Lagerungsstabiles, selbstemulgierendes Präkonzentrat eines Taxans in einer Mikroemulsion, bestehend aus:

- (i) 10 bis 80 Gew./Gew.-% von zumindest einer hydrophoben Komponente ausgewählt aus Triglycerid, Diglycerid, Monoglycerid, freier Fettsäure, Fettsäureester, Fischöl, Pflanzenöl oder Mischungen davon;
- (ii) 20 bis 80 Gew.-Gew. % einer Phase einer oberflächenaktiven Substanz, welche zumindest eine nichtionische oberflächenaktive Substanz aufweist;
- (iii) 0 bis 35 Gew.-/Gew. % Diethylenglycolmonoether; und
- (iv) 0 bis 40 Gew.-/Gew.-% von zumindest einer hydrophilen Komponente ausgewählt aus einem Hydroxyalkan, Dihydroxyalkan, einem Polyethylenglycol mit einem durchschnittlichen relativen Molekulargewicht von weniger als oder gleich 1000 und Mischungen davon, wobei das Präkonzentrat bei Mischung mit einem wässrigen Medium eine durchschnittliche Partikelgröße von weniger als oder gleich 10 µm ergibt.

2. Präkonzentrat nach Anspruch 1, wobei die oberflächenaktive Substanz eine oder mehrere nichtionische oberflächenaktive Substanzen umfasst.

3. Präkonzentrat nach Anspruch 1, welches ferner einen Inhibitor des P-Glycoprotein-Transportsystems oder einen Inhibitor von P450-Enzymen bein-

hältet.

4. Präkonzentrat nach Anspruch 3, wobei der Inhibitor ein Grapefruitextrakt oder eine Komponente davon ist.

5. Präkonzentrat nach Anspruch 1 oder 4, wobei das Trägersystem zwischen 15 und 75 Gew./Gew.-% einer hydrophoben Komponente aufweist.

6. Präkonzentrat nach Anspruch 1 oder 5, wobei das Trägersystem weniger als oder gleich 30 Gew./Gew.-% einer hydrophilen Komponente aufweist.

7. Präkonzentrat nach Anspruch 1 oder 6, wobei die hydrophile Komponente ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus 1,2-Propylenglycol, Ethanol, einem Polyethylenglycol und Mischungen davon.

8. Präkonzentrat nach Anspruch 1 oder 7, wobei die hydrophile Komponente eine Mischung aus 1,2-Propylenglycol und Ethanol aufweist.

9. Präkonzentrat nach Anspruch 1, wobei die hydrophobe Komponente ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Triglycerid, Diglycerid, Monoglycerid, freier Fettsäure, Fettsäureester und Mischungen davon.

10. Präkonzentrat nach Anspruch 1, wobei die hydrophile Komponente ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus einem Fettsäureester eines Hydroxyalkans, einem Fettsäureester eines Dihydroxyalkans, einem Fettsäure-Mono-, -Di- oder -Triglycerid oder einem Umesterungsprodukt eines Pflanzenöls mit einem Glycerol und Mischungen davon.

11. Präkonzentrat nach Anspruch 1, wobei das wässrige Medium Wasser oder simulierte Magenflüssigkeit ist.

12. Oral verabreichbare pharmazeutische Zusammensetzung, welche das Präkonzentrat nach Anspruch 1, in einem pharmazeutisch annehmbaren Verdünnungsmittel aufweist.

13. Parenteral injizierbare pharmazeutische Zusammensetzung, welche das Präkonzentrat nach Anspruch 1, in einem pharmazeutisch annehmbaren Verdünnungsmittel aufweist.

14. Präkonzentrat nach Anspruch 1 für die orale oder parenterale Verabreichung.

15. Präkonzentrat nach Anspruch 1 für die Verbesserung der oralen Bioverfügbarkeit eines Taxans.

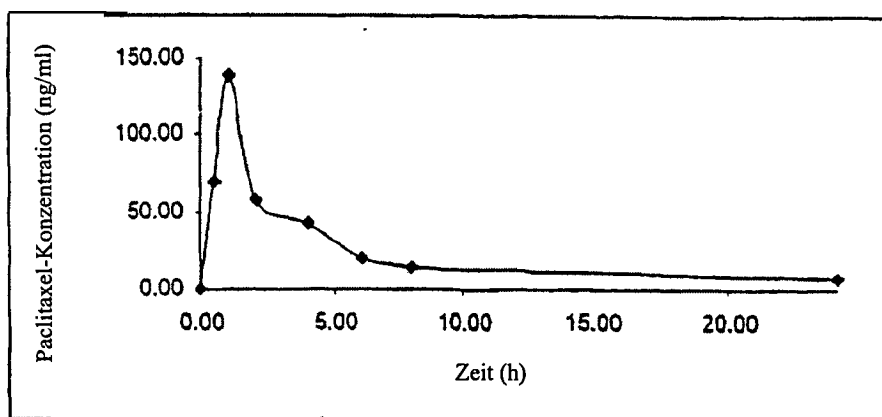
16. Wässriges Taxan mit einer durchschnittlichen

Partikelgröße von weniger als oder gleich 10 µm, welches ein lagerungsstabiles, selbstemulgierendes Präkonzentrat eines Taxans in einer Mikroemulsion verdünnt in einem wässrigen Medium aufweist, wobei das Präkonzentrat folgendes enthält:

(a) 10 bis 80 Gew./Gew. % von zumindest einer hydrophoben Komponente ausgewählt aus Triglycerid, Diglycerid, Monoglycerid, freier Fettsäure, Fettsäureester, Fischöl, Pflanzenöl oder Mischungen davon; (b) 20 bis 80 Gew./Gew. % einer Phase einer oberflächenaktiven Substanz, welche zumindest eine nichtionische oberflächenaktive Substanz aufweist; (c) 0 bis 35 Gew./Gew.-% Diethylenglycolmonoether; und (d) 0 bis 40 Gew./Gew.-% von zumindest einer hydrophilen Komponente ausgewählt aus einem Hydroxyalkan, Dihydroxyalkan, einem Polyethylenglycol mit einer durchschnittlichen relativen Molekulargewicht von weniger als oder gleich 1000 und Mischungen davon, wobei das Präkonzentrat bei Mischung mit einem wässrigen Medium eine durchschnittliche Partikelgröße von weniger als oder gleich 10 µm ergibt.

Es folgt ein Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen



FIGUR 1