



(12) Ausschließungspatent

(11) DD 295 766 A5

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1
Patentgesetz der DDR
vom 27. 10. 1983
in Übereinstimmung mit den entsprechenden
Festlegungen im Einigungsvertrag

5(51) A 61 K 37/02
A 61 K 9/107
~~A 61 K 9/127~~

DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) DD A 61 K / 320 577 8

(22) 10. 10. 88

(44) 14. 11. 91

(71) siehe (73)

(72) Decker, Karl-Ludwig, Dipl.-Jur.; Rattke, Wilfried, Dr. rer. nat.; Geißler, Sabine, Dipl.-Pharm.; Schubert, Eberhard, Dipl.-Pharm.; Dauth, Christoph, Dr. rer. nat., DE

(73) Arzneimittelwerk Dresden GmbH, Wilhelm-Pieck-Straße 35, O - 8122 Radebeul, DE

(54) Verfahren zur Herstellung galenischer Arzneiformen von Ciclosporinen

(55) Cyclosporin A; Ciclosporine; Lungensurfactant; Phospholipide Trinklösung; Lyophilisat; Emulsion; Immunsuppressivum

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer galenischer Zusammensetzungen für Ciclosporine. Die Arzneiform ist einfach und kostengünstig herstellbar, weist eine gute Bioverfügbarkeit auf und ist auch bei Dauermedikation unproblematisch applizierbar. Zur Herstellung dieser neuen galenischen Zusammensetzung wird eine Lösung aus Ciclosporinen in organischen Lösungsmitteln mit der Emulsion einer Fraktion des nativen Lungensurfactant gegebenenfalls unter Zusatz von hydrophilen Kohlenhydraten, gemischt, so in eine stabile Emulsion überführt, abgefüllt und lyophilisiert oder zu einer Trinkemulsion verrührt.

ISSN 0433-6461

4 Seiten

Vorlage nicht besser kopierfähig_b

Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung galenischer Arzneiformen von Ciclosporinen, insbesondere von Cyclosporin A, unter Verwendung von Phospholipiden, **dadurch gekennzeichnet**, daß man Lösungen der Ciclosporine, insbesondere Cyclosporin A, in organischen Lösungsmitteln mit der Emulsion einer Fraktion des nativen Lungensurfactant gegebenenfalls unter Zusatz von hydrophilen Kohlenhydraten mischt und so in eine stabile Emulsion überführt, abfüllt und gegebenenfalls lyophilisiert.
2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man eine Fraktion des natürlichen Lungensurfactans folgender Zusammensetzung verwendet.

Phospholipide	70-90	Ma.-%
davon		
Phosphatidylcholin	40-55	Ma.-%
Phosphatidylethanolamin	5-15	Ma.-%
Phosphatidylglycerol	2-5	Ma.-%
Sphingomyelin	5-15	Ma.-%
Phosphatidylserin	0,5-1,5	Ma.-%
Phosphatidylinosit	0,5-1,5	Ma.-%
Lysophosphatidylcholin	0,5-1,5	Ma.-%
andere	5-10	Ma.-%
Glyceride	0-3	Ma.-%
Cholesterol	5-15	Ma.-%
freie Fettsäuren	2-5	Ma.-%
surfactantassoziiertes Protein B	1-5	Ma.-%

3. Verfahren nach Anspruch 1 und 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß die verwendete Fraktion des Lungensurfactants vorzugsweise folgende Zusammensetzung aufweist

Phospholipide	82,4	Ma.-%
davon		
Phosphatidylcholin	54,3	Ma.-%
Phosphatidylethanolamin	5,9	Ma.-%
Phosphatidylglycerol	3,1	Ma.-%
Sphingomyelin	5,9	Ma.-%
Phosphatidylserin	1,1	Ma.-%
Phosphatidylinosit	0,9	Ma.-%
Lysophosphatidylcholin	1,2	Ma.-%
andere	10	Ma.-%
Glyceride	keine	
Cholesterol	11,3	Ma.-%
freie Fettsäuren	4,9	Ma.-%
surfactantassoziiertes Protein B	1,4	Ma.-%

