

SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
EIDGENÖSSISCHES INSTITUT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

(11) **CH 700 941 B1**

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

(51) Int. Cl.: **A61K 31/357** (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61P 33/06 (2006.01)

(12) **PATENTSCHRIFT**

(21) Anmeldenummer: 01871/07

(22) Anmeldedatum: 04.12.2007

(24) Patent erteilt: 15.11.2010

(45) Patentschrift veröffentlicht: 15.11.2010

(73) Inhaber:
Mepha AG, Dornacherstrasse 114 Postfach 445
4147 Aesch BL (CH)

(72) Erfinder:
Joachim August Heizmann, 79410 Badenweiler (DE)

(74) Vertreter:
Konrad Becker, Aeschenvorstadt 24
4010 Basel (CH)

(54) **Pharmazeutische Zusammensetzung zur Behandlung von Malaria.**

(57) Die Erfindung betrifft eine pharmazeutische Zusammensetzung in Form von Rektalkapseln, welche eine gegen Malariaparasiten wirksame Kombination von Artemisinin oder einem Derivat von Artemisinin, insbesondere Artesunat, mit Piperaquin oder einem seiner pharmazeutisch verträglichen Salze, insbesondere Piperaquin-Tetraphosphat, enthält und eine hohe Aktivität gegen Plasmodium wie zum Beispiel Plasmodium falciparum aufweist.

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft eine pharmazeutisch wirksame Zusammensetzung, welche eine gegen Malaria-parasiten wirksame Kombination von Artemisinin oder einem Derivat von Artemisinin mit Piperaquin oder einem seiner pharmazeutisch verträglichen Salze enthält und eine hohe Aktivität gegen multiresistente Linien von Malariaparasiten aufweist. Insbesondere betrifft die vorliegende Erfindung eine pharmazeutisch wirksame Form zur rektalen Anwendung enthaltend Artemisinin oder ein Derivat von Artemisinin, wie beispielsweise Arteether, Artemether, Artemisinin oder Artesunat, insbesondere Artesunat, und Piperaquin oder eines seiner pharmazeutisch verträglichen Salze, insbesondere Piperaquin-Tetraphosphat.

[0002] Malaria in Menschen wird durch vier Spezies der Plasmodium Protozoen verursacht: Plasmodium falciparum, Plasmodium malariae, Plasmodium vivax und Plasmodium ovale, wobei Plasmodium falciparum am weitesten verbreitet und am virulentesten ist. Der Parasit wird durch den Biss der Anophelesmücke auf Menschen übertragen.

[0003] Bei der schweren Malaria, die durch Plasmodium falciparum verursacht wird, sind die Patienten häufig bewusstlos und eine perorale Behandlung nicht möglich. Die parenterale Verabreichung von Malaria-Medikamenten kommt nur im Spital oder in geeigneten Räumlichkeiten unter ärztlicher Aufsicht in Frage. In solch schweren Fällen kann eine pharmazeutische Zusammensetzung in rektal applizierbarer Form lebensrettend eingesetzt werden, und zwar auf der ganzen Welt und praktisch in jeder Situation. Ein weiterer Vorteil der rektalen Form ist die Anwendung bei Kindern, wo die perorale Anwendung oft mit Schluckproblemen verbunden ist.

[0004] In Afrika und in Südostasien sterben jährlich etwa eine Million Kinder an Malaria. Zwar sind zur Behandlung von Kindern in tropischen und subtropischen Ländern Tabletten und Injektionslösungen, die meist als Pulverzubereitung vorliegen, im Handel erhältlich, nicht aber Suppositorien oder andere rektale Zubereitungen. Dies hängt vor allem damit zusammen, dass die üblichen Suppositorien bei erhöhter Temperatur instabil sind, da sie bei der rektalen Anwendung bei ca. 37°C schmelzen sollen. Zahlreiche subtropische und tropische Regionen haben ein überdurchschnittlich warmes Klima und somit auch überdurchschnittlich hohe Temperaturen, die die Anwendung von Suppositorien erschweren oder verunmöglichen.

