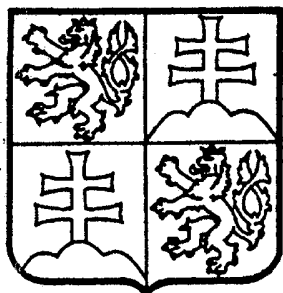


ČESKÁ A SLOVENSKÁ
FEDERATIVNÍ
REPUBLIKA

(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(21) 2304-92

(13) A3

(51) A 61 K 37/02
A 61 K 47/34

(22) 23.07.92

(32) 27.11.90, 27.11.91

(31) 90/HU7653, 91/HU9100050

(33) HU, WO

(40) 16.12.92

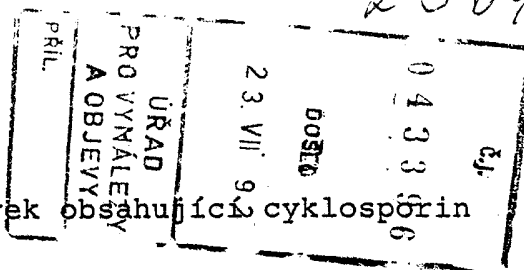
(71) BIOGAL Gyógyszergyár RT, Debrecen, HU;

(72) Orbán Ernő dr., Budapest, HU;
Tomori Lászlóné dr., Budapest, HU;
Kürthy Mária, Budapest, HU;
Balogh Tibor dr., Budapest, HU;
Jaszlits László dr., Budapest, HU;
Moravcsik Imre, Budapest, HU;
Kovács István dr., Debrecen, HU;
Jusziin Istvánné, Debrecen, HU;
Jancsó Sándor, Debrecen, HU;
Takács Erzsébet dr., Debrecen, HU;
Kiss Tamásné dr., Debrecen, HU;
Kovácz Antalné dr., Debrecen, HU;

(54) Orální farmaceutický přípravek, obsahující
cyklosporin a způsob jeho výroby

(57) Řešení se týká nových, terapeuticky použitelných orálních roztoků obsahujících jako účinnou přísadu cyklosporin, které vykazují výhodné absorpční vlastnosti. Řešení se také týká způsobu výroby těchto roztoků. Nové roztoky obsahují 1 díl hmotnostní jednoho nebo více cyklosporinů rozpuštěných ve 4 až 50 dílech objemových propy len glykolu, 0 až 25 dílech objemových ethanolu a 0,01 až 5 dílech hmotnostních polyoxyethylen/polyoxypropylenového blokového polymeru, v homogenním stavu. Na základě zkoušek prováděných při 100 stupňů C mají tyto roztoky stejnou stabilitu jako obchodně dostupný orální roztok Sandimmun.

2304-92



Orální farmaceutický přípravek obsahující cyklosporin
a způsob jeho výroby

Oblast techniky

Vynález se týká terapeuticky využitelných nových roztoků s obsahem cyklosporinu, které mají výhodné absorpční vlastnosti a které se hodí pro orální podávání. Dále se také vynález týká způsobu výroby těchto roztoků.

Dosavadní stav techniky

Cyklosporiny jsou cyklické oligopeptidy mikrobiologického původu. Díky jejich imunosupresivnímu účinku se jich v široké míře používá při transplantacích ledvin, jater, srdce, plic, slinivky břišní, pokožky a rohovky, aby se zabránilo odmítnutí transplantovaného orgánu. Dále se cyklosporinů používá při transplantacích kostní dřeně, za účelem inhibice tvorby protilátek, které vytváří transplantovaná kostní dřeň proti hostitelskému organismu (choroba "graft-versus-host"). Cyklosporinu se také používá pro léčbu autoimunních chorob, jako je rheumatoidní arthritida, diabetes mellitus I, systemická lupus erythematosus, scleroderma, Wegenerova granulomatosis, eosinofilní fascitis, primární cirrhosa jater a Gravesova a Crohnova choroba. Podobně se ho používá také pro léčbu myasthenia gravis, multiplex sclerosis a psoriasis.

