



(19)

REPUBLIK
ÖSTERREICH
Patentamt

(10) Nummer:

AT 409 082 B

(12)

PATENTSCHRIFT

(21) Anmeldenummer: 1722/97 (51) Int. Cl.⁷: **A61K 31/436**
(22) Anmeldetag: 25.05.1994
(42) Beginn der Patentdauer: 15.10.2001
(45) Ausgabetag: 27.05.2002 (62) Ausscheidung aus Anmeldung Nr.: 1065/94

(30) Priorität:
27.05.1993 GB 9310974 beansprucht.
05.10.1993 GB 9320463 beansprucht.

(73) Patentinhaber:
NOVARTIS-ERFINDUNGEN
VERWALTUNGSGESELLSCHAFT M.B.H.
A-1230 WIEN (AT).

(54) PHARMAZEUTISCHE ORALE ZUSAMMENSETZUNG ENTHALTEND FK506

B (57) Pharmazeutische orale Zusammensetzung, dadurch gekennzeichnet, dass sie FK506 und einen Träger, der

- i) eine hydrophile Phase ausgewählt von Transcutol, Glycofurol und 1,2-Propylenglycol,
- ii) eine lipophile Phase ausgewählt von Triglyceride von mittellangen Fettsäurenketten, gemischten Mono-, Di-, Triglyceriden und umgeesterten ethoxylierten Pflanzenöle, und
- iii) einen oberflächenaktiven Stoff umfasst, enthält, worin die Zusammensetzung ein Mikroemulsionsvorkonzentrat ist.

AT 409 082 B

Diese Erfindung bezieht sich auf galenische Formulierungen, die FK506 enthalten, insbesondere in der Gestalt eines Mikroemulsionsvorkonzentrates.

FK506 ist ein Makrolidimmuniosuppressor, der aus Streptomyces tsukubaensis Nr. 9993 hergestellt wird. Die Struktur von FK506 wird in dem Anhang des Merck Indexes als Punkt A5 angegeben.

Man hat nun überraschenderweise gefunden, daß stabile Zusammensetzungen, die FK506 enthalten und hohe Absorptionswirksamkeit bieten, erhalten werden können, indem FK506 mit bestimmten Trägern formuliert wird.

Die Erfindung betrifft eine pharmazeutische orale Zusammensetzung, dadurch gekennzeichnet, dass sie FK506 und einen Träger, der

- i) eine hydrophile Phase ausgewählt von Transcutol, Glycofurol und 1,2-Propylenglycol,
- ii) eine lipophile Phase ausgewählt von Triglyceride von mittellangen Fettsäurenketten, gemischten Mono-, Di-, Triglyceriden und umgeesterten ethoxylierten Pflanzenöle, und
- iii) einen oberflächenaktiven Stoff umfasst, enthält,

15 worin die Zusammensetzung ein Mikroemulsionsvorkonzentrat ist.

Die pharmazeutische Zusammensetzung ist stabil und ergibt eine erstaunlich hohe und gleichbleibende Absorptionswirksamkeit, wenn sie oral verabreicht wird. Daher kann FK506 in geringeren Dosen verabreicht werden, was Giftigkeitsprobleme vermindert. Zum Beispiel ergaben Tierversuchen, in denen die pharmazeutischen Zusammensetzungen oral verabreicht wurden, hohe Bioverfügbarkeiten. Daher haben die pharmazeutischen Zusammensetzungen sehr überraschende Eigenschaften, die hohe Vorteile bieten.

Ein Mikroemulsionsvorkonzentrat ist in dieser Beschreibung als Formulierung definiert, die eine Mikroemulsion spontan in einem wässrigen Mittel bildet, zum Beispiel in Wasser oder in den Magensaften nach oraler Verabreichung.

25 Eine Mikroemulsion ist eine nicht opake oder im wesentlichen nicht opake kolloidale Dispersion, die spontan oder im wesentlichen spontan gebildet wird, wenn ihre Komponenten miteinander in Kontakt gebracht werden. Eine Mikroemulsion ist thermodynamisch stabil und enthält zerstreute Teilchen einer Größe, die geringer als ungefähr 0,2 µm (2000 Å) ist. Mikroemulsionen umfassen im allgemeinen Tröpfchen oder Teilchen mit einem Durchmesser geringer als ungefähr 0,15 µm (1500 Å); typischerweise von 0,003 bis 0,1 µm (30 bis 1000 Å). Weitere Merkmale können in der GB 2 222 770 A gefunden werden.

30 Ein Mikroemulsionsvorkonzentrat wird in dieser Beschreibung als eine Formulierung beschrieben, die spontan eine Mikroemulsion in einem wässrigen Medium, zum Beispiel in Wasser oder in den Magensaften nach oraler Verabreichung bildet. Die gebildete Emulsion ist opak, thermodynamisch stabil und enthält zerstreute Tröpfchen einer Größe, die höher als ungefähr 100 nm sind, gewöhnlicherweise größer als ungefähr 200 nm. Es werden häufig bimodale Größenbereichsverteilungen erhalten. Die Mikroemulsionsvorkonzentrate sind vorzugsweise der Art, die O/W (Öl-in-Wasser)-Mikroemulsionen liefern.

35 Die lipophile Phase kann 10 bis 85 Gewichts% des Trägers umfassen; vorzugsweise 15 bis 70 Gewichts%, mehr bevorzugt 20 bis 60 Gewichts% und noch mehr bevorzugt ungefähr 25 Gewichts%.

40 Der oberflächenaktive Stoff kann 5 bis 80 Gewichts% des Trägers umfassen; vorzugsweise 10 bis 70 Gewichts%, mehr bevorzugt 20 bis 60 Gewichts% und noch mehr bevorzugt ungefähr 40 Gewichts%.