4. Verfahren nach Anspruch 1-3, **dadurch gekennzeichnet**, daß man aus einer ethanolischen Lösung von Cyclosporin A und einer wäßrigen Emulsion der Lungensurfactantfraktion eine stabile Emulsion herstellt, die auf ein Masseanteil Cyclosporin A mindestens den zweifachen Masseanteil Lungensurfactantfraktion enthält.
5. Verfahren nach Anspruch 1-4, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Lösung des Cyclosporins mit einer wäßrigen Emulsion des Lungensurfactants, die als hydrophile Kohlenhydrate Saccharose und/oder Carboxymethylcellulose enthält, zu einer Trinkemulsion verrührt wird.
6. Verfahren nach Anspruch 1-5, **dadurch gekennzeichnet**, daß die erhaltene cyclosporinhaltige Emulsion abgefüllt und lyophilisiert wird.

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer galenischer Zusammensetzungen für Ciclosporine, insbesondere für Cyclosporin A. Die Erfindung kann in der pharmazeutischen Industrie zur Herstellung stabiler, gut resorbierbarer Arzneiformen des Immunsuppressivums Cyclosporin A Anwendung finden.

Auf die Probleme, welche mit der Herstellung von Applikationsformen für hydrophobe und oder lipophile, pharmakodynamisch wirksame Peptide verbunden sind, ist wiederholt hingewiesen worden. Solche Zusammensetzungen sind teilweise instabil oder sie weisen nur eine geringe Bioverfügbarkeit auf. Es hat daher nicht an publizierten technischen Lösungen gefehlt, die hier Abhilfe schaffen sollten. So ist es aus der DE-OS 2907 460 bekannt, monocyclische Peptide mit mindestens einer der nachfolgenden Komponenten zu mischen:

- a) einem nichtionischen Ester eines Triglycerides mit einem Propylenglykol
- b) einem gesättigten Fettsäuretriglycerid und
- c) einem Mono- oder Diglycerid.

Als Transesterifikationsprodukt gemäß a) wird das Handelsprodukt LABRAFIL® eingesetzt und als Fettsäuretriglycerid das handelsübliche MIGLYOL®. In der AT-PS 375828 wird ein Verfahren zur Herstellung einer zur oralen oder parenteralen Verabreichung bestimmten Komposition, enthaltend ein Cyclosporin beschrieben, welches dadurch gekennzeichnet ist, daß man Cyclosporin mit einem TRÄGER gemischt, der die folgenden Komponenten enthält:

- a) ein nichtionisches Transesterifikationsprodukt eines Ölsäuretriglycerids mit einem Propylenglykol
- b) ein pflanzliches Öl und
- c) Äthanol.

Auch hier werden die Handelsprodukte LABRAFIL® und Myritol® bestimmungsgemäß verwendet.

Zur Verhinderung des nephrotoxischen Effektes wurden in der WO-PS 87 06463 Cyclosporine zusammen mit Fettsäurekomponenten oder deren Salzen gemischt. Ferner ist es aus der WO-PS 87 02219 bekannt, wasserunlösliche, bioaktive Wirkstoffe, u.a. das Cyclosporin, in Form von α -Tocopherol-Vesikeln (ATV) zu applizieren, womit im Vergleich zu Phospholipidvesikeln (MLV) ein hoher Einschlußeffekt ermöglicht werden soll.

Eine lymphothrophe Zusammensetzung mit Cyclosporin wurde in der JP-OS 1 280 435 beschrieben. Diese Arzneiform wurde erhalten aus einer Dispersion von Cyclosporinen in Wasser mit einer oberflächenaktiven Substanz. Als solche finden in diesem Patent Verwendung: Glycerinfettsäureester, Sucrosefettsäureester, Sorbitanfettsäureester, Sojabohnenphospholipid oder Polyglykolfettsäureester.