Cyklosporiny jsou látky, které jsou ve vodě prakticky nerozpustné a které jsou vytvořeny z neutrálních aminokyselin hydrofobního charakteru. V důsledku jejich vysoké molekulové hmotnosti (nad 1 000), špatné rozpustnosti ve vodě a slabé absorpci /O. Siddiqui a Y.W. Chien: Nonparenteral Administration of Peptide and Protein Drugs, CRC Crit. Rev. Ther. Drug Car. 3, 195 - 208 (1986)/, se při přímém podání nebo při podání ve formě tradičních farmaceutických přípravků (jako jsou tablety, kapsle apod.) absorbují z gastrointestinálního traktu jen v nevýznamné míře.

Nejdůležitějším úkolem při vývoji farmaceutických přípravků obsahujících cyklosporin je proto nalézt způsob, jak zlepšit absorpci a biologickou dostupnost této účinné látky.

Z literatury je známa řada způsobů, při jejichž použití je možno zvýšit absorpci a biologickou dostupnost cyklosporinových účinných látek. Dále je uveden krátký přehled metod, které byly vypracovány pro přípravu roztoků určených pro orální podávání.

1) Rozpuštění cyklosporinu v sezamovém oleji a/nebo ve směsi neiontových povrchově aktivních látek a/nebo transesterifikovaných neiontových triglyceridů a/nebo lecithinů, ethyloléátu a transesterifikovaných neiontových povrchově aktivních látek a/nebo v neutrálním oleji (viz například švýcarský patent č. 636 013).

2) Rozpuštění cyklosporinu ve směsi transesterifikovaného produktu přírodního rostlinného oleje s polyalkylenpolyolem (jako je Labrafil M 1944 CS), jakož i rostlinného oleje s ethanolem (viz například švýcarský patent. 641 356 a US patent č. 4 388 307).

Shora uvedená metoda 1) je vhodná pro přípravu orálního roztoku nebo orální emulze, která je určena pro vypití, zatímco metoda 2) je užitečná pro výrobu orálního roztoku dispergovatelného ve vodě. Obchodně dostupný orální roztok Sandimmun^(R) (Sandoz Ltd., Basilej, Švýcarsko) je vyroben podle metody 2).

Oběma shora uvedenými metodami je možno vyrobit přípravky s poměrně vysokým obsahem účinné složky. Nevýhodou těchto přípravků je, že se v nich jako nosičových přísad používá rostlinných olejů, které jim jednak dodávají nepříjemnou olejovou chuť a které také při delším skladování žluknou a dochází u nich k dalším změnám, v jejich důsledku se chuť a zápach těchto přípravků ještě více zhoršují. Proces žluknutí je sice

možno omezit přísadou antioxidantů, ale nelze ho zcela vyloučit. Orální přípravky vyrobené shora uvedenými metodami je tedy možno uvádět na trh pouze s poměrně krátkou dobou expirace.

Úkolem tohoto vynálezu je vyvinout terapeuticky užitečné orální roztoky obsahující cyklosporin, které by neměly nevýhody známých roztoků a které by obsahovaly cyklosporinovou účinnou přísadu nebo účinné přísady - v kontrastu se známými roztoky - rozpuštěné v hydrofilním a nikoliv hydrofobním chemicky i mikrobiologicky stálém médiu, přičemž po zředění těchto roztoků vodou nebo vodnými roztoky by docházelo k výhodné absorpci účinné přísady nebo účinných přísad v gastrointestinálním traktu.

Podstata vynálezu

Nyní se v souvislosti s výzkumy na tomto poli s překvapením zjistilo, že lze tohoto cíle úplně dosáhnout tak, že se použije vhodných hydrofilních farmaceutických přísad (rozpouštědel a povrchově aktivních látek). Zjistilo se, že rozpuštěním jednoho nebo více cyklosporinů ve směsi propylen glykolu a polyoxyethylen/polyoxypropylenového blokového polymeru, popřípadě za přítomnosti ethanolu, vzniknou roztoky, v nichž se po smísení s vodou nebo vodnými roztoky (například ovocnými šťávami, mlékem nebo kakaovými nápoji) cyklosporiny vysrážejí ve formě jemně rozdělených disperzních částic. V gastrointestinálním traktu se takové cyklosporiny rychle absorbují, díky velkému povrchu částic účinné přísady a díky účinku blokového polymeru.

