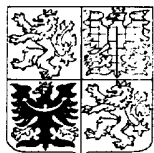


PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

286 686

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: 1995 - 1054

(22) Přihlášeno: 25.04.1995

(30) Právo přednosti:
21.11.1994 HU 1994/3328

(40) Zveřejněno: 17.07.1996
(Věstník č. 7/1996)

(47) Uděleno: 07.04.2000

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 14.06.2000
(Věstník č. 6/2000)

(13) Druh dokumentu: B6

(51) Int. Cl.⁷:

A 61 K 38/13

A 61 K 31/355

A 61 P 37/00

A 61 P 29/00

A 61 P 31/10

A 61 P 33/00

(73) Majitel patentu:

BIOGAL Gyógyszergyár
RT, Debrecen, HU;

(72) Původce vynálezu:

Kovács István, Debrecen, HU;
Jusztin Márta, Debrecen, HU;
Takacs Erzsébet, Debrecen, HU;
Balázs Zoltán, Debrecen, HU;
Kiss Ildikó, Ebes, HU;
Varga Zsolt, Debrecen, HU;
Jancsó Sándor, Debrecen, HU;
Heim Csaba, Debrecen, HU;
Kánya Ildikó, Debrecen, HU;
Erdőháti Erzsébet, Konyár, HU;
Jarabin Márta, Debrecen, HU;

(74) Zástupce:

Hakr Eduard ing., Přístavní 24, Praha 7,
170 00;

(54) Název vynálezu:

**Perorální cyklosporinový mnohonásobný
emulzní prekoncentrát**

(57) Anotace:

Popisuje se perorální cyklosporinový mnohonásobný emulzní prekoncentrát obsahující surfaktant, ethanol, lipofilní a/nebo amfifilní rozpouštědlo, kterýžto prekoncentrát obsahuje 5 až 30 % hmotn. cyklosporinu, 5 až 30 % hmotn. tokoferyl-polyethylenglykolesteru karboxylové kyseliny se 4 až 8 atomy uhlíku, 5 až 20 % hmotn. ethanolu, 20 až 55 % hmotn. lipofilního rozpouštědla a/nebo 10 až 55 % hmotn. amfifilního rozpouštědla a pokud je to žádoucí 10 až 20 % hmotn. kotenzidu.

CZ 286686 B6

Perorální cyklosporinový mnohonásobný emulzní prekoncentrátOblast techniky

5

Vynález se týká perorálního cyklosporinového mnohonásobného emulzního prekoncentrátu, obsahujícího povrchově aktivní činidlo, ethanol a lipofilní a/nebo amfifilní rozpouštědlo.

10

Dosavadní stav techniky

Cyklické poly-N-methylované undekapeptidy, náležející do skupiny cyklosporinu, mají běžně imunosupresivní, protizánětlivý, fungicidní a antiparazitární účinek. Od objevení cyklosporinu A, který byl jako první izolován, byla izolována a identifikována široká škála přírodně vyskytujících se cyklosporinů. Mnohé z nich byly připraveny semisynteticky nebo synteticky.

Prvotní indikace cyklosporinu A je prevence rejekce orgánových transplantátů. Další oblast imunosupresivní terapie je léčba vážných chronických autoimunních onemocnění (lupus erythematosus, glomerulonefritis, hemolytická anémie, myasthenia gravis, roztroušená skleróza). V případě orgánové/tkáňové transplantace léčba pacientů začíná intravenózním podáním vhodného preparátu a později v průběhu terapie jsou používány perorální farmaceutické preparáty. Co se týče posledně zmíněných přípravků je těžké vyvinout optimální kompozici, jelikož kvůli chemické struktuře a nízké rozpustnosti cyklosporinu ve vodě je jeho perorální absorpce relativně nízká. Přesto během vývoje perorálních farmaceutických přípravků obsahujících cyklosporin, je nejdůležitější vytvořit takovou kompozici výrobku, která bude mít výrazné zlepšení v absorpci aktivní složky.

Z patentové literatury je známá řada metod, kde aktivní složka je rozpuštěna ve směsi přírodních rostlinných olejů nebo syntetických esterů mastných kyselin a různých surfaktantů takových jako transesterifikované polyethylenglykoly, cukerné estery mastných kyselin, estery mastných kyselin a sorbitanu, jejichž rozpustnost je případně zvyšována přidáním ethanolu (švýcarský patent č. 636 013).

Formy farmaceutických kompozic získané výše zmíněnou cestou a obsahující rozpuštěný cyklosporin mají následující obecný rys: v případě roztoku k pití pacient předtím než si ho vezme, udělá emulzi typu olej ve vodě, připravenou v čase potřeby nebo v případě měkkých želatinových kapslí po rozpadu v žaludeční šťávě je formována emulze typu olej ve vodě, a její olejová fáze udržuje aktivní složku v rozpuštěné formě. Samozřejmě fakt sám, že aktivní složka je rozpuštěna v olejové fázi není dostačující pro absorpci, lék se rozpustí také v gastrointestinální šťávě. Toto je zajištěno přidáním povrchově aktivními materiály. Tento fakt je zdůrazněn v německé patentové přihlášce č. 3 930 928 nárokuje proces přípravy mikroemulzního prekoncentrátu.

