

65.636/SM

K I V O N A T

Ciklosporint tartalmazó, orális gyógyászati készítmény és eljárás előállítására

A találmány tárgya ciklosporint, különösen ciklosporin A-t tartalmazó folyékony készítmény orális alkalmazásra. A találmány szerinti készítményre jellemző, hogy

- a) hatóanyagként 0,5-2, előnyösen 1 tömegrész amorf ciklosporin(oka)t,
- b) 6-9, előnyösen 7,5 tömegrész telített C₁₀-C₂₂-hidroxizsírsavak egy vagy több polietilénlikollal alkotott monoészteré(ei)t, előnyösen polietilén-600-hidroxisztearátot, és
- c) segédoldószerként 1-3, előnyösen 2 tömegrész egy- vagy többértékű alkohol(oka)t, előnyösen etanolt és propilén-glikolt tartalmaz.

Egyszerű összetételű, a hatóanyagot biológiailag jól hozzáférhetően tartalmazó, orális alkalmazásra szánt új ciklosporin-készítmény és eljárás az előállítására

A találmány tárgya ciklosporint, különösen ciklosporin A-t tartalmazó folyékony készítmény orális alkalmazásra.

A ciklosporinok semleges, gyűrű alakú peptidek, amelyeket mikrobiológiai uton állítanak elő. A ciklosporinok legfontosabb képviselője a ciklosporin A, amely a transzplantációs sebészetben, a szervek kilökődésének megakadályozására, valamint a csontvelőátültetés területén kerül alkalmazásra. A ciklosporin A, mikrobiológiai előállítása, elkülönítése és amorf, szintelen port eredményező tisztítása a DE-PS 24 55 859 szabadalmi leírásból ismert.

A ciklosporin A-t ujabban növekvő mértékben autoimmun betegségek, így pszoriázis, uveitisz, veseszindróma kezelésére is alkalmazzák.

A ciklosporin hidrofób jellege miatt nehéz az olyan gyógyászati készítmény előállítása, amelyben a hatóanyag biológiailag jól hozzáférhető. Az ismert adagolási formák farmakinetikai paraméterei - mind különböző kísérleti alany, mind egy alany, több kísérlet esetén - igen széles szórást mutatnak. Azonos adagolás mellett két személy vérszintje 50 %-os különbséget mutathat, és egy és ugyanaz a személy esetén is igen különböző a felszívódás. Az immunszuppresszív terápiának azonban csak igen szűk terápiai mezeje van a dózistól függő mellékhatások és az átültetett szerv kilökődése között.

A ciklosporin hiányos biológiai hozzáférhetősége főleg rossz oldhatóságára vezethető vissza, ha a készítmény ciklosporin mellett vizet is tartalmaz.

Számos kísérlet történt a fent vázolt galenikus problémák megoldására.



Léteznek ismert, a kereskedelmi forgalomban kapható adagolási formák, amelyekben lipofil és hidrofil oldószerekből álló bonyolult rendszereket, valamint oldódást elősegítő detergenst tartalmaznak, a ciklosporin oldatba vitele és vizes rendszerekben oldatban tartása érdekében. A legegyszerűbb ilyen adagolási forma legalább 4 anyagból áll: hatóanyagból, növényi olajból, etanolból és tenzidből.

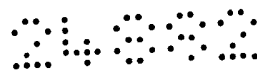
A 4 388 307 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás szerint a hordozó közeg olajból és etanolból és segédoldószerből áll. E szabadalom szerinti készítményhez hasonlóan a kereskedelmi forgalomban kapható iható ciklosporin-oldatok olívaolajat, etanolt és a labrafil® nevű felületaktív anyagot tartalmazzák. A recepturának azonban hátrányai vannak. Olajok és felületaktív hordozóanyagok gyakran kellemetlen ízűek és/vagy szagúak. Ezen túlmenően a telítetlen zsírsavat tartalmazó olajok hajlamosak az avasodásra. Hátrányos az is, hogy az olaj tartalmú recepturában az etanol részaránya viszonylag nagy, ami nehézséget okoz, ha a páciens gyerek, emellett a tárolhatóságot is csökkenti.

Amennyiben kapszulákba kerül a fenti készítmény, az etanol illékonyága miatt a kapszulákat többrétegű alumíniumfóliás levelekbe kell csomagolni, ami plusz ráfordítás.