[0005] Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, eine rektale Arzneiform bereitzustellen, welche eine Kombination von Artemisinin und/oder ein Derivat von Artemisinin, wie beispielsweise Arteether, Artemether, Artemisinin und/oder Artesunat, insbesondere Artesunat, zusammen mit Piperaquin oder einem seiner pharmazeutisch verträglichen Salze, insbesondere Piperaquin-Tetraphosphat, als Wirkstoff enthält, wobei diese Form eine ausreichende Stabilität der Wirkstoffe bei angemessener Lagerdauer aufweist und eine genügende Menge an Wirkstoffen enthält, so dass eine sichere Bekämpfung der Plasmodium-Erreger im Blut ermöglicht wird.

[0006] Rektale Arzneiformen sind beispielsweise Suppositorien, Rektalschäume, Klistiere oder Rektalkapseln. Wie oben dargelegt, sind Suppositorien wegen der Schmelztemperatur von 37°C für eine Lagerung und Anwendung in subtropischen und tropischen Regionen eher ungeeignet. Rektalschäume und Klistiere sind wegen der komplizierteren Anwendungsweise für Patienten unter einfachen Bedingungen und mangelnden hygienischen Einrichtungen ebenfalls ungeeignet. Als rektale Anwendungsformen werden deshalb Rektalkapseln vorgeschlagen.

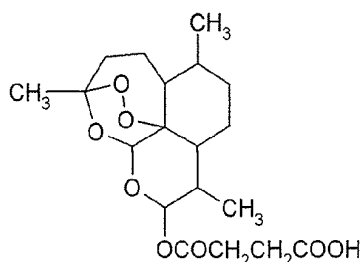
[0007] Die übliche Vorgabe zur Herstellung von Rektalkapseln besteht darin, dass oberflächenaktive Stoffe, insbesondere Netzmittel (Tenside), aber auch Emulgatoren und gegebenenfalls waschaktive Stoffe anwesend sein müssen, um eine ausreichende Bioverfügbarkeit der Wirkstoffe durch Verbesserung der Spreitung im Rektum zu gewährleisten. Die Untersuchungen zeigten jedoch, dass bereits nach kurzer Lagerdauer Formulierungen enthaltend Artesunat mit grösseren Mengen an Netzmittel instabil sind. Im Weiteren würde der Fachmann aufgrund des allgemeinen Wissens über rektale Verabreichung erwarten, dass die Permeation von Piperaquin in Form des Phosphatsalzes als vierfach protonierter Wirkstoff im Rektum gering ausfallen und Piperaquin daher therapeutisch wenig wirksam oder unwirksam sein dürfte. Während im Darm eine Absorptionsfläche von ca. 100 m² für oral verabreichte Wirkstoffe zur Verfügung steht, beträgt die Absorptionsfläche im Rektum nur 0,04–0,07 m². Im Weiteren enthält das Rektum nur 1–3 ml Schleim, um den Wirkstoff freizusetzen, viel weniger als der Darm.

[0008] Es wurde nun überraschenderweise gefunden, dass Rektalkapseln enthaltend eine Zusammensetzung, welche den Wirkstoff Artemisinin und/oder ein Derivat von Artemisinin, insbesondere Artesunat, zusammen mit Piperaquin als freie Base oder als Salz und gegenüber den Wirkstoffen inerten Zusatzstoffen enthält, nicht nur eine galenisch stabile Formulierung darstellen, welche die geforderten Stabilitätskriterien bezüglich der chemischen Beständigkeit der Wirkstoff erfüllen, sondern auch eine gute Bioverfügbarkeit der Wirkstoffe aufweisen.

