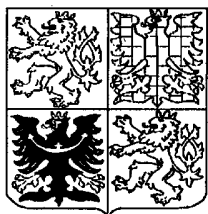


ČESKÁ  
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

# ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

- (22) 20.04.94  
(32) 20.04.93, 08.04.94  
(31) 93/4312728, 94/4412201  
(33) DE, DE  
(40) 14.02.96

(21) 2729-95

(13) A3

6(51)

A 61 K 38/00  
A 61 K 47/14  
A 61 K 9/20  
A 61 K 9/48

(71) Dr. Rentschler Arzneimittel GmbH & Co., Laupheim, DE;

(72) Fleck Monika Dr., Laupheim, DE;  
Neuer Klaus, Schwendi, DE;  
Walch Hatto Dr., Laupheim, DE;

(54) Farmaceutický přípravek k orálnímu podávání

(57) Řešení se týká nových cyklosporin obsahujících orálních farmaceutických přípravků. Nové farmaceutické přípravky jsou jednoduše vyrobitelné a poskytují dobrou bi-odostupnost. Přípravky obsahují vedle účinné látky cyklosporinu alkylpolyether nebo -ester. Fakultativně mohou obsahovat alkylpolyol, alkylglykol, polyalkylglykol, alkyl- nebo částečný ether nízkomolekulárních mono- nebo polyoxyalkandiolů a/nebo rostlinný olej nebo jeho hydrogenovaný nebo hydrolyzovaný produkt.

1  
2729-95  
č.j. 75088  
DOŠLO 27. XI. 95  
URAD PRŮMYŠLOVÉHO VLASTNICTVÍ PŘÍL.  
Nové farmaceutické přípravky, obsahující cyklosporin pro orální podání

### Oblast techniky

Vynález se týká nových farmaceutických přípravků, obsahujících jako účinnou látku cyklosporin, pro orální podání.

### Dosavadní stav techniky

Cyklosporiny jsou třídou peptidů, které se používají zejména jako imunosupresiva. Je také známo, že cyklosporiny vykazují protizánětlivou a antiparazitární účinnost. Použití cyklosporinů tak není omezeno pouze na imunosupresiva, ale zahrnuje všechna zánětlivá onemocnění včetně různých autoimunitních chorob i dalších zánětlivých stavů, zejména zánětlivých stavů, ve kterých hrají roli autoimunitní procesy. K uvedeným zánětlivým stavům se zejména počítají také arthritická onemocnění jako např. reumatoidní arthritida jakož i reumatická onemocnění. Jako antiparazitární činidlo mohou být cyklosporiny použity např. při léčbě infekcí způsobených Protozoami.

Cyklosporiny jsou silně hydrofobní substance, což má ten následek, že je obtížné je jednoduše zpracovat na farmaceutické přípravky, které by dále zaručovaly vynikající biodostupnost. Poslední aspekt je zejména důležitý proto, že cyklosporiny vykazují nefrotoxické vedlejší účinky, které mají podstatný význam. Dosud navrhované cyklosporin obsahující přípravky jsou založeny na použití alkoholu a/nebo olejů nebo podobných vehikulí ve spojení s povrchově aktivním činidlem. Takové přípravky jsou např. známy z DE-OS 2907460.

Použití takových kapalných formulací je však doprovázeno řadou nevýhod a obtíží. Použití olejů nebo s nimi srovnatelných nosičů na olejové bázi vede zejména při delší době používání při dlouhodobé terapii k chuťovému ovlivnění. Protože při rozpuštění účinné látky je potřebný vyšší podíl alkoholu, dochází k tomu, že se pacientům permanentně podává alkohol a při odpaření alkoholu v případě delšího používání se účinná látka vylučuje. Také pokus připravit takové přípravky ve formě měkkých želatinových kapslí neposkytl uspokojivé řešení vzhledem k vysokým nákladům s takovým řešením spojeným.