A 2 222 770 sz. brit szabadalmi leírás szerint a hatóanyagot mikroemulzióban tartják. A rendszer 4-6 komponensből áll, amely hatóanyagból, lipofil, hidrofil fázisból és felületaktív anyagból álló bonyolult rendszert alkot. Az ilyen rendszerek esetén fokozódik a keresztreakciók veszélye, és az a riziko is fennáll, hogy a beteg az egyik vagy a másik komponens nem viseli el.

A 39 24 207. sz. NSZK-beli szabadalmi leírás eljárást ismertet orálisan alkalmazható, illetve intravénásan injektálható stabil vizes készítmények előállítására, mely eljárás szerint

- a) 1 tömegrész ciklosporint,
- b) 8-13 tömegrész telített hidroxizsírsav(ak) polietilén-glikollal alkotott monoészteré(i)t és
- c) 1-3 tömegrész egy vagy többértékű alkohol(oka)t



összekevernek. Orálisan alkalmazható készítményt konkrétan nem mutatnak be, nem vizsgálnak. Saját kísérletek a megadott receptura vízzel történő hígításával kapcsolatban azt eredményezték, hogy a ciklosporin kicsapódott, ezzel a biológiai hozzáférhetőségének nagy részét elveszítette.

A kereskedelmi forgalomban kapható készítmények mindegyike olajos, lipofil alkotókat (kukoricaolaj, magolaj, kukoricaolaj mono-, di- és trigliceridjei), valamint egy vagy több detergenst és egy- vagy többértékű alkoholt.

A 38 43 054 sz. NSZK-beli közrebocsátási iratból ismert, hogy az orto-trombuszos formák, így CY-A/X-II és főleg CY-A/X-III különösen alkalmasak galenikus készítmények előállítására. A készítmények a leírás szerint stabil és finomszemcsés formában tartalmazzák a ciklosporint és/vagy stabilitásuk vagy hatóanyag-felszabadítási viselkedésük jobb. A készítmények előnyösen helyi bőr- és szemkezelésre használják. A leírásban ismertetett eljárás, amellyel a kristályvízmentes orto-trombuszos kristályformát lehet előállítani, ultrahanggal dolgozik, és vélhetően az ipari gyakorlatba nem ültethető át. A leírás végül arra is kitér, hogy az amorf formájú ciklosporin kevésbé alkalmas gyógyászati adagolási formák előállítására.

Meglepő módon azt találtuk, hogy a ciklosporin oldhatósága, főleg vizes hígításokban való oldhatósága lényegesen nő, ha

- a) hatóanyagként 0,5-2, előnyösen 1 tömegrész amorf ciklosporin(oka)t,
- b) 6-9, előnyösen 7,5 tömegrészt telített C_{10} - C_{22} -hidroxizsírsavak egy vagy több polietilén-glikolmonoészteréből, előnyösen SOLUTOL[®]HS15 termékből,
- c) segédoldószerként 1-3, előnyösen 2 tömegrész egy- vagy többértékű alkohol(oka)t, előnyösen etanolt és propilén-glikolt

alkalmazunk elegyítve iható oldatként vagy kapszula töltetként.



Ez nem volt várható, tekintettel arra, hogy hasonló készítményekben a zsírsavak polietilén-glikolészterei csak járulékos oldódás-közvetítőként szerepelnek hidrofób és hidrofíl fázis között.

Ezért meglepő volt, hogy a fenti receptúra a kereskedelmi forgalomban lévő termékek paramétereit legalább eléri.

Meglepő volt főleg, hogy ez az annyira egyszerű, lipofil komponens nélküli készítmény igen nagy biológiai hozzáférhetőséget biztosít.

Azt találtuk továbbá, hogy éppen az amorf ciklosporin alkalmazása klónlegesen jó oldódási tulajdonságokhoz vezet orálisan alkalmazható, 5 %-nál több ciklosporint tartalmazó készítmények esetén. A készítmény vizes hígításkor is megmarad stabil tiszta oldatként.