Tento přípravek obsahuje hydrofilní fázi a triglyceridy mastných kyselin jako lipofilní fázi a povrchově aktivní materiál.

Mikroemulze o koloidní velikosti části zajišťuje velký specifický povrch pro přechod do tělesných tekutin.

Základní problém s roztokem použitým především v roztoku k pití a v měkkých želatinových kapslích, který je popisován v různých patentech kromě limitované absorpce je nestabilita olejové fáze; mastné oleje žluknou a nepříjemná chuť léku překáží v jeho využití. Další nevýhodou může být precipitace aktivní složky nebo vehikula při nižší teplotě. Tento fakt nedovoluje uskladnění kompozice na chladném místě, což z druhé strany může být nežádoucí

z hlediska vlastní chemické stability. Nadto povrchově aktivní materiály, které představují větší část roztoku, nejsou kompatibilní s želatinovým filmem a dělají tak přípravu měkkých želatinových kapslí obtížnější.

- 5 Problémům stability spojeným s vehikuly lze předcházet procesem popsaným v maďarské patentové přihlášce č. 208 491, kde aktivní složka je rozpuštěna ve směsi ethanolu a propylenglykolu, která obsahuje poloxamer jako povrchově aktivní činidlo. Použitím tohoto roztoku jako roztoku k pití se získá suspenze, velikost jejích částic je rovněž blízká velikosti koloidních částic, a z této suspenze je stupeň absorpce téměř stejný jako u jiných komerčně dostupných kompozic.

15 Z hlediska formulace vyrostl jiný problém. Totiž je velmi dobře známo, že roztoky připravované s hydrofilním rozpouštědlem nemohou být plněny do želatinových kapslí, tudíž pro přípravu jak systému tvořícího suspenze tak systému tvořícího emulze mohou být použity pouze lipofilní a/nebo amfifilní média.

Dalším kritériem přípravy želatinových kapslí je, že obě vehikula a celý roztok musí být kompatibilní s pouzdem a nedělat ho měkčím nebo křehkým.

- 20 Perorální kompozice podle patentových přihlášek zmíněných výše a obsahující cyklosporin v roztoku, tvoří emulzi ve vodném médiu, ve speciálních případech mikroemulzi během terapeutické aplikace. Pokud jsou obecně neionogenní nebo v některých případech anionické povrchově aktivní složky přítomny ve farmaceutickém přípravku ve významném množství, umožňuje to absorpci aktivní složky za fyziologických podmínek.

25 Při poruchách týkajících se neurohumorálního stejně tak i hepatického systému a jestliže se uvažuje také o vedlejších účinku cyklosporinu (gastrointestinální a hepatické poruchy), absorpce aktivní složky (složek) z gastrointestinálního traktu se stávají problematickými díky oligocholii. Přítomnost žlučových kyselin a jejich solí je rozhodně nutná pro degradaci a trávení nosičů tukového charakteru a pro absorpci aktivních složek, které jsou v nich rozpuštěny. Ačkoli emulzní a mikroemulzní prekoncentráty, které byly vyvinuty pro perorální cyklosporinové přípravky (Sandimmun, Sandimmun Optoral, Sandimmun Neoral, výrobce: Sandoz AG; Švýcarsko) zlepšují absorpci aktivní složky rovněž v případě sníženého množství solí žlučových kyselin, neobsahují žádnou komponentu, která by je mohla nahradit. (SCRIPT č. 1861. 5. října 35 1993, s. 21, Aerzte Ztg. 5. 10. 1993. s. 2/4).

Podstata vynálezu

- 40 Předmětem vynálezu je příprava cyklosporin obsahující, dobře absorbovatelné perorální kompozice o biologické dostupnosti vyšší než 40 až 48 %, tj. biologické dostupnosti výše popsané kompozice.

45 Vedle zajištění chemické stability cyklosporinu, bylo cílem vyvinout takovou kompozici, z které by se ani aktivní složka ani vehikula nevysrážela během skladování na chladném místě (5 až 15 °C), což by umožnilo prodloužit skladovatelnost přípravku. Cílem však bylo také vyvinout kompozici, v které jsou vehikula chemicky stabilní, neoxidují a nežluknou, poněvadž jsou důkladně vybírána a oxidace je inhibována pomocí vhodného vehikula.