DE-OS 4003844 navrhuje přípravkový systém, který vedle účinné látky obsahuje sacharidmonoester mastné kyseliny a ředidlo nebo nosič, který je možno poskytnout pevné, polopevné a kapalně přípravky s obsahem cyklosporinu v dostatečně vysoké koncentraci, u kterých je možné pohodlné orální podání a mají zlepšenou účinnost například pokud jde o vlastnosti biodostupnosti. Tyto formy podání obsahují vedle účinné látky alespoň dvě další složky.

Nyní byl nalezen překvapivě přípravkový systém pro orální podání, kterým je možno nabídnout cyklosporin obsahující farmaceutický přípravek, který vedle účinné látky cyklosporinu obsahuje pouze nosičovou složku. Tato složka je alkylenpolyether nebo -ester nebo jejich libovolná směs, přičemž nosičový systém musí vykazovat HBL-hodnotu alespoň 10. Přípravky podle vynálezu poskytují biodostupnost účinné látky, která je nejméně srovnatelná s nejlepšími známými cyklosporin obsahujícími přípravky.

Farmaceutické přípravky podle vynálezu jsou při srovnatelné dobré biodostupnosti průmyslově připravitelné,

vyhýbají se přísadám ovlivňujícím chuť jakož i nevýhodnému obsahu alkoholu a vedou tak k lepšímu pacientovu pocitu pohodlí v tom smyslu, že podávaná přípravková forma je při stejné koncentraci účinné látky ve srovnání se známými přípravky zredukována pokud jde o celkovou hmotnost.

#### Podstata vynálezu

Vynález se tak týká farmaceutických přípravků pro orální podání, které obsahují cyklosporin jako účinnou látku a mají následující složení:

- a) cyklosporin jako účinná látka,
- b) alkylpolyether nebo -ester nebo jejich libovolná směs jako nosič, kde je HLB-hodnota nejméně 10.

Fakultativně mohou přípravky podle vynálezu obsahovat jako další složku c) alkylpolyol, alkylglykol, polyalkylglykol, C<sub>2-5</sub>-alkyldi- nebo částečný ether nízkomolekulárních mono- nebo polyoxyalkandiolů se 2 až 15 atomy uhlíku a/nebo rostlinný olej nebo jeho hydrogenovaný nebo hydrolyzovaný produkt.

Přípravky podle vynálezu obsahují ve hmotnostních dílech na hmotnostní díl účinné látky 1 až 50 hmotnostních dílů (b) popř. 0,5 až 20 hmotnostních dílů (c), výhodně na 1 díl účinné látky 5 až 10 hmotnostních dílů (b) popř. 1 až 10 hmotnostních dílů (c) a zejména na 1 hmotnostní díl účinné látky 5 hmotnostních dílů (b) popř. 1 hmotnostní díl (c).

U složky (b) se jedná výhodně o C<sub>3</sub> až C<sub>5</sub> alkyltriol-, zejména glycerin, -ether nebo -ester. K nim patří také např. reesterifikační produkty alkyltrirolesteru s jinými mono-, di-

nebo polyoly jakož i takové substance, které jsou popsány v DE-OS 4003844 v odstavci "Složka C". Zvláště vhodné jsou nasycené polyglykolizované glyceridy, které vykazují hodnotu HLB alespoň 10. Výhodně se používají pod obchodním označením Gelucire (značka Gelucire je obchodní označení fy Gattefossé) známé nasycené polyglykolizované glyceridy a zejména Gelucire<sup>R</sup> 35/10, 44/14, 42/12, 50/13, 53/10 a jejich libovolné směsi, přičemž HLB hodnota používaných nosičových složek je nejméně 10.