Toto zjištění je překvapující také proto, poněvadž je známo, že gastrointestinální absorpce léčiv hydrofobního charakteru, jako jsou cyklosporiny (například griseofulvin, chlorothiazid, nitrofurantoin, indoxol apod.) probíhá s podstatně lepší účinností z olejovitých roztoků nebo emulzí typu oleje ve vodě, než z odpovídajících vodných suspenzí s jemně roz-

dělenou účinnou látkou. Na rozdíl od podání do prázdného žaludku, výrazně stoupá hladina těchto léčiv v krvi, jestliže se před podáním konzumují potraviny bohaté na tuky, jako je například máslo nebo smetana /M. Gibaldi: Biopharmaceutics and Clinical Pharmaceutics, Lea and Febiger, Philadelphia (1984)/.

Shora uvedené skutečnosti podporují názor, že absorpci látek hydrofobního charakteru je možno s výhodou zlepšit za použití matric nebo roztoků lipidového typu. Je proto zároveň překvapující že je možno dosáhnout absorpce cyklosporinů z hydrofilních systémů ve stejném rozsahu, jaký je uveden výše, bez použití látek typu lipidů.

Shora uvedená tvrzení je možno prokázat pokusy na zvířatech, které jsou podrobněji popsány dále.

Zkoušený roztok : Roztok obsahující cyklosporin A, připravený způsobem popsaným v příkladu 2, o koncentraci 100 mg/ml.

Zkušební metoda : Na zkoušky na zvířatech se použije šesti samců novozélandského králíka o tělesné hmotnosti 2,7 až 3,5 kg. Zvířata se chovají odděleně při teplotě $20 \pm 2^{\circ}\text{C}$ a dostávají standartní králíčí potravu (LATI, Gödöllő) a vodovodní vodu ad libitum. (Králíkům nebyla podávána žádná potrava počínaje odpolednem dne předcházejícího podání přípravku). Zkoušený roztok byl podáván v dávce 25 ml/kg tělesné hmotnosti pomocí sondy a byl spláchnut stejným objemem vodovodní vody.

Před podáním roztoku a potom 1, 2, 3, 4, 6, 12 a 24 hodin po něm, se králíkům odebere vždy 5 ml krve z ušní žíly.

Koncentrace cyklosporinu A v krevních vzorcích se stanoví chromatografií HPLC. Získané výsledky jsou znázorněny na obr. 1, který představuje graf závislosti hladiny cyklosporinu A v krvi na době uplynulé od orálního podání roztoku.

Na základě uvedených dat je možno konstatovat, že cyklosporin A se dobře absorbuje z orálně podávaného roztoku. Nejvyšší hladiny v krvi se dosáhne 2 hodiny po podání. Po 24 hodinách je možno v krvi nalézt jen extrémně nízké množství cyklosporinu.

Předmětem vynálezu je proto nový, terapeuticky použitelný orální roztok obsahující cyklosporin, jako účinnou přísadu, ve směsi s hydrofilními rozpouštědly a povrchově aktivními látkami, který obsahuje 1 díl hmotnostní jednoho nebo více cyklosporinů rozpuštěných ve 4 až 50 dílech objemových propylenglykolu, 0 až 25 dílech objemových ethanolu a 0,01 až 5 dílech hmotnostních polyoxyethylen/polyoxypropylenového blokovaného polymeru, v homogenizovaném a popřípadě sterilním stavu.

Předmětem vynálezu je také způsob výroby tohoto nového orálního roztoku, jehož podstata spočívá v tom, že se jeden díl hmotnostní jednoho nebo více cyklosporinů rozpustí ve 4 až 50 dílech objemových propylenglykolu, 0 až 25 dílech objemových ethanolu a 0,01 až 5 dílech hmotnostních polyoxyethylen/polyoxypropylenového blokovaného polymeru a takto vzniklý roztok se homogenizuje a popřípadě sterilizuje filtrací.

Za použití způsobu podle vynálezu je možno hydrofobní cyklosporiny, které jsou nerozpustné nebo slabě rozpustné v obvyklých farmaceutických přísadách, například cyklosporin A a cyklosporin G nebo jakákoliv jejich směs v požadovaném poměru, převést na roztok, který má hydrofilní charakter, přičemž z tohoto roztoku lze dále získat disperzi s extrémně jemnými částicemi.