- 50 Během zkoumání vehikul podporujících rozpustnost a absorpci aktivní složky v gastrointestinální tekutině, bylo s překvapením zjištěno, že absorpce tokoferyl–polyethylenglykolesterů polykarboxylových kyselin nevyžaduje přítomnost žlučových kyselin, nadto absorpce léku, v tomto případě cyklosporinu, v nich rozpuštěných se také výrazně zlepšila. V experimentech byl zvolen výrobek Eastman Fine Chemicals (Kingsport, TN 37662–5300, USA), který je dostupný

pod obchodním názvem Vitamin E TPGS. Vitamin E TPGS je chemicky d-alfa-tokoferyl-polyethylenglykol (1000) sukcínát, což je stechiometricky definovaný, homogenní surfaktant. Podobně pokud jde o jeho stavební komponenty, je farmaceuticky přijatelný, nemá iritující ani senzibilizující efekt, není toxický (LD_{50} je vyšší než 5 g/kg u bílé myši).

Během této výzkumné práce byly mnohonásobně emulzní prekoncentráty připravovány použitím Vitaminu E TPGS a o sobě známých rostlinných a syntetických mastných olejů jakož i amfifilitických rozpouštědel. Tyto roztoky se podstatně liší např. od liposomů popisovaných v mezinárodní patentové přihlášce č. WO 87/02219, které obsahují vehikuly tvořené tris-(hydroxymethyl)aminomethanovou solí tokoferyl-hemisukcinátu a používají se především pro parenterální a místní zřídka perorální aplikaci. Liposomy jsou připravovány za specifických okolností pomocí ultrazvukové léčby s rozsáhlým energetickým přenosem.

Cílem bylo připravit cyklosporinový roztok s lipofilním a/nebo amfifilním rozpouštědlem, který může být snadněji aplikován ve formě roztoku k pití a/nebo želatinových kapslí. Když roztok podle vynálezu obsahující aktivní složku je smíchán s vodou, čajem, ovocným džusem nebo mlékem (kakaem) dle pacientova přání, mnohonásobná emulze (typu voda/olej/voda) se tvoří spontánně bez přenosu energie. V případě želatinových kapslí je emulze tvořena v žaludeční šťávě po rozpadu z kapsle.

Z hlediska formulace se zdál být zvláště výhodný roztok, který měl složení: Cyklosporin A: Vitamin E TPGS: Miglyol 812: ethanol = 10 : 30 : 50 : 10. Mícháním 2 až 5 ml tohoto roztoku s přibližně 50 ml vody, se získá jemně rozptýlená mnohonásobná emulze s velikostí částí (50 až 500 nm) blízkou koloidnímu měřítku.

Vysoce viskózní roztok může být plněn při asi 30 °C jak do měkkých tak do tvrdých kapslí (LICAPS); posledně zmíněné jsou rovněž výhodně hermeticky uzavřeny.

Z mnohonásobné emulze, která byla vytvořena nebo se tvoří během terapeutické aplikace, je absorpce aktivních složek jako cyklosporinu výhodná. Současně je třeba brát v úvahu, že vedle dávky cyklosporinu 2.5 až 13 mg/kg denně, byla v tomto případě identická dávka Vitaminu E.

Nově je v terapii více a více pozornosti věnováno Vitaminu E díky jeho výhodnému fyziologickému efektu. Kromě léčby onemocnění, které souvisí s těhotenstvím jakož i s malabsorpcí a svalovými dystrofiemi, může být výhodně používán jako činidlo vázající volné radikály pro prevenci a terapii srdečních a kardiovaskulárních onemocnění, např. srdeční nedostatečnosti (Stamfer M. J. a kol., New England J. of Med. 328 1444 (1993)).

V tomto případě Vitamin E hraje důležitou roli v metabolismu kyseliny arachidonové; ovlivňuje tvorbu prostaglandinu inhibicí uvolňování kyseliny arachidonové a inhibicí enzymové aktivity lipoxigenázy a kromě toho inhibuje agregaci trombocytů (Ellis, G. P., Progress in Medicinal Chemistry 25. Elsevier, Amsterdam, 1988). Tento efekt Vitaminu E může snížit nefrotoxický účinek cyklosporinu a z tohoto hlediska je více výhodným činidlem než rybí olej obsahující omega-3-nenasycené mastné kyseliny (mezinárodní patentová přihláška č. 87/06463), protože jeho složení je určeno a konstantní.

Denní dávka perorálně podaného Vitaminu E může dosáhnout až 200 až 300 mg. Nelze tedy uvažovat o jeho toxicitě. Navzdory tomu, zvláště proto, že chronické podávání vyžaduje imunosupresivní terapie, množství Vitaminu E – v tomto případě jako adjuvans a vehikula – musí být sníženo.

Snižováním poměru surfaktantu je také snižována požadovaná výška stupně disperzity emulze. Proto z fyzikálně-chemických a farmaceutických důvodů se zdálo být praktické použít komplexní emulgátorový systém.