[0009] Artesunat ist ein wasserlösliches Derivat von Artemisinin. Artemisinin (Quinghaosu) wird aus den Blättern des Strauches Artemisia annua gewonnen und ist ein natürlich vorkommendes Sesquiterpenlacton mit einer Endoperoxidgruppe. Aufgrund der geringen Wasserlöslichkeit des Naturstoffes Artemisinin wurde versucht, diesen in verschiedene synthetische Derivate umzuwandeln, um eine verbesserte pharmazeutische Verfügbarkeit zu erreichen. Ein solches Derivat ist auch Artesunat. Artemisinin und Artesunat sind effiziente Wirkstoffe in der Behandlung der Malaria. Artemisinin-Präparate sind derzeit die am schnellsten gegen Malariaparasiten wirkenden Substanzen. Sie zeigen insbesondere eine hohe Aktivität gegen multiresistente Linien von Plasmodium wie Plasmodium falciparum. Auch sind bei der Anwendung beim Menschen nur wenige Nebeneffekte und keine signifikante Toxizität beobachtet worden. Im Körper werden Artemisinin wie

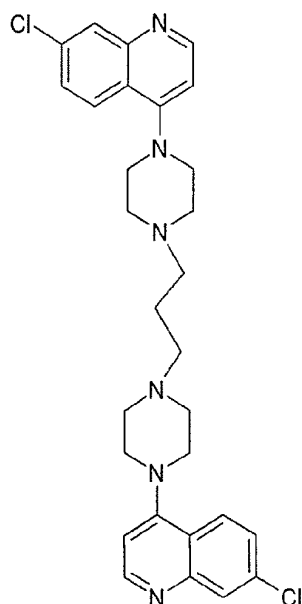
auch Artesunat in Dihydroartemisinin (DHA, Artesol) umgewandelt, welches die eigentliche schizontozide Wirksubstanz darstellt.

[0010] Artesunat ist Dihydroartemisinin-hemisuccinat ($C_{19}H_{28}O_8$) der Formel



[0011] «Artesunat» bezeichnet sowohl die freie Säure als auch Salze, insbesondere das Natriumsalz. Dihydroartemisinin wird chemisch als 3#,12#-Epoxy-3,4,5,5a#,6,7,8a#,9,10,12#,12a-dodecahydro-10-hydroxy-3#,6a,9#-trimethylpyrano[4,3-j]-1,2-benzodioxepin bezeichnet. Dihydroartemisinin ist auch unter dem Namen Dihydroqinghaosu bekannt. Artesunat bzw. Dihydroartemisinin-hemisuccinat kann man beispielsweise herstellen, indem man Dihydroartemisinin mittels Acylierung in Dihydroartemisinin-hemisuccinat umwandelt. Arteether, Artemether und Artemisinin sind an sich bekannt.

[0012] Piperaquin ist ein dimeres, mit Piperazin substituiertes Chlorchinolin-Derivat, das in China in Form von Tabletten häufig mit gutem Erfolg zur Behandlung der durch Plasmodium falciparum verursachten Malaria eingesetzt wird. Während Artemisinin und Derivate von Artemisinin sehr schnell wirken, aber ihre Wirkung auch schnell wieder abflacht, hat Piperaquin eine länger andauernde Wirksamkeit. Piperaquin ($C_{29}H_{32}Cl_2N_6$) ist die Verbindung der Formel



«Piperaquin» bezeichnet sowohl die freie Base als auch Säureadditionssalze, insbesondere das (Mono-)Phosphat oder das Tetraphosphat. Piperaquin wird chemisch als 7-Chlor-4-[4-[3-[4-(7-chlorchinolin-4-yl)piperazin-1-yl]propyl]piperazin-1-yl]chinolin bezeichnet. Piperaquin ist auch unter dem Namen Piperachinolin bekannt. Zur Herstellung kann 4,7-Dichlorchinolin zuerst mit Piperazin umgesetzt und dann in Gegenwart einer Base mit 1,3-Dibrompropan gekoppelt werden.