45 Die hydrophile Phase kann 10 bis 50 Gewichts% des Trägers umfassen; vorzugsweise 15 bis 40 Gewichts%, mehr bevorzugt 20 bis 35 Gewichts% und noch mehr bevorzugt ungefähr 30 Gewichts%.

50 FK506 ist ungefähr in einer Menge von 1 bis 15 Gewichts% der Zusammensetzung vorhanden, mehr bevorzugt ungefähr 2 bis 10%.

55 Die hydrophile Phase kann von Transcutol (das die Formel $C_2H_5-[O-(CH_2)_2]_2-OH$ hat) ausgewählt werden, Glycofurol (auch als Tetrahydrofurfurylalkoholpolyethyleneglycolether bekannt) und 1,2-Propylenglycol oder Mischungen davon, und ist vorzugsweise 1,2-Propylenglycol. Die hydrophile Phase kann weitere hydrophile Mitkomponenten einschließen, zum Beispiel niedrigere Alkohole wie Ethanol. Diese Mitkomponenten werden im allgemeinen als Teilersatz anderer Komponenten der hydrophilen Phase vorhanden sein. Man hat gefunden, daß sich Benutzung von Etha-

nol, obwohl sie in den Zusammensetzungen nicht wesentlich ist, von besonderem Vorteil erwiesen hat, wenn die Zusammensetzungen in einer weichen eingekapselten Gelatinegestalt hergestellt werden sollen, insbesondere werden dadurch Lagerungsmerkmale verbessert. Daher kann die Lagerdauerstabilität verlängert werden, indem Ethanol oder eine andere solche Mitkomponente als zusätzlicher Bestandteil der hydrophilen Phase benutzt wird. Das Ethanol kann 0 bis 60 Gewichts% der hydrophilen Phase umfassen, vorzugsweise 20 bis 55 Gewichts% und mehr bevorzugt ungefähr 40 bis 50 Gewichts%. Kleine Mengen von flüssigen Polyethylenglycolen können auch in der hydrophilen Phase eingeschlossen sein.

Bevorzugte lipophile Phasenkomponenten sind Triglyceride von mittellangen Fettsäurenketten, gemischte Mono-, -Di-, Triglyceride und umgeesterte ethoxylierte Pflanzenöle. Geeignete Fettsäurenketenglyceride sind diejenigen, die im Handel unter den Handelsnamen Miglyol, Captex, Myritol, Capmul, Captex, Neobee und Mazol bekannt und erhältlich sind; wobei Miglyol 812 am meisten bevorzugt wird. Diese Triglyceride werden in Fiedler, H.P. "Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete", Edition Cantor, D-7960 Aulendorf, dritte verbesserte und erweiterte Ausgabe (1989) beschrieben.

Die gemischten Mono-, Di- und Triglyceride umfassen vorzugsweise Mischungen von C₁₂₋₂₀-Fettsäuren-Mono-, Di- und Triglyceriden, insbesondere gemischte C₁₆₋₁₈-Fettsäuren-Mono-, Di- und Triglyceride. Die Fettsäurenkomponente der gemischten Mono-, Di- und Triglyceride können sowohl gesättigte als auch ungesättigte Fettsäurenreste umfassen. Vorzugsweise umfassen sie aber hauptsächlich ungesättigte Fettsäurenreste; insbesondere ungesättigte C₁₈-Fettsäurenreste. Geeigneterweise umfassen die gemischten Mono-, Di- und Triglyceride wenigstens 60 Gewichts%, vorzugsweise wenigstens 75 Gewichts%, mehr bevorzugt wenigstens 85 Gewichts% eines ungesättigten C₁₈-Fettsäuren(zum Beispiel Linolen-, Linol- und Ölsäure)-mono-, -di- und -triglycerids. Die gemischten Mono-, Di- und Triglyceride umfassen weniger als 20 Gewichts%, zum Beispiel 15 Gewichts% oder 10 Gewichts% oder weniger gesättigte Fettsäuren(zum Beispiel Palmitin- und Stearinsäure)-mono-, -di- und -triglyceride.

Die gemischten Mono-, Di- und Triglyceride umfassen vorzugsweise hauptsächlich Mono- und Diglyceride; zum Beispiel umfassen Mono- und Diglyceride wenigstens 50%, mehr bevorzugt wenigstens 70%, beruhend auf dem Gesamtgewicht der lipophilen Phase. Die Mono- und Diglyceride umfassen mehr bevorzugt wenigstens 75 Gewichts% (zum Beispiel ungefähr 80 Gewichts% oder 85 Gewichts%) der lipophilen Phase.

Vorzugsweise umfassen die Monoglyceride von ungefähr 25 bis ungefähr 50% der gemischten Mono-, Di- und Triglyceride, beruhend auf dem Gesamtgewicht der lipophilen Phase. Es sind mehr bevorzugt von ungefähr 30 bis ungefähr 40% (zum Beispiel 35 bis 40%) Monoglyceride vorhanden.

Die Diglyceride umfassen vorzugsweise von ungefähr 30 bis ungefähr 60% der gemischten Mono-, Di- und Triglyceride, beruhend auf dem Gesamtgewicht der lipophilen Phase. Es sind mehr bevorzugt von ungefähr 40 bis ungefähr 55% (zum Beispiel 48 bis 50%) Diglyceride vorhanden.

Die Triglyceride umfassen geeigneterweise wenigstens 5%, aber weniger als ungefähr 25%, der gemischten Mono-, Di- und Triglyceride, beruhend auf dem Gesamtgewicht der lipophilen Phase. Es sind mehr bevorzugt von ungefähr 7,5 bis ungefähr 15% (zum Beispiel 9 bis 12%) Triglyceride vorhanden.