Skutečnost, že tokoferyl–polyethylenglykolestery kyseliny sukcinové v systému, který byl použit, jsou nekompatibilní s obvykle používanými tensidy o nízké hodnotě hydrofilně–lipofilní rovnováhy (hodnotě HLB), jako např. polyethylenglykolestery mastných kyselin a ethery, byla
 5 příčinou obtíží. S překvapením však bylo zjištěno, že ve vhodném lipofilním a/nebo amfifilním rozpouštědle nebo ve směsi rozpouštědel přidáním esterů mastných kyselin a sorbitanu, které jsou charakterizované nízkými HLB hodnotami, jako je sorbitan–monolaurát, sorbitan–monopalmitát, sorbitan–monostearát a sorbitan–monooleát (jejich HLB hodnoty jsou 8,6, 6,7, 4,7, 4,3) jakož i alkyl–polyglykolethery esterů kyseliny orthofosforečné (výrobek běžně dostupný
 10 pod obchodním názvem Hostapat), může být získána mnohonásobná emulze typu voda/olej/voda, jejíž velikost kapek a tloušťka dvojvrstvy v její vnitřní fázi nepřesahuje 0,2 až 0,1 mikrometrů, celá emulzní kapka typu voda/olej/voda v lipofilním rozpouštědle a v lipofilním/amfifilním pomocném rozpouštědle (popsáno dále) nepřesahuje 10 mikrometrů a v amfifilním rozpouštědle samotném 30 mikrometrů.

15
 Předmětem vynálezu je tudíž perorální cyklosporinový mnohonásobný emulzní prekoncentrát obsahující surfaktant, ethanol, lipofilní a/nebo amfifilní rozpouštědlo v takovém složení, že tento přípravek obsahuje od 5 do 30 % hmotn. cyklosporinu, od 5 do 30 % hmotn. tokoferyl–polyethylenglykolesteru karboxylové kyseliny se 4 až 8 atomy uhlíku, od 5 do 20 % hmot.
 20 ethanolu a od 20 do 55 % hmotn. lipofilního rozpouštědla a/nebo od 10 do 55 % hmotn. amfifilního rozpouštědla a navíc, pokud je to žádoucí, od 10 do 20 % hmotn. kotenzidu.

Použité mastné oleje jsou známy z literatury a patentových přihlášek zmíněných výše. V tomto případě rozpouštědla byla použita jako vehikula, a umožnila vznik předmětu vynálezu, což je
 25 mnohonásobný emulzní prekoncentrát s tensidy a kotenzidy. Vitamin E TPGS je přítomen nejen jako emulgační činidlo a adjuvans, ale inhibuje změny výše zmíněných mastných olejů, tím, že zabraňuje jejich žluknutí. V tomto případě tedy nebylo nutné snížit počet komponent kompozice antioxidantem.

30 Nevýhodou běžně komerčně dostupných výrobků je, že při nižších teplotách (5 až 15 °C) surfaktanty tuhnou a občas aktivní složka precipituje z roztoku. Tento fakt nedovoluje skladovat kompozici na chladném místě, ačkoli precipitované materiály mohou být zase rozpuštěny zahřátím, což však snižuje pacientovu důvěru v lék. Proto běžně dostupné přípravky musí být skladovány přísně za pokojové teploty. Tento fakt ale, významně snižuje možnost dlouhodobého
 35 skladování.

Byl tedy vyvinut stabilní roztok, tj. mnohonásobný emulzní prekoncentrát, z kterého ani aktivní složka ani surfaktant neprecipituje během skladování na chladném místě (5 až 15 °C). Toho bylo
 40 dosaženo vhodným výběrem poměru kotenzidů a pomocných rozpouštědel.

Roztok pro roztok k pití, tj. mnohonásobný emulzní prekoncentrát může v případě potřeby obsahovat 20 % ethanolu, který udržuje tuhé a polotuhé komponenty v roztoku. Takový obsah ethanolu nezpůsobuje žádné obtíže v případě roztoku k pití, ale v případě kapslí snižuje stabilitu
 45 pouzdra a vysoký obsah ethanolu vyžaduje speciální hermeticky uzavřené balení kapslí.

Vysoká koncentrace ethanolu byla snížena přidáním triethyl–citrátu (Citroflex 2) nebo acetyl–triethyl–citrátu (Citroflex 2A), které mají speciální výhodu kompenzovat měkčící účinek plněného materiálu s relativně vysokým obsahem tensidu a nadto je vhodný pro přípravu stabilní
 50 tvar držící kapsle s požadovanou tvrdostí.

Výše popsaná dvě pomocná rozpouštědla, tj. ethanol a triethyl–citrát mají zejména tu výhodu, že v mnohonásobném emulzním systému typu voda/olej/voda zvyšují rozpustnost aktivní složky ve vodné fázi, konkrétně v místě smíchání s gastrointestinální tekutinou a výsledkem je její absorpce.

Jelikož je v mnohonásobném emulzním systému typu voda/olej/voda vnitřní fázi rovněž voda nebo vodný roztok, ethanol a někdy triethyl–citrát nebo jeho derivát difunduje do této vnitřní fáze z dvojvrstvy oleje a amfifilního rozpouštědla. Tato difúze je podporována faktem, že ethanol je volně mísitelný s vodou a triethyl–citrát tvoří 6,5 % nevodného roztoku. Jelikož je cyklosporin velmi rozpustný v obou pomocných rozpouštědlech, jeho rozpuštění v nich se stává snadnější; v gastrointestinálním traktu po rozštěpení tukové bariéry, se aktivní složka cestou difúze z tohoto více koncentrovaného roztoku dobře distribuuje na žaludeční a střevní sliznici a je absorbována.