[0013] Sowohl Piperaquin also auch Dihydroartemisinin werden insbesondere in China und in Vietnam hergestellt und in Tablettenform verkauft. Eine internationale Patentanmeldung WO 2002/026 226 (auf Chinesisch) und die entsprechende chinesische Patentanmeldung CN 00 113 134.6 beschreiben die Verwendung von Kombinationen von Dihydroartemisinin, Piperaquin und gegebenenfalls Trimethoprim.

[0014] Gemäss der vorliegenden Erfindung werden Mischungen eines Artemisinin-Derivats, insbesondere von Artesunat (eingesetzt als Natriumsalz oder vorzugsweise als freie Säure), und Piperaquin oder seiner pharmazeutisch verträglichen Salze, insbesondere des Tetraphosphat-Salzes von Piperaquin, im Verhältnis 1:0,5 bis 1:10 eingesetzt, beispielsweise in einem Verhältnis 1:0,5 bis 1:7,5. Bevorzugt ist das Verhältnis Artesunat zu Piperaquin 1: 0,5 bis 1:2,5, beispielsweise 1: 1 oder 1:2. Zur Berechnung des Verhältnisses werden die Molekulargewichte von Artesunat als Säure (384 g/mol) und von Piperaquin als Base (535 g/mol) eingesetzt, weil die Wirkung der Komponenten in der Kombination nur unwesentlich von der Wahl des Gegenions (Kation für ein Salz von Artesunat, beispielsweise Natrium, bzw. Anionen für ein Salz von Piperaquin, beispielsweise das Tetraphosphat, d.h. das vierfach protonierte Piperaquin mit vier Dihydrogenphosphat-Anionen) abhängt. Die Wirkstoffe können auch in mikronisierter Form vorliegen.

[0015] Bevorzugt sind Rektalkapseln enthaltend die erfindungsgemässe Wirkstoffkombination und geeignete Zusatzstoffe.

[0016] Rektalkapseln gemäss der vorliegenden Erfindung sind insbesondere Hartgelatinekapseln oder Weichgelatinekapseln, welche die erfindungsgemässe Zusammensetzung in einer pharmazeutisch wirksamen Menge enthalten, wobei die Hartgelatinekapsel oder die Weichgelatinekapsel mit einem gleitfähigen Überzug versehen ist, welcher aus an sich bekannten Überzugsmaterialien für Rektalkapseln besteht. Bevorzugt sind Weichgelatinekapseln.

[0017] Die vorliegende Erfindung betrifft auch die Verwendung dieser Rektalkapseln enthaltend Mischungen eines Artemisinin-Derivats, insbesondere von Artesunat, und Piperaquin, insbesondere von Piperaquin-Tetraphosphat, im Verhältnis 1:0,5 bis 1:10 für die Bekämpfung von Malariaparasiten und multiresistenten Linien von Plasmodium wie Plasmodium falciparum. Bevorzugt werden mit einem gleitfähigen Überzug versehene Weichgelatinekapseln enthaltend Artesunat und Piperaquin-Tetraphosphat im Verhältnis 1:0,5 bis 1:2,5 und geeignete Zusatzstoffe eingesetzt.

[0018] Gegenüber den Wirkstoffen inerte Zusatzstoffe sind insbesondere Wachse, Fette und Öle sowie Mischungen derselben. Diese können pflanzlichen oder tierischen Ursprungs und auch hydriert sein. Bevorzugt sind Wachse, Fette und Öle pflanzlichen Ursprungs. Ebenso können Paraffinwachse und Paraffinöle verwendet werden.