Die gemischten Mono-, Di- und Triglyceride können durch Zumischung von individuellen Mono-, Di- und Triglyceriden in geeigneten relativen Anteilen vorbereitet werden. Sie umfassen aber praktischerweise Umesterungsprodukte von Pflanzenölen, zum Beispiel Mandelöl, gemahlenem Nußöl, Olivenöl, Persica Öl, Palmöl oder vorzugsweise Kornöl, Sonnenblumenöl oder Safloröl und insbesondere Kornöl mit Glycerol.

Solche Umesterungsprodukte werden im allgemeinen durch Erhitzen des ausgewählten Pflanzenöls mit Glycerol bei einer hohen Temperatur in Gegenwart eines geeigneten Katalysators in einer inerten Atmosphäre bei andauerndem Rühren (zum Beispiel in einem rostfreien Stahlreaktor) erhalten, um Umesterung oder Glycerolyse zu bewirken. Die Umesterungsprodukte umfassen im allgemeinen zusätzlich zu ihren Mono-, Di- und Triglyceridkomponenten auch geringe Mengen von freiem Glycerol. Die Menge des vorhandenen freien Glycerols ist vorzugsweise weniger als 10%, mehr bevorzugt weniger als 5%, am meisten bevorzugt ungefähr 1 oder 2 Gewichts%, beruhend auf dem Gesamtgewicht des freien Glycerols plus Mono-, Di- und Triglyceride.

Zunächst wird vorzugsweise ein wenig des Glycerols entfernt, um einen "im wesentlichen

glycerolfreien Satz" zu ergeben, wenn weiche Gelatinekapseln hergestellt werden sollen.

Umesterungsprodukte von Kornöl und Glycerol liefern besonders geeignete gemischte Mono-, Di- und Triglyceride. Ein Beispiel eines geeignet gemischten Glyceridproduktes ist das Umesterungsprodukt, das im Handel unter dem Handelsnamen MAISINE erhältlich ist. Dieses Produkt umfaßt hauptsächlich Linol- und Ölsäurenmono-, -di- und -triglyceride zusammen mit geringen Mengen von Palmitin- und Stearinsäurenmono-, -di- und -triglyceriden (Kornöl selbst umfaßt Be-standteile von ungefähr 56 Gewichts% Linolsäure, 30% Ölsäure, ungefähr 10% Palmitinsäure und ungefähr 3% Stearinsäure). Die physikalischen Merkmale von MAISINE [erhältlich von der Firma Etablissement Gattefossé, 36, Chemin de Genas, P.O. Box 603, 69804 Saint-Priest, Cedex (Frankreich)] sind wie folgt: bis zu 10% (typischerweise 3,9 bis 4,9% oder, in "im wesentlichen glycerolfreie" Sätze, ungefähr 0,2 %) freies Glycerol; ungefähr 35% (typischerweise 30 bis 40%, oder, in "im wesentlichen glycerolfreie" Sätze, ungefähr 32 bis 36%, zum Beispiel ungefähr 36%) Monoglyceride; ungefähr 50% (oder, in "im wesentlichen glycerolfreie" Sätze, ungefähr 46 bis 48%) Diglyceride; ungefähr 10% (oder, in "im wesentlichen glycerolfreie" Sätze, ungefähr 12 bis 15%) Triglyceride; und ungefähr 1% freie Ölsäure.

Weitere physikalische Merkmale für MAISINE sind wie folgt: ein maximaler Säurenwert von ungefähr 2, eine Jodzahl von ungefähr 85 bis 105, eine Verseifungszahl von ungefähr 150 bis 175 (Fiedler "Lexikon der Hilfsstoffe", dritte verbesserte und erweiterte Ausgabe (1989) Vol. 2, S. 768). Der Fettsäurengehalt für MAISINE ist typischerweise wie folgt: ungefähr 11% Palmitinsäure, ungefähr 2,5% Stearinsäure; ungefähr 29% Ölsäure; ungefähr 56% Linolsäure; und 1,5% andere Säuren.

Es wird besonders vorgezogen, daß die gemischten Mono-, Di- und Triglyceride klar sind und länger als 20 Tage während Lagerung bei Temperaturen von 20°C bis 25°C klar bleiben. Eine Probe der gemischten Mono-, Di- und Triglyceride, die in einem Kühlschrank bei ungefähr 2 und 8°C für 24 Stunden aufbewahrt worden ist, und dann bei Zimmertemperatur für 1 Stunde aufbewahrt worden ist, sollte auch klar sein.

Die Mono-, Di- und Triglyceride haben vorzugsweise einen geringen Gehalt von gesättigtem Fett. Gemischte Mono-, Di- und Triglyceride, die diesen Anforderungen genügen, können von im Handel erhältlichen Produkten durch bekannte Trennverfahren (zum Beispiel Gefrierverfahren, die mit Trennverfahren verbunden sind, wie Zentrifugierung) erhalten werden, um die gesättigten Fettsäurenkomponenten zu entfernen, und den ungesättigten Fettsäurenkomponentengehalt zu verbessern. Typischerweise wird der gesamte gesättigte Fettsäurenkomponentengehalt geringer als 15 Gewichts% (zum Beispiel <10 Gewichts% oder <5 Gewichts%) sein, beruhend auf dem Gesamtgewicht der lipophilen Phase. Eine Verringerung des Gehaltes der gesättigten Fettsäurenkomponente in dem Monoglyceridbruchteil kann beobachtet werden, nachdem es dem Trennverfahren ausgesetzt wurde. Ein geeignetes Verfahren wird in WO 93/09211 beschrieben.