V přípravcích podle tohoto vynálezu je možno jako povrchově aktivních látek používat syntetických polyoxyethylen/polyoxypropylenových blokovaných polymerů (které jsou nazývány podle CTFA (Cosmetic, Toiletry and Fragrance Association) Poloxamerů) o molekulové hmotnosti v rozmezí od 1 000 do 1 500, přednostně Poloxameru - 124, - 184, -185, - 188, -237,

- 335, - 338 a - 407 nebo jejich směsí. Tyto blokové polymery jsou obchodně dostupné pod obchodním označením Pluronic nebo Lutrol (výrobce : BASF, Wyandotte Corp. Michigan, USA nebo BASF, Ludwigshafen, Německo). Velkou výhodou polyoxyethylen/polyoxypropylenových blokových polymerů je, že jsou bez chuti, jsou extrémně stálé a vykazují významné baktericidní a bakterio-statické účinky. Pro mikrobiologickou konzervaci roztoků připravených za použití těchto blokových polymerů, není proto nutné přidávání žádných dalších přísad (Pluronic Polyols Toxicity and Irritation Data, 3. vydání, BASF Wyandotte Corp., Wyandotte, Michigan, USA (1971)).

Vzájemný poměr propylenglykolu, ethanolu a povrchově aktivních činidel, kterých se používá v orálních roztocích obsahujících cyklosporin podle tohoto vynálezu se v každém případě určuje podle koncentrace cyklosporinu, které se má v přípravku dosáhnout.

Propylenglykolu se přitom přednostně používá v objemovém poměru (4 až 50) : 1, ethanolu se přednostně používá v objemovém poměru (0 až 25) : 1 a polyoxyethylen/polyoxypropylenového blokového polymeru se přednostně používá ve hmotnostním poměru (0,01 až 5) : 1, vždy vztaženo na hmotnost použitého cyklosporinu nebo cyklosporinů.

V přednostním provedení způsobu podle vynálezu se orální roztoky obsahující cyklosporin připravují rozpuštěním jednoho dílu hmotnostního cyklosporinu a 0,01 až 5 dílů hmotnostních polyoxyethylen/polyoxypropylenového blokového polymeru ve směsi obsahující 4 až 50 dílů objemových propylenglykolu a 0 až 25 dílů objemových ethanolu (nebo 4 až 50 dílů objemových propylenglykolu, pokud se ethanolu nepoužívá) při teplotě místnosti, t.j. při teplotě asi 20 °C.

Takto získaný roztok se popřípadě přefiltruje přes membránu z regenerované celulózy (Sartorius SM 116 04 s velikostí pórů 0,8 μ m) a v požadovaných dávkách naplní do vhodných skleněných lahví.

Farmaceutický přípravek připravený shora uvedeným způsobem je možno podávat po zředění vodou nebo vodnými roztoky. Vhodná dávka (navážka) roztoku se nalije do 100 až 150 ml vody, ovocné šťávy nebo chladného kakaového nápoje, směs se promíchá a potom orálně podá.

Způsobem podle vynálezu je možno jednoduše vyrobit dobře absorbovatelné orální cyklosporinové přípravky za použití přísad, kterých se běžně používá v terapeutické praxi. Přípravky, které se takto získají, jsou samy o sobě bez chuti, jsou stálé a nevyžadují zvláštní podmínky skladování. Jejich skladovatelnost je neomezená.

Vynález je blíže objasněn v následujících podrobných příkladech provedení. Tyto příklady mají výhradně ilustrativní charakter a rozsah vynálezu v žádném ohledu neomezuje.

Příklady provedení vynálezu

P ř í k l a d 1

Příprava orálního roztoku obsahujícího cyklosporin A

100 g cyklosporinu A se rozpustí ve 490 ml propylen-glykolu (kvalita podle USP XXII) za míchání při teplotě místnosti (asi 20 °C) a ke vzniklému roztoku se přimísí 5 g polyoxyethylen/polyoxypropylenového blokového polymeru o molekulové hmotnosti asi 2 200 (označení podle CTFA: Poloxamer - 124) o kvalitě USNF XVII Suppl. I. Objem směsi se doplní přídatkem propylenglykolu na 500 ml a roztok se přefiltruje pod tlakem dusíku přes membránu z regenerované celulózy (Sartorius SM 116 04). Takto získaným přípravkem se naplní skleněné láhve vhodné pro skladování.