[0019] Wachse sind beispielsweise natürliche Pflanzenwachse, wie Carnaubawachs, Wachse tierischen Ursprungs, wie gelbes oder weisses Bienenwachs, Stearinwachse, mit Schmelzpunkten (bzw. Schmelzpunktintervallen), welche zwischen etwa 47°C und etwa 88°C liegen. Es können aber auch Paraffinwachse verwendet werden, wie beispielsweise Hartparaffine, mit Schmelzpunkten zwischen etwa 47°C und etwa 55°C, oder mikrokristalline Wachse mit Schmelzpunkten zwischen etwa 54°C und etwa 105°C. Solche Wachse verwendet man vor allem als Konsistenzgeber.

[0020] Fette sind im Allgemeinen Triglyceride mit (C₁₂–C₂₄)-Fettsäuren, vorwiegend (C₁₆–C₁₈)-Fettsäuren, welche Schmelzpunkte bzw. Schmelzpunktintervalle aufweisen, welche zwischen etwa 28°C und etwa 45°C liegen. Hartfette in Form von halbsynthetischen Fetten für die Rektalkapselherstellung bestehen aus einem Gemisch aus Mono-, Di- und Triglyceriden von gesättigten (C₁₀–C₁₈)-Fettsäuren. Auch Paraffinfette, das heisst Paraffine, deren Schmelzpunkte bzw. Schmelzpunktintervalle in den genannten Bereichen liegen, können verwendet werden.

[0021] Öle sind im Allgemeinen mittelkettige Triglyceride mit (C₈–C₁₆)-Fettsäuren, vorwiegend (C₈–C₁₂)-Fettsäuren, welche bei Raumtemperatur flüssig sind und Schmelzpunkte bzw. Schmelzpunktintervalle aufweisen, welche zwischen 0°C und 20°C, vorzugsweise bei etwa 0°C bis 10°C liegen. Auch Paraffinöle, das heisst Paraffine, deren Schmelzpunkte bzw. Schmelzpunktintervalle in den genannten Bereichen liegen, können verwendet werden. Öle werden vor allem als Lösungsmittel oder Lösungsvermittler, als Suspenderhilfsstoff oder als Emulgator verwendet. Solche Fette und/oder Öle können beispielsweise aus pflanzlichen Rohstoffen wie Kokosnüssen, Palmkernen, Oliven, Raps oder aus tierischen Rohstoffen wie Rindertalg, Schweineschmalz oder Walfischspeck gewonnen und gegebenenfalls hydriert werden.

[0022] Als weitere Zusatzstoffe können in geringen Mengen Netzmittel beigesetzt werden. Netzmittel können anionisch, kationisch, amphoter oder nichtionogen sein. Übliche Netzmittel sind beispielsweise anionaktive Netzmittel wie Alkali- oder Ammoniumsalze von ungesättigten Fettsäuren, insbesondere Alkalialkylsulfate, z.B. Natriumdodecylsulfat, Natriumlaurylsulfat, Natriumcetylstearylsulfat oder Natriumdocusat, Alkali- und Erdalkalisalze von Alkyl- oder Arylalkylsulfonaten, und Salze der Gallensäure wie Natriumcholat sowie saure Saponine. Kationische Netzmittel sind beispielsweise quaternäre Ammoniumverbindungen. Amphotere Netzmittel sind beispielsweise Lecithine und Betainderivate. Nichtionogene Netzmittel sind beispielsweise Fettalkohole, Cholesterine, gegebenenfalls in Kombination mit primären Emulgatoren, wie z.B. emulgierendem Cetylstearylalkohol (Kombination Natriumcetylstearylsulfat und Cetylstearylalkohol) oder Cetomacrogolemulsifying-Wachs, Cholesterin, partielle Fettsäureester des Glycerins, wie Glycerinmonofettsäureester, z.B. Glycerinmonostearat, gegebenenfalls in Kombination mit hydrophilen Emulgatoren, partielle Fettsäureester von Sorbitan, oxethylierte partielle Fettsäureester von Sorbitan, andere partielle Fettsäureester, Fettsäureester von Polyoxyethylen, Fettalkoholether des Polyoxyethylens, Fettsäureester der Saccharose, Fettsäureester des Polyglycerins, und Blockcopolymere des Polyoxyethylens und des Polyoxypropylens. Solche Tenside werden in der Regel in einer Menge von maximal 10 Prozent, bezogen auf die Füllmasse, verwendet. Gemäss der vorliegenden Erfindung werden vorzugsweise weniger als 5 Prozent oder keine Netzmittel verwendet.