Die gemischten Mono-, Di- und Triglyceride enthalten daher vorzugsweise geringere Mengen von gesättigten Fettsäuren (z.B. Palmitin- und Stearinsäuren) und relativ höhere Mengen von ungesättigten Fettsäuren (z.B. Öl- und Linolsäuren) als das Ausgangsmaterial.

Ein geeignetes Beispiel eines gemischten Mono-, Di- und Triglyceridprodukts, das geringe Mengen von gesättigten Fettsäuren enthält, enthält folgendes: 32 bis 36 Gewichts% Monoglyceride, 45 bis 55 Gewichts% Diglyceride und 12 bis 20 Gewichts% Triglyceride, beruhend auf dem Gesamtgewicht der lipophilen Phase. Weitere Kennzeichen schließen das folgende ein:

Fettsäurengehalt (wie als Methylester durch Chromatographie bestimmt)	Methyllinoleat 53 bis 63 Gewichts% Methyloleat 24 bis 34 Gewichts% Methyllinoleat 0 bis 3 Gewichts% Methylarachat 0 bis 3 Gewichts% Methylpalmitat 6 bis 12 Gewichts% Methylstearat 1 bis 3 Gewichts%
relative Dichte	0,94 bis 0,96
Hydroxylzahl	140 bis 210
Jodzahl	110 bis 20

5	Peroxidzahl	< 4,0
	Freies Glycerol	< 1,0
	Verseifungszahl	ungefähr 150 bis 185
	Säurenwert	max. ungefähr 2

10 Gemischte Mono-, Di- und Triglyceride, die diesen Kennzeichen entsprechen, werden in dieser Beschreibung als "raffinierte glycerolumgeesterte Kornöle" bezeichnet. Die "raffinierten glycerolumgeesterten Kornöle" haben den Vorteil, daß sie eine lange Zeit stabil bleiben.

15 Die lipophile Phase kann andererseits geeignete umgeesterte ethoxylierte Pflanzenöle umfassen, wie die, die erhalten werden, indem verschiedene natürliche Pflanzenöle (zum Beispiel Maisöl, Kernöl, Mandelöl, gemahneltes Nußöl, Olivenöl, Sojaöl, Sonnenblumenöl, Safloröl und Palmöl, oder Mischungen davon), mit Polyethylenglycolen, die ein mittleres Molekulargewicht von 200 bis 800 haben, in Gegenwart eines geeigneten Katalysators reagiert werden. Diese Verfahren sind bekannt, und ein Beispiel wird in der US 3 288 824 A beschrieben. Umgeestertes ethoxyliertes Kornöl wird besonders bevorzugt.

20 Umgeesterte ethoxylierte Pflanzenöle sind bekannt und im Handel unter dem Handelsnamen LABRAFIL erhältlich (H. Fiedler, loc. sit., Vol. 2, Seite 707). Beispiele sind LABRAFIL M 2125 CS (das von Kornöl erhalten wird und eine Säurenzahl hat, die kleiner als ungefähr 2 ist, eine Verseifungszahl von 155 bis 175, einen HBL-Wert von 3 bis 4, und eine Jodzahl von 90 bis 110), und LABRAFIL M 1944 CS (das von Kernöl erhalten wird und eine Säurenzahl von ungefähr 2 hat, eine Verseifungszahl von 145 bis 175, und eine Jodzahl von 60 bis 90). LABRAFIL M 2130 CS (das ein Umesterungsprodukt eines C₁₂₋₁₈-Glycerid- und Polyethylenglycols ist und das einen Schmelzpunkt von ungefähr 35 bis 40°C hat, eine Säurenzahl, die kleiner als ungefähr 2 ist, eine Verseifungszahl von 185 bis 200, und eine Jodzahl, die kleiner als ungefähr 3 ist) kann auch benutzt werden. Das bevorzugte umgeesterte ethoxylierte Pflanzenöl ist LABRAFIL M 2125 CS, das zum Beispiel von Gattefossé, Saint-Priest Cedex, Frankreich erhalten werden kann.