Efekty kompozic podle vynálezu byly stanoveny ve srovnávacích pokusech na zvířatech.

Testovanými materiály byly kapsle připravené podle příkladu 3 a příkladu 5. Jako referenční materiál byly vybrány běžně komerčně dostupné kapsle Sandimmun obsahující 25 mg cyklosporinu A (výrobce: Sandoz AG; Švýcarsko).

Pro testy na zvířatech bylo použito 6 samců novozélandských králíků, jejichž váha byla v rozmezí 2,1 až 2,8 kg. Zvířata dostala standardní králíčí potravu (LATI) a vodu dle libosti. Zvířata byla držena odděleně při 20 +/- 2 °C.

Králíkům nebyla podána žádná potrava od odpoledne dne předcházejícího zahájení léčby (dvanáctihodinový půst).

Zvířatům byly podány 3 kapsle obou přípravků, což odpovídá asi dávce 30 mg cyklosporinu A/kg hmotnosti. Léčba byla prováděna dvojitým slepým pokusem a mezi jednotlivými léčbami byl dvoutýdenní interval. Pro měření bylo odebráno 0,5 až 1 cm³ krve z ušní žíly králíků do jednorázových zkumavek pro odběr krve, které obsahovaly kyselinu ethylendiamintetraoctovou (EDTA) jako antikoagulans. Krevní vzorky byly odebrány před zahájením léčby a poté 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 8 a 24 hodin po ukončení léčby. Vzorky byly uchovávány při teplotě 4 °C až do doby než byly analyzovány. Určení cyklosporinových koncentrací bylo uskutečněno pomocí metody TDx. Nástroje a činidla dodávaná Abbott Laboratories (USA) byla vhodná pro určení hladiny aktivní složky v neporušené krvi pomocí imunofluorescenční polarizační metody za použití monoklonálních protilátek.

Průměrné a konkrétní hodnoty krevních hladin zvířat jsou znázorněny na grafech, obr. 1 a obr. 2, kde jsou hodnoty koncentrace cyklosporinu (v mikrogramech na litr) vyneseny proti času. Z těchto údajů je vidět, že hodnoty krevních hladin kompozice podle příkladu 3 jsou o hodně vyšší než v případě kapslí Sandimmun a kromě toho v případě předešlé kompozice je maximální hladiny v krvi dosaženo v krátkém čase, již hodinu po podání. Hodnoty OPK (oblasti pod křivkou) pro periodu 0 až 24 hodin jsou 5,953 mg.h/l (+/- standardní odchylka 1,322) pro produkt podle vynálezu a 1,611 mg.h/l (+/- standardní odchylka 0,280) pro souběžně testované kapsle Sandimmun což svědčí o podstatně lepší biologické dostupnosti kompozice podle vynálezu. Hodnoty krevní hladiny kompozice připravované podle příkladu 5 (obr. 2) jsou také výrazně vyšší než pro kapsle Sandimmun. Hodnota OPK pro periodu 0 až 24 hodin je 5,52 mg.h/l (+/- standardní odchylka 0,784) ve srovnání s hodnotou 2,978 mg.h/l (+/- standardní odchylka 0,509) pro kapsle Sandimmun. Dalším důležitým rysem vynálezu je, že hodnota hladiny v krvi se snižuje pomaleji, když je aplikována kompozice podle vynálezu, což dokazuje, že efekt kompozice trvá delší dobu a umožňuje tak udržování stálé hladiny v krvi během dlouhotrvající léčby.

Byl proveden rovněž zrychlený test a test stability při skladování kapslí připravených podle vynálezu. Obsah aktivní složky byl určen pomocí vysoceúčinné kapalinové chromatografie (HPLC), podle Ph. Eur., 2. vydání, V.6.20.4.

Podmínky: kolony: LiChrosorb RP-18; μm , 200 x 4,6 mm. Eluční činidlo: acetonitril : methanol : pufr = 59 : 10 : 31. Pufr: 0,2 ml 85% (hmotn.) kyseliny fosforečné rozpuštěné v 500 ml destilované vody. Rychlost toku: 1 ml/min. Teplota kolony: 70 °C. Detekce: v ultrafialovém světle o vlnové délce 210 nm. Získané údaje jsou přítomny v následujícím přehledu.

Výsledky testu stability kompozice podle příkladu 3 a obsah aktivní složky v % hmot. jsou přítomny v tabulce.

(Obsah aktivní složky na začátku je 10,4 % hmotn.).