Fakultativní složka(y) zahrnují např. diether nebo částečný ether nízkomolekulárních (C<sub>2-12</sub>)mono- nebo polyoxyalkandiolů jak jsou popsány v DE-OS 3930928 v odstavci, týkajícím se složek 1.1. Fakultativní složka (c) zahrnuje dále C<sub>3-5</sub>alkylenpolyoly, C<sub>2-4</sub>-alkylenglykoly, poly-(C<sub>2-4</sub>-alkylen)-glykoly a rostlinné oleje jakož i jejich hydrogenační a/nebo hydrolyzační produkty, jako např. ricinový olej, olivový olej, palmový olej, kukuřičný olej, sezamový olej. Složka (c) může být obsažena jako jednotlivá substance nebo v libovolných směsích. Výhodné příklady složek (c) jsou glycerin, propylenglykol a polyalkylenglykoly s molekulovou hmotností až zejména 600, transcitol a ricinový olej a jejich hydrogenované a hydrolyzované produkty.

U dalších použitelných přísad se jedná o přísady používané běžně v oblasti orálních dávkových forem. Příkladem jsou látky, které ruší uvolňování, zahušťující činidla, konzervační činidla, stabilizátory, ochucovací činidla, pojiva, kluzné látky a podobně. Podíl těchto přísad může činit až 50 % celkového složení, výhodně však nečiní více než 25 a zejména ne více než 10 % celkového složení.

Pro použití v přípravcích podle vynálezu jsou vhodné

všechny známé přírodní a syntetické cyklosporiny jakož i jejich analogy a deriváty. Příklady takových cyklosporinů se nacházejí např. v DE-OS 4003844 a DE-OS 4005190. Výhodně se používá cyklosporin A.

K orálním dávkovým formám se počítají například kapaliny, granuláty a pevné formy jako tablety a kapsle, které jsou známé odborníkům a mohou být vyrobeny běžnými způsoby.

Orální dávkové formy podle vynálezu jsou obvykle v jednotkové dávkové formě a obsahují asi 20 až 200 mg, výhodně 50 nebo 100 mg účinné látky na dávkovou jednotku.

Následující příklady slouží k dalšímu osvětlení vynálezu.

#### Příklady provedení vynálezu

1.	Složky	podíl (mg)
	cyklosporin A	50,0
	Gelucir 53/10	300,0
	celkem	350,0
2.	cyklosporin A	50,0
	Gelucir 44/14	250,0
	propylenglykol	50,0
	celkem	350,0
3.	cyklosporin A	50,0

	Gelucir 50/13	250,0
	transcutol	75,0
	celkem	375,0
4.	cyklosporin A	50,0
	Gelucir 44/14	250,0
	celkem	300,0
5.	cyklosporin A	50,0
	Gelucir 50/13	250,0
	propylenglykol	50,0
	celkem	350,0
6.	cyklosporin A	50,0
	Gelucir 35/10	250,0
	propylenglykol	25,0
	celkem	325,0
7.	cyklosporin A	50,0
	Gelucir 53/10, 42/12	275,0
	transcutol	50,0
	celkem	375,0
8.	cyklosporin A	50,0
	Gelucir 42/12	300,0
	glycerin	25,0
	celkem	375,0

9.	cyklosporin A	50,0
	Gelucir 50/13	250,0
	ricinový olej	75,0
	celkem	375,0

Výroba: Přípravky z příkladu 1 až 9 se vyrojí tak, že se složka (b) za zahřátí, výhodně na nejméně 60 °C roztaví a pak se za míchání v tavenině rozpustí účinná látka (a). Popřípadě se k tavenině přidá fakultativní složka (c).

Získané přípravky se pak například naplní v kapalné formě do tvrdých želatinových kapslí požadované velikosti v požadovaných koncentracích. Přípravky mohou být také známým způsobem dále zpracovávány na tablety. K tomu se vyrobí tavenina jak je popsáno výše. Kapalná tavenina se rozlije a po ztvrdnutí se rozmělní na prosévačce. Takto vyrobený granulát se smísí s běžnými pomocnými látkami jako jsou kluzná a mazací činidla, botnací činidla, plniva, chuťová korigencia atd. Hotové směsi se slisují na tablety s požadovaným obsahem cyklosporinu. Tablety mohou být popřípadě opatřeny ochranným potahem.

#### Biodostupnost

Pokusy pro biodostupnost přípravků podle vynálezu byly provedeny na psu.