[0023] Das Gewichtsverhältnis der pharmazeutischen Wirkstoffe zu den Zusatzstoffen ist vorzugsweise 5% bis 15%, vorzugsweise 7% bis 12%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusatzstoffe. Die pharmazeutisch aktive Dosis liegt für Erwachsene in der Regel im Bereich von 75 mg bis 600 mg der Wirkstoff-Kombination pro Kapsel und im Mittel bei etwa 300 mg. Eine Behandlung umfasst die Gabe von 3 bis 5 Rektalkapseln. Artesunat wird beispielsweise insgesamt in einer Dosis von 5 mg/kg Körpergewicht und Piperaquin in einer Dosis von 8 mg/kg Körpergewicht verabreicht. Zur Verabreichung an Kinder werden Rektalkapseln mit geringeren Mengen der Wirkstoff-Kombination hergestellt, beispielsweise enthaltend zwischen 10 mg und 250 mg der Wirkstoff-Kombination pro Kapsel.

[0024] Beispielsweise vorteilhaft erweisen sich für Erwachsene die Mengenverhältnisse von Artesunat zu Piperaquin-Tetraphosphat: 100/180 mg, 100/270 mg, 100/360 mg, 200/360 mg und 50/360 mg.

[0025] Die Konsistenz der erfindungsgemässen Zubereitung ist nicht kritisch, da diese die Stabilität des Wirkstoffs praktisch nicht beeinflusst. Die Konsistenz der Zubereitung kann fest, pastös oder flüssig sein. Entscheidend für die Wahl des Gewichtsverhältnisses von Wirkstoffkombination zu Zusatzstoffen und für die Auswahl der verschiedenen Komponenten

der Zusatzstoffe ist die industrielle Verarbeitbarkeit der Zubereitung im Kapsel-Abfüllverfahren. Auch darf kein Absetzen der Suspension bei der Abfüllung auftreten, das heisst, die Einheitlichkeit des Wirkstoffgehalts der Zubereitung in der Kapsel während und nach der Abfüllung muss gewährleistet sein. Hierzu wird die Fließfähigkeit der Zubereitung, welche in der Regel als Suspension vorliegt, so eingestellt, dass die Zubereitung während der Verarbeitung gut fliesst, jedoch nach der Verarbeitung im abgefüllten Zustand in der Kapsel als Paste vorliegt oder fest wird. Dies wird dadurch erreicht, dass im Abfüllverfahren die Zubereitung unter Druck und/oder leicht erhöhter Temperatur verarbeitet wird. Es ist auch möglich, der Zubereitung weitere Zusatzstoffe beizufügen, wie beispielsweise fein verteiltes (disperses/hochdisperses) Aluminiumoxid oder disperses/hochdisperses Siliziumoxid, welche diese Verarbeitungsweise erleichtern.

[0026] Die Qualität und die Art der verwendeten Kapseln entsprechen den an sich bekannten im Handel erhältlichen Qualitäten. Die Herstellung von erfindungsgemäss bevorzugten Weichgelatinekapseln ist z.B. in Pharmazeutische Technologie, H. Sucker, P. Fuchs, P. Speiser, Stuttgart 1991, Seiten 337–347, beschrieben.