Získaný přípravek obsahuje 200 mg/ml cyklosporinu A.

P ř í k l a d 2

Příprava orálního roztoku obsahujícího cyklosporin A

10 g polyoxyethylen/polyoxypropylenového blokového polymeru o molekulové hmotnosti asi 8 400 (označení podle CTFA: Poloxamer - 188) o kvalitě USNF XVII Suppl. I se přidá k roztoku připravenému rozpuštěním 100 g cyklosporinu A ve 300 ml ethanolu (kvalita podle USP XXII) za míchání při teplotě místnosti (asi 20 °C) . Roztok se míchá za stejných podmínek tak dlouho, dokud se přísada nerozpustí a potom se doplní na objem 1 000 ml propylenglykolem (kvalita podle USP XXII). Roztok se mícháním zhomogenizuje a potom se přefiltruje pod tlakem dusíku přes membránový filtr s membránou Sartorius SM 116 04. Výsledným přípravkem se naplní skleněné láhve vhodné pro skladování.

Takto získaný přípravek obsahuje 100 mg/ml cyklosporinu A.

P ř í k l a d 3

Příprava orálního roztoku obsahujícího cyklosporin G

100 g cyklosporinu G se rozpustí ve směsi obsahující 500 ml ethanolu (kvalita podle USP XXII), 2 900 ml propylenglykolu (kvalita podle USP XXII) a 400 ml (400 g) polyoxyethylen(polyoxypropylenového blokového polymeru o molekulové hmotnosti asi 2 900 (označení podle CTFA : Poloxamer - 184) za míchání při teplotě místnosti (asi 20 °C) a potom se roztok doplní propylenglykolem na objem 4 000 ml.

Směs se zhomogenizuje a dále se postupuje způsobem popsaným v příkladu 2.

Takto získaný přípravek obsahuje 25 mg/ml cyklosporinu G.

P ř í k l a d 4

Příprava orálního roztoku obsahujícího cyklosporin A a cyklosporin G

50 g cyklosporinu A a 50 g cyklosporinu G se rozpustí ve směsi obsahující 300 ml ethanolu (kvalita podle USP XXII) a 100 ml propylenglykolu (kvalita podle USP XXII) za míchání při teplotě místnosti (asi 20 °C). Potom se přidá 10 g polyoxyethylen/polyoxypropylenového blokového polymeru o molekulové hmotnosti asi 7 700 (označení podle CTFA : Poloxamer - 237) a 5 g polyoxyethylen/polyoxypropylenového blokového polymeru o molekulové hmotnosti asi 6 500 (označení podle CTFA : Poloxamer - 335) a roztok se míchá tak dlouho, dokud se přísady nerozpustí. Směs se propylenglykolem doplní na objem 1 000 ml, zhomogenizuje se a dále se postupuje způsobem popsaným v příkladu 2.

Takto připravený přípravek obsahuje 50 mg/ml cyklosporinu A a 50 mg/ml cyklosporinu G.

Přípravky popsané v příkladech 1 až 4 se podrobí zkoušení stability. Po naplnění do lahví z hnědého skla o hydrolytické třídě III se tyto roztoky skladují při teplotě 25, 45, 60, 75 a 100 °C.

Současně se zkoušením stability roztoků připravených způsobem podle vynálezu se také zkouší stabilita obchodně dostupného roztoku Sandimmun^(R), určeného k pití (Sandos Ltd., Basilej, Švýcarsko), který obsahuje 100 mg/ml cyklosporinu A.