Pro výzkum biodostupnosti byla zvolena skupina šesti psů Beagle. Aplikace zkoušených preparátů se provedla orálně pomocí polykací sondy na lačných zvířatech. Zvířatům byla ve stanovených časech odebrána krev z Vena saphena a

shromažďována v příslušných umělohmotných zkumavkách s přísadou EDTA. Krevní vzorky byly až do analýzy skladovány při  $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Stanovení cyklosporinu se provádí v plné krvi pomocí imunozkoušky fluorescence-polarizace (FPIA).

Plochy pod křivkami (AUC), ve kterých byla vynesena koncentrace léčiva v krvi proti čase, byly vypočteny podle lichoběžníkového pravidla. Průměrné AUC-hodnoty přípravků podle vynálezu jsou uvedeny v následující tabulce ve srovnání s obchodně dostupnými preparáty Cyclosporin roztok na pití a cyklosporin kapsle (Sandimmun<sup>R</sup>), které byly podány stejným způsobem, ve stejném dávkování a stejným psům.

Příklad	AUC (0-12 h) ng/ml
příklad 2	9035 ± 2134
příklad 3	7859 ± 1512
příklad 4	7552 ± 1194
příklad 5	8228 ± 857
cyklosporin roztok na pití	7980 ± 1320
cyklosporin kapsle	8098 ± 1504

Jak je z uvedených pokusů pro biodostupnost zřejmé, je možno s farmaceutickými přípravky podle vynálezu poskytnout účinnou látku cyklosporin v takové orální formě, u které biodostupnost je minimálně taková jako u dosud známých přípravků.

PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ	URÁD	č.j.	75088
		00510	27. XI. 95
PŘÍL.			

## P A T E N T O V É   N Á R O K Y

1. Farmaceutický přípravek pro orální podání,  
v y z n a č u j í c í   s e   t í m, že obsahuje jako jediné složky nebo sestává z
  - a) cyklosporinu jako účinné látky,
  - b) alkylenpolyetheru nebo -esteru buď samotného nebo jejich libovolné směsi jako nosič, kde HLB-hodnota použitých složek (b) je nejméně 10.
  
2. Farmaceutický přípravek podle nároku 1,  
v y z n a č u j í c í   s e   t í m, že dále obsahuje
  - c) alkylenpolyol, alkylenglykol, polyalkylenglykol, alkyldi- nebo částečný ether nízkomolekulárních mono- nebo polyoxyalkandiolů a/nebo rostlinný olej nebo jejich hydrogenovaný nebo hydrolyzovaný produkt buď samotné nebo v libovolných směsích.
  
3. Přípravek podle nároku 1 nebo 2,  
v y z n a č u j í c í   s e   t í m, že jednotlivé složky (a), (b) popř. (c) jsou přítomny v následujících hmotnostních poměrech: 1:1 - 50:0,5-20, výhodně 1:5-10:1-10, zejména 1:5:1.
  
4. Přípravek podle některého z nároků 1 až 3,  
v y z n a č u j í c í   s e   t í m, že složka (b) je zvolena z nasycených polyglykolizovaných glyceridů.
  
5. Farmaceutický přípravek podle nároku 4,

v y z n a č u j í c í s e t í m, že složka (b) je zvolena ze skupiny, zahrnující Gelucireny Gelucir<sup>R</sup> 35/10, 44/14, 42/12, 50/13, 53/10 a jejich libovolných směsí.

6. Farmaceutický přípravek podle nároku 2, v y z n a č u j í c í s e t í m, že přídavná složka (c) je vybrána ze skupiny, zahrnující glycerin, propylenglykol, PEG s molekulovou hmotností až asi 600, transcitol a ricinový olej.

7. Farmaceutický přípravek podle některého z předcházejících nároků, v y z n a č u j í c í s e t í m, že je ve formě tvrdé želatinové kapsle nebo ve formě tablety.

8. Farmaceutický přípravek podle některého z předcházejících nároků, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje účinnou látku v koncentraci 20 až 200 mg, výhodně 50 nebo 100 mg na dávkovou jednotku.