25 Beispiele von geeigneten oberflächenaktiven Stoffen sind wie folgt:

- 30 i) Reaktionsprodukte eines natürlichen oder hydrierten Rizinusöls und Ethylenoxids. Das natürliche oder hydrierte Rizinusöl kann mit Ethylenoxid in einem Molarverhältnis von ungefähr 1:35 bis ungefähr 1:60 reagiert werden, mit wahlfreier Entfernung der Polyethylenglycolkomponente von den Produkten. Es sind verschiedene solche oberflächenaktiven Stoffe im Handel erhältlich. Die Polyethylenglycol-hydrierten Rizinusöle, die unter dem Handelsnamen CREMOPHOR erhältlich sind, sind besonders geeignet. Besonders geeignet sind CREMOPHOR RH 40, das eine Verseifungszahl von ungefähr 50 bis 60 hat, eine Säurenzahl, die kleiner als ungefähr 1 ist, einen Wassergehalt (Fischer), der kleiner als ungefähr 2% ist, eine n_D^{25} von ungefähr 1,453 bis 1,457 und einen HLB-Wert von ungefähr 14 bis 16; und CREMOPHOR RH 60, das eine Verseifungszahl von ungefähr 40 bis 50 hat, eine Säurenzahl, die kleiner als ungefähr 1 ist, eine Jodzahl, die kleiner als ungefähr 1 ist, einen Wassergehalt (Fischer) von ungefähr 4,5 bis 5,5%, eine n_D^{25} von ungefähr 1,453 bis 1,457 und einen HLB-Wert von ungefähr 15 bis 17. Ein besonders bevorzugtes Produkt dieser Klasse ist CREMOPHOR RH40. Polyethylenglycolrizenöle, die unter dem Handelsnamen CREMOPHOR EL erhältlich sind, sind auch geeignet, wobei CREMOPHOR EL ein Molekulargewicht (durch Dampfsmometrie) von ungefähr 1630 hat, eine Verseifungszahl von ungefähr 65 bis 70, eine Säurenzahl von ungefähr 2, eine Jodzahl von ungefähr 28 bis 32 und eine n_D^{25} von ungefähr 1,471. Ähnliche oder identische Produkte, die auch benutzt werden können, sind unter den Handelsnamen NIKKOL (z.B. NIKKOL HCO-40 und NIKKOL HCO-60), MAPEG (z.B. MAPEG CO-40h), INCROCAS (z.B. INCROCAS 40), und TAGAT (z.B. TAGAT RH 40) erhältlich. Diese oberflächenaktiven Stoffe werden weiter in Fiedler loc. cit. beschrieben.
- 40 ii) Polyoxyethylensorbitanfettsäureester, zum Beispiel Mono- und Trilauryl-, -palmityl, -stearyl und -oleylester der Art, die im Handel unter dem Handelsnamen TWEEN (Fiedler, loc. cit. S. 1300-1304) bekannt und erhältlich sind, einschließlich der Produkte TWEEN 20 [Polyoxyethylen(20)sorbitanmonolaurat],
- 45 50 55
- 55 ii) Polyoxyethylensorbitanfettsäureester, zum Beispiel Mono- und Trilauryl-, -palmityl, -stearyl und -oleylester der Art, die im Handel unter dem Handelsnamen TWEEN (Fiedler, loc. cit. S. 1300-1304) bekannt und erhältlich sind, einschließlich der Produkte TWEEN 20 [Polyoxyethylen(20)sorbitanmonolaurat],

5 40[Polyoxyethylen(20)sorbitanmonopalmitat],
 60[Polyoxyethylen(20)sorbitanmonostearat],
 65[Polyoxyethylen(20)sorbitantristearat],
 80[Polyoxyethylen(20)sorbitanmonooleat],
 81[Polyoxyethylen(5)sorbitanmonooleat],
 85[Polyoxyethylen(20)sorbitantrioleat].

Besonders bevorzugte Produkte dieser Klasse sind TWEEN 40 und TWEEN 80.

- 10 iii) Polyoxyethylenfettsäureester, zum Beispiel Polyoxyethylenstearinsäureester der Art, die im Handel unter dem Handelsnamen MYRJ (Fiedler, loc. cit., 2, S. 834-835) bekannt und erhältlich sind. Ein besonders bevorzugtes Produkt dieser Klasse ist MYRJ 52 mit einer D²⁵ von ungefähr 1,1, einem Schmelzpunkt von ungefähr 40 bis 44°C, einen HLB-Wert von ungefähr 16,9, einen Säurenwert von ungefähr 0 bis 1 und einer Verseifungszahl von ungefähr 25 bis 35.
- 15 iv) Polyoxyethylen-Polyoxypropylencopolymere und -blockcopolymere, zum Beispiel der Art, die unter den Handelsnamen PLURONIC, EMKALYX und POLOXAMER (Fiedler, loc. cit., 2, S. 959) bekannt und erhältlich sind. Ein besonders bevorzugtes Produkt dieser Klasse ist PLURONIC F68, mit einem Schmelzpunkt von ungefähr 52°C und einem Molekulargewicht von ungefähr 6800 bis 8975. Ein weiteres bevorzugtes Produkt dieser Klasse ist POLOXAMER 188.
- 20 v) Dioctylsulfosuccinat oder Di-[2-ethylhexyl]succinat (Fiedler, loc. cit., 1, S. 107-108).
- vi) Phospholipide, insbesonders Lecithine (Fiedler, loc. cit., 2, S. 943-944). Geeignete Lecithine schließen insbesondere Sojalecithine ein.
- 25 vii) Propylenglycolmono- und -difettsäureester wie Propylenglycoldicaprylat (auch im Handel unter dem Handelsnamen MIGLYOL 840 bekannt und erhältlich), Propylenglycoldilaurat, Propylenglycolhydroxystearat, Propylenglycolisostearat, Propylenglycollaurat, Propylenglycolricinoleat, Propylenglycolstearat und so weiter (Fiedler, loc. cit., 2, S. 808-809).

Die Komponenten des Trägers können nicht reagierte Ausgangsmaterialien, z.B. Polyethylen-glycol, enthalten.

Der ausgewählte oberflächenaktive Stoff hat vorzugsweise einen HLB von wenigstens 10.

Der relative Anteil der hydrophilen Phasenkomponente(n), der lipophilen Phase und des oberflächenaktiven Stoffes liegen innerhalb des Mikroemulsionsgebiets auf einem normalen dreieckigen Diagramm. Die so erhaltenen Zusammensetzungen sind Mikroemulsionsvorkonzentrate mit hoher Stabilität, die nach der Zugabe von Wasser fähig sind, Mikroemulsionen zu liefern, die eine durchschnittliche Teilchengröße von < 1500 Å haben und die 24 Stunden stabil sind.

Die Mikroemulsionsvorkonzentratzusammensetzungen zeigen gute Stabilitätsmerkmale, wie durch normale Stabilitätsversuche gezeigt ist, zum Beispiel mit einer Lagerdauerstabilität von bis zu drei Jahren und sogar länger.