	1 měsíc	2 měsíce	3 měsíce	12 měsíců
60 °C	9,00	10,00	10,10	–
50 °C	10,00	10,10	10,10	–
40 °C	10,10	10,20	10,20	10,10
25 °C	–	–	10,20	10,12
25 °C	–	–	10,20	10,20

Na základě výše uvedených výsledků lze předpokládat, že kompozice podle vynálezu nevyžadují speciální skladovací podmínky. Z naměřených hodnot lze usoudit, že obsah aktivní složky kompozic skladovaných na chladném místě (5 až 15 °C) je stále dostatečný dokonce po 4 až 5 letech a lze je použít po terapeutické účely.

Popis obrázků

Na obrázku 1 je na ose y vynesena hladina cyklosporinu v krvi v $\mu\text{g/l}$ (označena HCK), na ose x je čas v hodinách (označeno Č). Symbol S znamená kapsle Sandimmun, symbol V znamená cyklosporinová kapsle podle vynálezu připravená podle příkladu 3.

Na obrázku 2 je na ose y vynesena hladina cyklosporinu v krvi v $\mu\text{g/l}$ (označena HCK), na ose x je čas v hodinách (označeno Č). Symbol S znamená kapsle Sandimmun, symbol V znamená cyklosporinová kapsle podle vynálezu připravená podle příkladu 5.

Vynález ilustrují následující příklady provedení vynálezu, jimž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Cyklosporin A	100 g
Vitamin E TPGS	300 g
Absolutní ethanol	100 g
Miglyol 812	500 g
celkem	1000 g

Vitamin E TPGS se rozpustí v činidle Miglyol 812 při teplotě 35 až 40 °C, přidá se absolutní ethanol a pak se v této směsi rozpustí cyklosporin A při teplotě 35 °C. Roztok se zfiltruje přes regenerovanou celulosovou membránu Sartorius SM 11604. Zfiltrovaný roztok se plní při teplotě 30 °C do oválných měkkých želatinových kapslí č. 5 nebo do tvrdých želatinových kapslí č. 3 a kapsle se uzavrou. Hmotnost náplně je 250 mg, obsah aktivní složky je 25 mg.

Příklad 2

	Cyklosporin A	100 g
5	Vitamin E TPGS	96 g
	Absolutní ethanol	192 g
	Sorbitan–monolaurát	192 g
	Miglyol 812	do 1000 ml

- 10 Vitamin E TPGS se rozpustí v činidle Miglyol 812 při teplotě 35 až 40 °C, přidá se absolutní ethanol, poté se v této směsi rozpustí cyklosporin A při teplotě 35 °C a směs se homogenizuje se sorbitan–monolaurátem. Homogenní roztok se filtruje přes regenerovanou regenerující celulosovou membránu Sartorius SM 11604 a pak se plní do vhodných lahví pro dávkování roztoku k pití a důkladně se zazátkuje. Všechny fáze technologického postupu se provádějí za
- 15 aseptických podmínek.

Roztok o specifické hmotnosti 0,96 g/cm³ obsahuje 100 mg/ml cyklosporinu A.

20 Příklad 3

	Cyklosporin A	105 g
	Vitamin E TPGS	150 g
	Absolutní ethanol	200 g
25	Sorbitan–monooleát	150 g
	Miglyol 812	<u>395 g</u>
	celkem	1000 g

- 30 Roztok se připravuje způsobem jako v příkladu 2. Roztok se zpracuje jako roztok k pití podle příkladu 2 nebo se plní do oválných měkkých želatinových kapslí č. 5. Roztok o specifické hmotnosti 0,96 g/cm³ obsahuje 100 mg/ml cyklosporinu A nebo v případě měkkých želatinových kapslí 0,25 ml náplně obsahuje 25 mg cyklosporinu A.

35 Příklad 4

	Cyklosporin A	150 g
	Vitamin E TPGS	150 g
	96% ethanol	200 mg
40	Sorbitan–monostearát	150 g
	Isopropyl–myristát	<u>350 g</u>
	celkem	1000 g

- 45 Vitamin E TPGS a sorbitan–monostearát se rozpustí v isopropyl–myristátu při teplotě 35 až 40 °C, pak se přidá 96% ethanol a v této směsi se rozpustí cyklosporin A při teplotě 35 °C. Homogenní roztok se zfiltruje přes regenerovanou celulosovou membránu Sartorius SM 11604 a pak se plní do oválných měkkých želatinových kapslí č. 6. Hmotnost náplně kapsle je 333 mg a obsahuje 50 mg cyklosporinu.

Příklad 5

	Cyklosporin A	100 g
	Vitamin E TPGS	100 g
5	Absolutní ethanol	100 g
	Sorbitan–monooleát	150 g
	Miglyol 812	200 mg
	Citroflex–2	<u>350 g</u>
	celkem	1000 g

10

Vitamin E TPGS se rozpustí v Miglyolu 812 při teplotě 35 až 40 °C, pak se smíchá s absolutním ethanolem a činidlem Citroflex–2 a poté se v této směsi rozpustí cyklosporin A při teplotě 35 °C. Směs se zhomogenizuje sorbitan–monooleátem. Homogenní roztok se zfiltruje přes regenerovanou celulosovou membránu Sartorius SM 11604. Zfiltrovaný roztok se plní do oválných

15

měkkých želatinových kapslí č. 5. Jedna kapsle obsahuje 25 mg cyklosporinu.