Die bisher bekannten Möglichkeiten zur Herstellung hochwirksamer und stabiler Arzneiformen cyclischer Peptide, insbesondere von Cyclosporin A, sind jedoch nach wie vor nicht optimal infolge ungenügender Bioverfügbarkeit des Wirkstoffes, Eigenwirkung der zugesetzten Hilfsstoffe, mangelhafte Stabilität der Arzneiform und hoher Herstellungskosten.

Es ist daher das Ziel der Erfindung, pharmakodynamisch wirksame Cyclosporine, insbesondere Cyclosporin A, in einer einfach und kostengünstig herstellbaren Arzneiform bereitzustellen, die eine hohe Stabilität und gute Bioverfügbarkeit aufweist und auch bei Dauermedikation unproblematisch applizierbar ist.

Der Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, die geschilderten Nachteile der bekannten technischen Lösungen zu überwinden und die Herstellung einer stabilen Arzneiform für Cyclosporine, insbesondere für Cyclosporin A, zu ermöglichen. Erfindungsgemäß wurde die Aufgabe nun dadurch gelöst, daß man Lösungen der Cyclosporine, insbesondere Cyclosporin A, in organischen Lösungsmitteln mit der Emulsion einer Fraktion des nativen Lungensurfactants, gegebenenfalls unter Zusatz von hydrophilen Kohlenhydraten, mischt und so in eine stabile Emulsion überführt, abfüllt und gegebenenfalls lyophilisiert. Als Fraktion des nativen Lungensurfactants wird die Phospholipidfraktion folgender Zusammensetzung verwendet.

Phospholipide	70-90	Ma.-%
davon		
Phosphatidylcholin	40-55	Ma.-%
Phosphatidylethanolamin	5-15	Ma.-%
Phosphatidylglycerol	2-5	Ma.-%
Sphingomyelin	5-15	Ma.-%
Phosphatidylserin	0,5-1,5	Ma.-%
Phosphatidylinosit	0,5-1,5	Ma.-%
Lysophosphatidylcholin	0,5-1,5	Ma.-%
andere	5-10	Ma.-%
Glyceride	0-3	Ma.-%
Cholesterol	5-15	Ma.-%
freie Fettsäuren	2-5	Ma.-%
surfactantassoziiertes Protein B	1-5	Ma.-%

Hergestellt werden kann eine solche Phospholipidfraktion z.B. gemäß DD-PS 231 189 Beispiele 5 und 6. Im einzelnen werden dazu 0,05 bis 2 g natürliches Lungensurfactant je ml eines Lösungsmittels, z.B. Chloroform, gelöst. Mittels Aceton kann man aus dieser Lösung die Phospholipidfraktion bei Temperaturen zwischen -20°C und $+40^{\circ}\text{C}$ ausfällen. Dabei kommen auf einen Volumenteil chloroformige Wirkstofflösung 0,5 bis 10 Teile Aceton. Der Niederschlag wird vom Lösungsmittel befreit und ist in Wasser leicht emulgierbar.

Zur Herstellung der erfindungsgemäßen neuen galenischen Zusammensetzung wird vorteilhaft so gearbeitet, daß man aus einer ethanolischen Lösung von Cyclosporin A und einer wäßrigen Emulsion der Lungensurfactant-Fraktion eine stabile Emulsion herstellt, welche auf einen Masseanteil Cyclosporin A mindestens den zweifachen Masseanteil Lungensurfactant-Fraktion enthält.

Nach einer Variante der Erfindung ist es auch möglich, die Lösung des Cyclosporins mit einer wäßrigen Emulsion des Lungensurfactants, die als hydrophile Kohlenhydrate Saccharose und/oder Carboxymethylcellulose enthält, zu einer Trinkemulsion zu verrühren. Nach einer anderen Ausführungsform der Erfindung, die ebenfalls bevorzugt ist, wird die erhaltene cyclosporinhaltige Emulsion abgefüllt und lyophilisiert.

Die günstigste technologische Ausführungsform der Erfindung besteht darin, daß man eine ethanolische Cyclosporin-A-Lösung mit Hilfe eines hochtourigen Rührers wie beispielsweise eines Ultra-Turrax in die Emulsion der Phospholipidfraktion des Lungensurfactants einrührt.