Die pharmazeutische Zusammensetzung kann auch weitere Zugaben oder Bestandteile einschließen, zum Beispiel Antioxidante (wie Ascorbylpalmitat, Butylhydroxyanisol (BHA), Butylhydroxytoluen (BHT) und Tocopherole), und/oder Konservierungsmittel. Diese Zugaben oder Bestandteile können ungefähr 0,05 bis 1 Gewichts% des Gesamtgewichts der Zusammensetzung umfassen. Die pharmazeutische Zusammensetzung kann auch Süß- oder Aromastoffe in einer Menge von bis zu 2,5 oder 5 Gewichts% einschließen, beruhend auf dem Gesamtgewicht der Zusammensetzung. Das Antioxidant ist vorzugsweise α-Tocopherol (Vitamin E).

Die pharmazeutische Zusammensetzung zeigt besonders vorteilhafte Eigenschaften, wenn sie oral verabreicht wird; zum Beispiel betrifft Beständigkeit und einem hohen Stand von Bioverfügbarkeit, der in normalen Bioverfügbarkeitsversuchen erhalten wurde, z.B. 2 bis 4 mal höher als Emulsionen. Diese Versuche werden an Tieren oder gesunden Freiwilligen durchgeführt, unter Benutzung von HPLC oder einer spezifischen oder nichtspezifischen monoklonalen Ausrüstung, um den Stand des FK506 im Blut zu bestimmen.

50 Pharmakokinetische Parameter, zum Beispiel Absorptions- und Blutspiegel werden auch überraschend leichter vorhersagbar, und Probleme der Verabreichung mit unberechenbarer Absorption können beseitigt oder verringert werden. Zusätzlich ist die pharmazeutische Zusammensetzung mit tensiden Materialien wirkungsvoll, zum Beispiel Gallensalzen, die in dem Magen-Darm-Trakt vorhanden sind. Das heißt, die pharmazeutische Zusammensetzung ist vollständig in wässrigen Systemen, die solche natürlichen Tenside umfassen, auflösbar, und kann daher Mikroemulsions-

systeme in situ liefern, die stabil sind und nicht Fällung des aktiven Bestandteils oder andere Störung der feinen Teilchenstruktur zeigen. Die Funktion der pharmazeutischen Zusammensetzung nach oraler Verabreichung bleibt im wesentlichen von der relativen Gegenwart oder Abwesenheit von Gallensalzen bei irgendeiner bestimmten Zeit oder für irgendeine bestimmte Person unabhängig und/oder unbeeinflußt.

Die pharmazeutische Zusammensetzung ist vorzugsweise in Einheitsdosierungsgestalt verbunden, zum Beispiel durch ihre Füllung in oral verabrechbare Kapselschalen. Die Kapselschalen können weiche oder harte Gelatinekapselschalen sein. Wo die pharmazeutische Zusammensetzung eine Einheitsdosierungsgestalt hat, wird jede Einheitsdosierung geeigneterweise zwischen 10 und 100 mg FK506 enthalten, mehr bevorzugt zwischen 10 und 50 mg; zum Beispiel 15, 20, 25 oder 50 mg FK506. Solche Einheitsdosierungsgestalten sind für die Verabreichung von 1 bis 5 mal täglich geeignet, je nach dem bestimmten Therapiezweck, der Therapiephase und dergleichen.

Wenn es erwünscht ist, kann die pharmazeutische Zusammensetzung aber in Getränkölungsgestalt sein, und Wasser oder irgendein anderes wässriges System einschließen, um Mikroemulsionssysteme zu liefern, die zum Trinken geeignet sind.

Benutzung der pharmazeutischen Zusammensetzung kann in normalen klinischen Tests in zum Beispiel bekannten Anzeigen von FK506-dosierungen beobachtet werden, die äquivalente Blutspiegel von FK506 geben; zum Beispiel Benutzung von Dosierungen in dem Bereich von 2,5 mg bis 1000 mg FK506 pro Tag für einen Erwachsenen mit einem Gewicht von 75 Kilogramm, und in normalen Tiermodellen. Die von den Zusammensetzungen gelieferte erhöhte Bioverfügbarkeit des FK506 kann in normalen Tierversuchen und in klinischen Versuchen beobachtet werden.

FK506 ist besonders nützlich für die folgenden Zustände:

- a) Behandlung und Verhinderung von Organtransplantatabweisung, zum Beispiel für die Behandlung der Empfänger von Herz-, Lungen-, kombinierten Herz-Lungen-, Leber-, Nieren-, Pankreas-, Haut- oder Corneatransplantate. Die pharmazeutischen Zusammensetzungen sind auch für die Verhinderung von Transplantat-gegen-Empfänger-Erkrankung angezeigt, was manchmal nach Knochenmarktransplantationen stattfindet.
 - b) Behandlung und Verhinderung von Autoimmunerkrankungen und von entzündlichen Zuständen, besonders entzündlichen Zuständen mit einer Aetologie, die eine Autoimmunkomponente wie Arthritis einschließen (zum Beispiel rheumatoide Arthritis, Arthritis chronica progrediente und Arthritis deformans) und rheumatische Erkrankungen. Spezifische Autoimmunerkrankungen, für die die pharmazeutischen Zusammensetzungen benutzt werden können, schließen autoimmune hämatologische Erkrankungen ein (einschließlich z.B. hämatologische Anämie, aplastische Anämie, Anämie roter Blutzellen und idiopathische Thrombocytopenia), systemische lupus Erythematosus, Polychondritis, Sklerodoma, Wegener Granulomatosis, Dermatomyositis, chronische aktive Hepatitis, Myasthenia gravis, Psoriasis, Steven-Johnson Syndrom, idiopathische Sprue, autoimmune entzündliche Darmerkrankung (einschließlich z.B. ulcerative Colitis und Crohn's Erkrankung), endokrine Ophthalmopathy, Greaves Erkrankung, Sarcoidosis, multiple Sklerose, primäre billiäre Zirrhose, jugendliche Diabetes (Diabetes mellitus Typ I), Uveitis (vordere und hintere), Keratoconjunctivitis sicca und verna Keratoconjunctivitis, interstitielle Lungenfibrose, psoriatische Arthritis, Glomerulonephritis (mit und ohne nephrotischem Syndrom, z.B. einschließlich idiopathischem nephrotischem Syndrom oder Nephropathie minimaler Änderung) und jugendliche Dermatomyositis.
 - c) Behandlung und Verhinderung von Asthma.
 - d) Behandlung von Multi-Drug Resistance (MDR = Widerstand gegen eine Vielzahl von chemischen Cytostatika. FK506 unterdrückt P-Glucoproteine (Pgp), die Membrantransportmoleküle sind, die MDR zugeordnet sind. MDR ist besonders problematisch in Krebspatienten und AIDS-Patienten, die nicht auf konventionelle Chemotherapie reagieren, da die Medikation von Pgp aus den Zellen gepumpt wird. Daher ist FK506 nützlich, um die Wirksamkeit von anderen chemotherapeutischen Mitteln bei der Behandlung und Kontrolle von Multidrug widerstehenden Zuständen zu verbessern, wie Multidrug widerstehendem Krebs oder AIDS.
- Eine pharmazeutische orale Zusammensetzung gemäß vorliegender Erfindung kann durch ein Verfahren hergestellt werden, das umfasst
- i) eine hydrophile Phase ausgewählt von Transcutol, Glycofurool und 1,2-Propylenglycol,
 - ii) eine lipophile Phase ausgewählt von Triglyceride von mittellangen Fettsäurenketten, gemisch-

ten Mono-, Di-, Triglyceriden und umgeesterten ethoxylierten Pflanzenöle, und
 iii) einen oberflächenaktiven Stoff,
 in enge Zumischung zu bringen und FK506 zuzugeben. Wenn erwünscht, kann die Zusammensetzung in einer Einheitsdosierungsgestalt verbunden werden, zum Beispiel Füllen der Zusammensetzung in Gelatinekapseln.

5 Es können wahlweise weitere Komponenten oder Zugaben, insbesondere eine Mitkomponente der hydrophilen Phase, zum Beispiel Ethanol, mit Komponenten (1), (2) und (3) vermischt werden.

Die Zusammensetzung kann mit genug Wasser oder einer ausreichenden Menge eines wäßrigen Lösungsmittels kombiniert werden, so daß eine Mikroemulsion erhalten wird.

10 Die folgenden Beispiele stellen Zusammensetzungen in Einheitsdosierungsgestalt dar, die zur Benutzung geeignet sind, zum Beispiel bei der Verhinderung von Transplantatabweisung oder bei der Behandlung von Autoimmunerkrankung, bei Verabreichung von 1 bis 5 Einheitsdosierungen/Tag.

15 **BEISPIEL 1: Raffiniertes, mit Glycerol umgeestertes Kornöl wird wie folgt zubereitet:**

Mit Glycerol umgeestertes Kornöl, das im wesentlichen glycerolfrei ist, wird langsam auf eine Temperatur von +20°C abgekühlt, und bei dieser Temperatur für eine Nacht aufbewahrt. Das Kornöl wird bei einer Beschleunigung von 12000 G und einer Strömungsrate von 103 kg/h in einer kontinuierlichen Strömungszentrifuge zentrifugiert, um eine flüssige Phase (62 kg/h) und eine ein 20 Sediment enthaltende Phase (41 kg/h) zu ergeben. Die flüssige Phase wird langsam auf +8°C abgekühlt und bei dieser Temperatur für eine Nacht aufbewahrt. Die flüssige Phase wird dann bei einer Beschleunigung von 12000 G und einer Strömungsrate von 112 kg/h zentrifugiert, um eine flüssige Phase (76,2 kg/h) und eine ein Sediment enthaltende Phase (35,8 kg/h) zu ergeben. Die 25 flüssige Phase ist "raffiniertes, Glycerol-umgeestertes Kornöl". Andererseits kann ein verbessertes Produkt erhalten werden, indem die Zentrifugierung in drei Schritten bewirkt wird, z.B. bei +20°C, +10°C und +5°C.

Das Verfahren ist durch eine geringe Prozentsatzverringerung der Monoglyceridkomponente in dem raffinierten mit Glycerol umgeesterten Kornöl, verglichen mit dem Ausgangsmaterial (z.B. 30 35,6%, verglichen mit 38,3%), gekennzeichnet.

BEISPIEL 2:

Das wie in Beispiel 1 beschriebene erhaltene raffinierte mit Glycerol umgeesterte Kornöl wird 35 bei der Zubereitung der folgenden oralen Einheitsdosierungsgestalt benutzt:

KOMPONENTE	MENGE (mg/Kapsel)
FK506	20,0
1) Ethanol	75,0
2) 1,2-Propylenglycol	81,0
3) raffiniertes Öl	121,5
4) Cremophor RH40	202,5
Total	500,0

Das FK506 wird in (1) unter Rühren bei Zimmertemperatur suspendiert, und (2), (3) und (4) wird während des Rührens der erhaltenen Lösung zugegeben. Die erhaltene Mischung wird in 50 harte Gelatinekapseln der Größe 0 gefüllt und unter Benutzung des Quasi-Seal-Verfahrens abgedichtet.