Příklad 6

20	Cyklosporin G	100 g
	Vitamin E TPGS	150 g
	Absolutní ethanol	150 g
	Sorbitan–monopalmitát	150 g
	Citroflex–2A	100 g
25	Slunečnicový olej do	1000 ml

30

Vitamin E TPGS a sorbitan–monopalmitát se rozpustí ve slunečnicovém oleji při teplotě 35 až 40 °C. Roztok se smíchá s absolutním ethanolem a poté se v této směsi rozpustí cyklosporin G při teplotě 35 °C. Směs se homogenizuje činidlem Citroflex–2A. Získaný roztok se zfiltruje přes regenerovanou celulosovou membránu s velikostí pórů 0,80 mikrometrů a pak se plní do měkkých želatinových kapslí č. 10. Jedna kapsle obsahuje 50 mg cyklosporinu G.

Příklad 7

35

	Cyklosporin A	300 g
	Vitamin E TPGS	150 g
	Absolutní ethanol	200 g
	Hostaphat KL 340 N	100 g
40	Sezamový olej	<u>250 g</u>
	celkem	1000 g

45

Vitamin E TPGS se rozpustí v sezamovém oleji při teplotě 35 až 40 °C. Roztok se smíchá s absolutním ethanolem, pak se v této směsi rozpustí cyklosporin A a homogenizuje se s přípravkem Hostaphat KL 340 N. Homogenní roztok se zfiltruje přes regenerovanou celulosovou membránu s velikostí pórů 0,80 mikrometrů a plní se do měkkých želatinových kapslí č. 6. Jedna kapsle obsahuje 100 mg cyklosporinu A.

50

Příklad 8

	Cyklosporin G	50 g
	Vitamin E TPGS	50 g
	Absolutní ethanol	200 g

Sorbitan–monolaurát	100 g
Olivový olej	<u>250 g</u>
celkem	1000 g

- 5 Vitamin E TPGS se rozpustí v olivovém oleji při teplotě 35 až 40 °C. Roztok se smíchá s absolutním ethanolem, poté se v této směsi rozpustí cyklosporin G a homogenizuje se sorbitan–monolaurátem. Homogenní roztok se filtruje přes regenerovanou celulosovou membránu s velikostí pórů 0,45 mikrometrů a plní se do měkkých želatinových kapslí č. 5. Jedna kapsle obsahuje 12,5 mg cyklosporinu G.

10

Příklad 9

- 15 Postupuje se způsobem popsaným v příkladu 8, ale místo do kapslí se výrobek plní do lahví vhodných pro dávkování roztoku k pití. Všechny kroky výroby se uskutečňují za aseptických podmínek.

Příklad 10

20

Cyklosporin A	100 g
60% (obj.) roztok Vitaminu E TPGS v polyethylenglykolu 200	150 g
Absolutní ethanol	50 g
25 Sorbitan–monooleát	150 g
Citroflex–2	<u>550 g</u>
celkem	1000 g

- 30 Vitamin E TPGS rozpuštěný v polyethylenglykolu se smíchá s absolutním ethanolem a činidlem Citroflex–2. V této směsi se rozpustí Cyklosporin A při teplotě 35 °C a homogenizuje se s sorbitan–monooleátem. Získaný roztok se zfiltruje přes regenerovanou celulosovou membránu Sartorius SM 11604 a pak se plní do oválných měkkých želatinových kapslí č. 5. Jedna kapsle obsahuje 25 mg cyklosporinu A.

35

PATENTOVÉ NÁROKY

40

1. Perorální cyklosporinový mnohonásobný emulzní prekoncentrát obsahující surfaktant, ethanol, lipofilní a/nebo amfifilní rozpouštědlo, **vyznačující se tím**, že obsahuje 5 až 30 % hmotn. cyklosporinu, 5 až 30 % hmotn. tokoferyl–polyethylenglykolesteru karboxylové kyseliny se 4 až 8 atomy uhlíku, 5 až 20 % hmotn. ethanolu, 20 až 55 % hmotn. lipofilního rozpouštědla a/nebo 10 až 55 % hmotn. amfifilního rozpouštědla a pokud je to žádoucí 10 až 20 % hmotn. kotenzidu.

45

2. Prekoncentrát podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že obsahuje jako lipofilní rozpouštědlo glyceridester mastné kyseliny s 8 až 14 atomy uhlíku.

50

3. Prekoncentrát podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že obsahuje jako amfifilní rozpouštědlo farmaceuticky přijatelný alkylester polykarboxylové kyseliny se 2 až 8 atomy

uhlíku obsahující v každé alkylové části 1 až 3 atomy uhlíku, výhodně triethyl–citrát nebo acetyl–triethyl–citrát.