Dieser gute Stabilisierungseffekt der speziellen Fraktion des Lungensurfactants war nicht zu erwarten, da man nach dem in der WO-PS dargelegten Stand der Technik annehmen mußte, daß Phospholipidvesikel im allgemeinen zu diesem Zweck nur unbefriedigende Ergebnisse liefern.

Die Erfindung wird an Hand der nachfolgenden Ausführungsbeispiele näher erläutert, ohne sie jedoch damit einzuschränken.

Beispiel 1

1,7g Cyclosporin A werden in 8ml Ethanol gelöst. Gleichzeitig werden 3,3g Phospholipidfraktion des Lungensurfactants folgender

Zusammensetzung		
Phospholipide	82,4	Ma.-%
davon		
Phosphatidylcholin	54,3-55	Ma.-%
Phosphatidylethanolamin	5,9	Ma.-%
Phosphatidylglycerol	3,1	Ma.-%
Sphingomyelin	5,9	Ma.-%
Phosphatidylserin	1,1	Ma.-%
Phosphatidylinosit	0,9	Ma.-%
Lysophosphatidylcholin	1,2	Ma.-%
andere	10	Ma.-%
Glyceride	keine	
Cholesterol	11,3	Ma.-%
freie Fettsäuren	4,9	Ma.-%
surfactantassoziiertes Protein B	1,4	Ma.-%

in Wasser mittels eines Ultra-Turrax emulgiert. Zu der Emulsion wird unter Rühren die Cyclosporin-Lösung zugegeben. Das so erhaltene, in emulgierter Form vorliegende Gemisch wird portionsweise zu 5ml abgefüllt, tiefgefroren und lyophilisiert.

Beispiel 2

0,8g Cyclosporin A werden in 10ml Ethanol gelöst. Gleichzeitig werden 1,7g der im Beispiel 1 genannten Lungensurfactantfraktion in einer Saccharoselösung aus 50g Saccharose und 30g Wasser mittels eines Ultra-Turrax emulgiert. Zu der Emulsion wird unter Rühren mit dem Ultra-Turrax die ethanolische Cyclosporinlösung zugegeben. Das so erhaltene, in emulgierter Form vorliegende Gemisch wird portionsweise als Trinkemulsion bzw. Sirup abgefüllt.

Beispiel 3

2,5g Cyclosporin werden in 10ml Ethanol gelöst. Gleichzeitig werden 7,5g der im Beispiel 1 genannten Lungensurfactantfraktion in 65ml Wasser mittels eines Ultra-Turrax emulgiert. Zu der Emulsion wird unter Rühren mit dem Ultra-Turrax die ethanolische Cyclosporinlösung gegeben. Das so erhaltene, in emulgierter Form vorliegende Gemisch wird portionsweise zu 5ml abgefüllt und wie in Beispiel 1 weiterverarbeitet.

Beispiel 4

2,5g Cyclosporin A werden in 10ml Ethanol gelöst. Gleichzeitig werden 12,5g der im Beispiel 1 genannten Lungensurfactantfraktion in 65ml Wasser unter Rühren mit dem Ultra-Turrax emulgiert. Zu der Emulsion wird unter Rühren mit dem Ultra-Turrax die ethanolische Cyclosporinlösung zugegeben. Das so erhaltene, in emulgierter Form vorliegende Gemisch wird wie im Beispiel 1 weiterverarbeitet.

Beispiel 5

0,8g Cyclosporin A werden in 4ml Ethanol gelöst. Gleichzeitig werden 1,7g der im Beispiel 1 genannten Lungensurfactantfraktion in 25ml einer 1,5%igen, wäßrigen N-Carboxymethylcelluloselösung mittels eines Ultra-Turrax emulgiert. Zu der Emulsion wird unter Rühren mit dem Ultra-Turrax die ethanolische Cyclosporinlösung zugegeben. Das so erhaltene, in emulgierter Form vorliegende Gemisch wird portionsweise zu 5ml abgefüllt.