[0027] Der Kapselüberzug dient dazu, die Gleitfähigkeit der rektalen Kapseln zu verbessern und eine leichte Einführbarkeit in den Körper zu gewährleisten. Solche Gleitüberzüge sind bekannt. An sich bekannte Überzugsmaterialien für Rektalkapseln sind beispielsweise Polyethylenglykole mit durchschnittlichen Molekulargewichten von etwa 1500 bis 20 000, Glycerinmonooleat und Glycerindioleat, Polyvinylacetat und Talkum. So besteht eine an sich bekannte Zusammensetzung beispielsweise aus 40,5 Teilen Polyethylenglykol mit einem durchschnittlichen Molekulargewicht von etwa 20 000, 17,4 Teilen Polyethylenglykol mit einem durchschnittlichen Molekulargewicht von etwa 1550, 26,0 Teilen Glycerinmonooleat und Glycerindioleat (Gemisch), 1,2 Teilen Polyvinylacetat und 14,9 Teilen Talkum. Kapselüberzüge sind beispielsweise in Pharmazeutische Technologie, H. Sucker, P. Fuchs, P. Speiser, Stuttgart 1991, Seite 343, beschrieben.

[0028] Für die Herstellung der erfindungsgemässen Zubereitung kann man beispielsweise so vorgehen, dass man die Zusatzstoffe, beispielsweise das Hartfett, in einer beheizbaren und evakuierbaren Suspensionsprozesanlage bei Schmelztemperatur mischt. Der Schmelze werden anschliessend weitere Zusatzstoffe, beispielsweise mittelkettige Triglyceride, sowie der Wirkstoff zugegeben, worauf die Schmelze zu einer homogenen Masse verarbeitet wird. Die erhaltene geschmolzene Suspension wird anschliessend durch ein Sieb filtriert. Hierauf wird das Filtrat durch Anlegen von Vakuum entgast und in Kapseln abgefüllt. Die derart erhaltenen Kapseln werden in an sich bekannter Weise mit einem Kapselüberzug versehen. Man kann auch ein anderes in der Fachwelt übliches Vorgehen wählen.

[0029] Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung, schränken sie aber in keiner Weise ein.

Beispiel 1: Herstellung einer erfindungsgemässen Zusammensetzung

[0030] In einer beheizbaren und evakuierbaren Suspensionsprozesanlage aus Edelstahl mit eingebautem Rührer, Homogenisator und Umpumpsystem (Diessel-Werke) werden 10 kg Hartfett bei 45°C geschmolzen. Anschliessend werden unter Rühren 30 kg mittelkettige Triglyceride und sodann 20 kg Artesunat und 36 kg Piperquin-Tetraphosphat eingearbeitet. Die Masse wird anschliessend unter Umpumpen während 10 Minuten homogenisiert. Sodann wird die Suspension unter massigem Rühren bei 40°C +/-2°C gehalten und durch ein Sieb mit 400 µm Maschenweite gegeben. Die filtrierte Suspension wird durch Anlegen von Vakuum (Restdruck 0,5 bis 0,2 bar absolut) während 2 bis 3 Stunden entgast.

[0031] Der erhaltene Ansatz wird wie folgt in Weichgelatinekapseln abgefüllt:

(a) In einen separaten beheizbaren Edelstahlkessel mit Rührwerk (Diessel) werden 40 kg Gelatine, 16 kg Glycerin (85%) und 28 kg gereinigtes Wasser gegeben. Die Masse wird bei 70°C zu einer klaren Schmelze geschmolzen. Gasblasen werden durch langsames Rühren entfernt. Der Schmelze wird eine Suspension von 0,70 kg Titandioxid in Glycerin (85%) (1 Teil Titandioxid auf 1 Teil Glycerin, 85%) und 0,10 kg Eisenoxid gelb in Glycerin 85% (1:2) in 0,5 kg gereinigtem Wasser zugegeben und bis zur homogenen Verteilung gerührt. Dieser Ansatz wird für mehrere Kapselchargen verwendet.