5 4. Prekoncentrát podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že obsahuje jako kotenzid tenzid o hodnotě hydrofilně–lipofilní rovnováhy 4–10.

5. Prekoncentrát podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že obsahuje jako kotenzid estery sorbitanu a mastných kyselin s 10 až 19 atomy uhlíku.

10 6. Prekoncentrát podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že obsahuje jako kotenzid alkyl–polyglykolethery esterů kyseliny orthofosforečné.

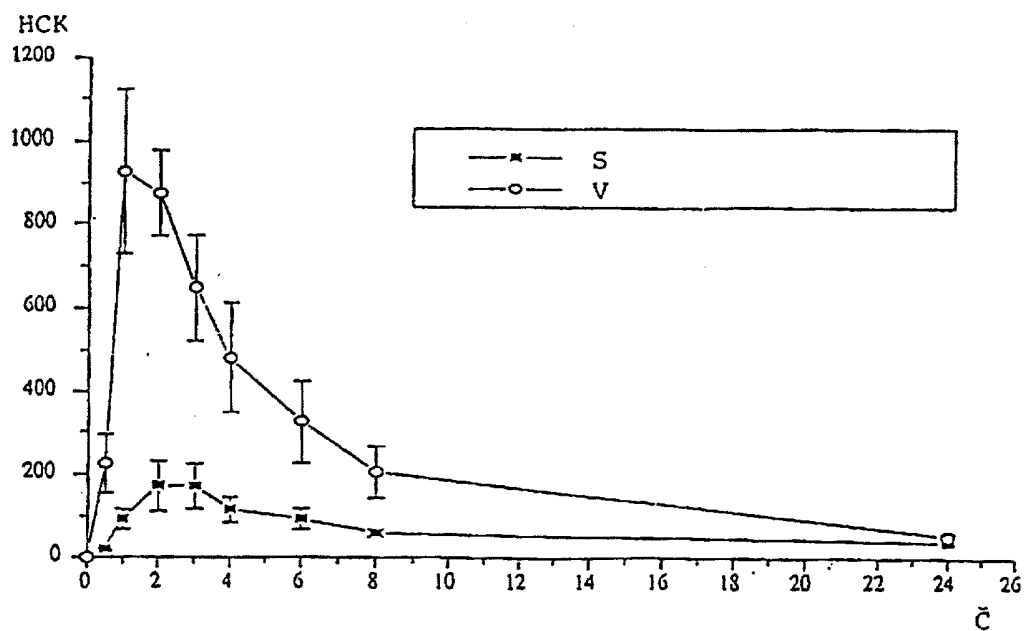
7. Prekoncentrát podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že obsahuje jako adjuvans a surfaktant d–alfa–tokoferyl–polyethylenglykol (1000) sukcinát.

15

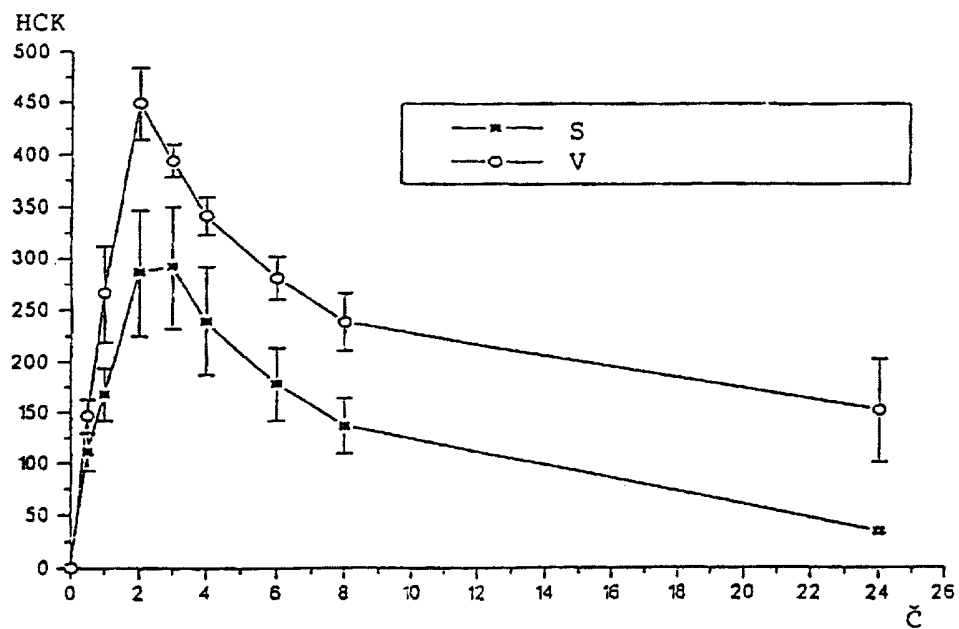
8. Prekoncentrát podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že obsahuje d–alfa–tokoferyl–polyethylenglykol (1000) sukcinát ve formě polyethylenglykolového roztoku.

20

1 výkres



Obr. 1



Obr. 2

Konec dokumentu