Kvantitativní stanovení cyklosporinu A se provádí chromatografií HPLC za následujících podmínek :

čerpadlo : LKB, model 2 150

regulátor : LKB, 2 152

detektor : LKB model 2 151 s měnitelnou vlnovou délkou
UV absorbance při 220 nm, 0.64 AB LKB model

2 140 seriový diodový detektor
injektor : Rheodyne, model 7 215, 10 μ l vstřikování
(loop injection)
sloupec : BST - Si - 100 C 8,7 μ m, 25 cm x 0,4 cm,
nerezová ocel
termostat: LK model 2 155, udržující sloupec v průběhu
analýzy při 50 °C
eluční
čínidlo : acetonitril/voda/methanol /85% kyselina fos-
forečná (900 : 525 : 75 : 0,075)
průtok
elučního
čínidla : 1 ml/min
integrátor: LKB model 2 220
zapisovač : LKB model 2 210, 10 mV

Shora popsaným zkoušením se zjistilo, že stabilita roz-
toků připraveným způsobem podle vynálezu se neliší od stabi-
lity obchodně dostupného přípravku. Toto tvrzení je ilustro-
váno v tabulce I, výsledky zkoušení prováděného při 100 °C
za použití roztoku obsahujícího 100 mg/ml cyklosporinu A (v
tabulce I je tento roztok označen zkratkou CyA), připraveného
způsobem podle vynálezu v provedení podle příkladu 2, v porov-
nání s výsledky stejného zkoušení picího roztoku Sandimmun^(R)
o stejné koncentraci.

T a b u l k a I

Srovnávací zkoušení stability orálních roztoků obsahujících
cyklosporin A

	Orální roztok z příkladu 2		Orální roztok Sandimmun	
tepelné namáhání	obsah CyA (%)	n (%)	obsah CyA (%)	n (%)
bez namáhání	96,1 (n ₁)		99,3	
	96,6 (n ₂)	98,9	100,6	99,8
	96,9 (n ₃)		99,5	
100°/1 hodina	97,6		100,6	
	99,7	98,9	99,3	100,0
	99,4		100,2	
100°/5 hodin	96,4		97,5	
	95,4	95,3	96,6	97,3
	94,1		97,8	
100°/8 hodin	98,0		98,5	
	95,2	96,7	97,6	98,1
	97,1		98,0	
100°/24 hodin	97,8		96,0	
	98,7	96,6	95,8	95,5
	93,3		94,9	

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Terapeuticky použitelný orální roztok obsahující cyklosporin, jako účinnou přísadu, ve směsi s hydrofilními rozpouštědly a povrchově aktivními látkami, v y z n a č u j í c í s e t í m, že 1 díl hmotnostní jednoho nebo více cyklosporinů, je rozpuštěn ve 4 až 50 dílech objemových propylenglykolu, 0 až 25 dílech objemových ethanolu a 0,01 až 5 dílech hmotnostních polyoxyethylen/polyoxypropylenového blokového polymeru, v homogenizovaném a popřípadě sterilním stavu.

2. Roztok podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že jako cyklosporin obsahuje cyklosporin A nebo cyklosporin G nebo jejich směs.

3. Roztok podle nároku 1 nebo 2, v y z n a č u j í c í s e t í m, že jako polyoxyethylen/polyoxypropylenový blokový polymer obsahuje polymer o molekulové hmotnosti 1 000 až 15 000.

4. Způsob výroby terapeuticky použitelného orálního roztoku obsahujícího cyklosporin, jako účinnou přísadu, za použití hydrofilních rozpouštědel a povrchově aktivních látek, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se 1 díl hmotnostní jednoho nebo více cyklosporinů rozpustí ve směsi obsahující 4 až 50 dílů objemových propylenglykolu, 0 až 25 dílů objemových ethanolu a 0,01 až 5 dílů hmotnostních polyoxyethylen/polyoxypropylenového blokového polymeru a takto získaný roztok se homogenizuje a popřípadě sterilizuje filtrací.

5. Způsob podle nároku 4, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se jako cyklosporinu použije cyklosporinu A nebo cyklosporinu G nebo jejich směsi.

č.	043396
DOŠLO	23. VII 92
ÚŘAD PRO VYNÁLEZY A OBJEVY	PŘÍL.

6. Způsob podle nároku 4 nebo 5, v y z n a č u j í -
c í s e t í m, že použitý polyoxyethylen/polyoxypropyle-
nový blokový polymer má molekulovou hmotnost v rozmezí od
1 000 do 15 500.

MP-668-92-Ho

h