A találmány tárgya tehát orális adagolási forma iható oldat alakjában vagy kapszulákba töltve, jellemezve az alábbi alkotókkal és mennyiségi arányokkal:

- a) 0,5-2 tömegrész, előnyösen 1 tömegrész egy vagy több ciklosporin, előnyösen ciklosporin A vagy G amorf formában,
- b) 6-9 tömegrész, előnyösen 7,5 tömegrész telített C_{10} - C_{22} -hidroxizsírsav egy vagy több polietilén-glikol-monoészteréből, előnyösen SOLUTOL[®]HS15 termékből,
- c) 1-3 tömegrész, előnyösen 2 tömegrész egy vagy több, egy- vagy többértékű alkohol, előnyösen etanol és propilén-glikol segédoldószerként.

A találmány tárgyához eljárás is tartozik a fenti készítmény előállítására. Az eljárás során a mennyiségi arányok betartására kell ügyelni, valamint arra, hogy a ciklosporint szobahőmérsékleten végzett állandó keverés közben teljesen feloldjuk etanolban, majd ezt követően, szintén szobahőmérsékleten és állandó keverés mellett hozzáadjuk a propilén-glikolt és a SOLUTOL[®]HS15 terméket. Az így előállított oldat például 100 mg hatóanyagot tartalmaznak ml-enként.



Az oldat kiszerezése iható oldatként vagy kapszulaként önmagában ismert módon történik. A kapszulák például 100 mg, 50 mg vagy 25 mg hatóanyagot tartalmaznak.

A találmányt az alábbi példákkal közelebbről ismertetjük.

1. példa

100 g amorf ciklosporin A-t szobahőmérsékleten, keverés mellett 127 ml etanolban oldunk. Ezt követően szobahőmérsékleten folytatott további keverés mellett 96 ml propilénlikolt adunk az oldathoz. Miután a ciklosporin A tiszta oldatot képez, keverés közben 750 mg SOLUTOL[®]HS15 terméket adagolunk. Tiszta, viszkózus oldatot kapunk, amely milliliterenként 100 mg ciklosporin A-t tartalmaz.

2. példa

Az 1. példa szerint előállított ciklosporin-A-oldatot 1:40 arányban hígítjuk vízzel. A kapott tiszta oldat több hónapon át stabil és tiszta marad.



Szabadalmi igénypontok

1. Új ciklosporin-készítmény orális alkalmazásra ihatóoldat vagy kapszula alakjában, amelynek összetétele egyszerű, biológiai hozzáférhetősége nagy, *azzal jellemezve*, hogy

- a) hatóanyagként 0,5-2, előnyösen 1 tömegrész amorf ciklosporin(oka)t,
- b) 6-9, előnyösen 7,5 tömegrészt telített C_{10} - C_{22} -hidroxizsírsavak egy vagy több poli-
etilénglikolmonoészteréből, előnyösen SOLUTOL®HS15 termékből,
- c) segédoldószerként 1-3, előnyösen 2 tömegrész egy- vagy többértékű alkohol(oka)t,
előnyösen etanolt és propilénglikolt

tartalmaz.

2. Az 1. igénypont szerinti készítmény, *azzal jellemezve*, hogy hatóanyagként ciklosporin A-t vagy ciklosporin G-t tartalmaz, az amorf formából kiindulva.

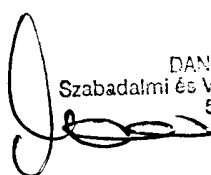
3. Eljárás az 1. vagy 2. igénypont szerinti új, orálisan alkalmazható, egyszerű összetételű, nagy biológiai hozzáférhetőségű, iható oldat vagy kapszula formájú készítmény előállítására, *azzal jellemezve*, hogy

- a) 100 g amorf ciklosporint, előnyösen ciklosporin A-t 127 ml etanolban oldunk szobahőmérsékleten, állandó keverés közben, majd
- b) szobahőmérsékleten és keverés mellett 96 ml propilénglikolt adagolunk az oldathoz, majd
- c) szobahőmérsékleten és keverés mellett 750 mg SOLUTOL®HS15 terméket adunk az oldathoz,

és a kapott tiszta, viszkózus ciklosporin-oldatot ismert módon iható oldatként vagy kapszulákba töltve kiszereljük.

A meghatalmazott:

Abraham
Gwara

 DANUBIA
Szabadalmi és Védjegyiroda Kft.
5.