BEISPIEL 3: Pharmokinetik

55 Es werden zwei wie in Beispiel 2 zubereitete Formulierungen benutzt:

	Formulierung	Komponente	Menge Gewichts%
5	A	Tween 80	41,5 Gewichts%
		Maisine	24,9 Gewichts%
		Propylenglycol	16,6 Gewichts%
		Ethanol	15,0 Gewicht%
		FK506	2,0 Gewichts%
10	B	Cremophor RH40	41,5 Gewichts%
		Maisine	24,9 Gewichts%
		Propylenglycol	16,6 Gewichts%
		Ethanol	15,0 Gewichts%
		FK506	2,0 Gewichts%

Formulierung A ist ein Emulsionsvorkonzentrat und Formulierung B ist ein Mikroemulsionsvorkonzentrat. 6 männliche Wistaratten mit einem mittleren Körpergewicht von 300 g werden pro Gestalt benutzt. Einen Tag vor der Behandlung wird den Ratten das Futter entzogen, aber es wird den Ratten freier Zugang zu Wasser gestattet. Die Ratten werden dann durch intraperitoneale Einspritzung von 2 x 1 ml 20% Urethan betäubt, und es wird ein permanenter Katheter in die rechte Vena jugularis eingeschoben, um Blutabnahme zu gestatten. 500 ml/Tier der Formulierung wird durch gastrische Einführung 20 Stunden nach der Operation verabreicht. Es wird eine Gesamtdosierung von 10 mg der Droge pro Tier verabreicht. Es werden Blutproben einer Größe von 0,7 ml von dem jugularen Katheter von jedem Tier 15 Minuten vor der Drogenverabreichung und dann 0,17, 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 5 und 8 Stunden nach der Drogenverabreichung abgenommen. Die Proben werden in heparinisierten Röhren gehalten und durch ELISA unter Benutzung von Mikrotitrierplatten, die mit spezifischen Antikörpern aus FK506 beschichtet sind, analysiert. Die Tiere werden sofort nach der Abnahme der letzten Blutprobe getötet. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle gegeben:

Für m	AUC (0-8 Std) [ng.h/ml]	CV [%]	C _{max} [ng/ml]	CV [%]	t _{max} [Std]	CV [%]
A	11951	44	2671	42	3,8	29*
B	13826	13	3405	30	4,0	35+

40 *) n = 5
+) n = 2 wegen Schwierigkeiten bei der Blutabnahme

Die Ergebnisse zeigen an, daß FK506 gut absorbiert wird.

45 BEISPIEL 4: Vergleich

Formulierungen A und B werden mit einer Formulierung verglichen, die 38,6% Kornöl, 41,6% Labrafil M21/25C, 17,8% Ethanol und 2% FK506 (Formulierung C) umfaßt. Es wird dasselbe Verfahren wie in Beispiel 3 benutzt, außer daß die Tiere je eine Gesamtdosierung von 0,5 mg der Formulierung erhalten.

50 Die Ergebnisse werden in der folgenden Tabelle gegeben:

Für m	AUC (0-8 Std) [ng.h/ml]	CV [%]	C _{max} [ng/ml]	CV [%]	t _{max} [Std]	CV [%]
A	105,8	28	31,22	35	1,6	51*
B	96,6	32	36,13	60	0,4	30
C	36,2	31	7,83	27	3,0	78

10 *) n = 4

15 Die Ergebnisse zeigen an, daß Formulierungen A und B viel bessere pharmakokinetische Eigenschaften als Formulierung C liefern.

15 **BEISPIEL 5:**

20 FK506 wird zu einem Mikroemulsionsvorkonzentrat mit der folgenden Zusammensetzung in Gewichts% hergestellt: 2% aktive Verbindung, 44% Cremophor RH40, 26,4% Kornölmono-, -di-, -triglyceride, 17,6% 1,2-Propylenglycol und 10% Ethanol.

25 **PATENTANSPRÜCHE:**

1. Pharmazeutische orale Zusammensetzung, dadurch gekennzeichnet, dass sie FK506 und einen Träger, der
 - i) eine hydrophile Phase ausgewählt von Transcutol, Glycofurol und 1,2-Propylenglycol,
 - ii) eine lipophile Phase ausgewählt von Triglyceride von mittellangen Fettsäurenketten, gemischten Mono-, Di-, Triglyceriden und umgeesterten ethoxylierten Pflanzenöle, und
 - iii) einen oberflächenaktiven Stoff umfasst, enthält,
2. Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die hydrophile Phase weitere Mitkomponenten ausgewählt von niedrigeren Alkoholen umfasst.
3. Zusammensetzung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass die hydrophile Mitkomponente Ethanol ist.
4. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass die lipophile Phase 10 bis 85 Gewichts-% des Trägers umfasst.
5. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass der oberflächenaktive Stoff 5 bis 80 Gewichts-% des Trägers umfasst.
6. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass die hydrophile Phase 10 bis 50 Gewichts-% des Trägers umfasst.
7. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass FK506 1 bis 15 Gewichts-% des Trägers umfasst.
8. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 7 in Form einer Weichgelatinekapsel.
9. Mikroemulsionsvorkonzentratsträger für oral verabreichbares FK506, dadurch gekennzeichnet, dass er
 - i) ein Reaktionsprodukt eines Rizinusöls und Ethylenoxids,
 - ii) ein Umesterungsprodukt von einem Pflanzenöl und Glycerol, das hauptsächlich Mono-, Di- und Triglyceride von Linol- oder Ölsäure, oder ein polyoxyalkyliertes Pflanzenöl,
 - iii) 1,2-Propylenglycol, und
 - iv) Ethanol, enthält.

45 **KEINE ZEICHNUNG**