(b) Die Masse, hergestellt gemäss Absatz (a), wird unter Kühlen in eine Kapsuliermaschine gebracht und mit der oben beschriebenen Zusammensetzung enthaltend Artesunat und Piperquin nach dem Rotary-Die-Verfahren nach R. P. Scherer verkapselt. Die Kapseln werden in einem Rotationstrockner (System Scherer) vorgetrocknet, bis eine ausreichende Festigkeit vorhanden ist. Dann werden die Kapseln auf Horden weiter getrocknet. Die Zuluft beträgt hierbei 15 bis 30°C bei 10–50% relativer Luftfeuchte. Nach erfolgter Trocknung werden fehlerhafte Kapseln aussortiert.

(c) Für die Beschichtung der Kapsel mit dem Gleitüberzug wird ein Lochtrommelbeschichter (Glatt GC) verwendet. Die Lackformulierung wird unter Zwangs-Zu- und -Abluft aufgesprüht, bis die erforderliche Menge pro Kapsel aufgebracht ist. Dazu werden pro Beschichtungsansatz 0,9 kg Polyethylenglykol mit einem durchschnittlichen Molekulargewicht 20000, 0,40 kg Polyethylenglykol mit einem durchschnittlichen Molekulargewicht von 1550, 0,60 kg Glycerinmonooleat und -dioleat (Gemisch), 0,04 kg Polyvinylacetat und 0,30 kg Talkum in einem Ethanol-Wasser-Gemisch gelöst bzw. suspendiert. Die überzogenen Kapseln werden getrocknet und inspiziert. Fehlerhafte Kapseln werden aussortiert. Die Kapseln werden dann in PVDC-Aluminium-Durchdrückpackungen eingesiegelt.

Beispiel 2: Herstellung einer erfindungsgemässen Zusammensetzung mit doppelter Menge Piperquin

[0032] 40 kg mittelkettige Triglyceride, 20 kg Artesunat und 72 kg Piperquin-Tetraphosphat werden intensiv gemischt und dann wie in Beispiel 1 weiterverarbeitet. Für die Gelatinekapseln werden 55 kg Gelatine, 22 kg Glycerin 85% und 1,1 kg Titandioxid, aber kein Eisenoxid eingesetzt. Für den Kapsel-Überzug verwendet man 1,24 kg Polyethylenglykol 20 000,

0,56 kg Polyethylenglykol 1550, 0,82 kg eines Gemisches von Glycerinmonoleat und -dioleat, 0,06 kg Polyvinylacetat und 0,42 kg Talkum.

Patentansprüche

1. Pharmazeutische Zusammensetzung zur rektalen Anwendung enthaltend Artemisinin oder ein Derivat von Artemisinin und Piperaquin oder eines seiner pharmazeutisch verträglichen Salze.
2. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss Anspruch 1 enthaltend Arteether, Artemether, Artemisinin oder Artesunat, und Piperaquin oder eines seiner pharmazeutisch verträglichen Salze.
3. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss Anspruch 1 enthaltend Artesunat und Piperaquin oder eines seiner pharmazeutisch verträglichen Salze.
4. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss Anspruch 1 enthaltend Artesunat als freie Säure und Piperaquin als Tetraphosphat.
5. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss einem der Ansprüche 1 bis 4 in Form einer Rektalkapsel.
6. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss Anspruch 5, worin die Rektalkapsel aus Hartgelatine oder Weichgelatine besteht und mit einem Gleitüberzug versehen ist.
7. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss einem der Ansprüche 3 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass das Gewichtsverhältnis Artesunat zu Piperaquin zwischen 1:0,5 und 1:10 liegt.
8. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass das Gewichtsverhältnis Artesunat zu Piperaquin zwischen 1:0,5 und 1: 2,5 liegt.
9. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss Anspruch 7 oder 8 enthaltend zwischen 10 mg und 600 mg einer Mischung aus Artesunat und Piperaquin.
10. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss einem der Ansprüche 1 bis 9 zur Behandlung von Malaria bei Kindern.