

3019/95

**KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY**

4590

72739

61.375/SZE

Kivonat

Ciklosporint tartalmazó új gyógyszerkészítmények orális beadásra

DR. RENTSCHLER ARZNEIMITTEL GMBH & CO., LAUPHEIM,
BÉMETORSZÁG

A bejelentés napja: 1994. 04. 20.

Elsőbbségei: 1993. 04. 20. /P 43 12 728.2/

1994. 04. 08. /P 44 12 201.2/

NÉMETORSZÁG

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/EP94/01228

A nemzetközi közzététel száma: WO 94/23733

A találmány új ciklosporint tartalmazó orális gyógyszerkészítményekre vonatkozik. Az új gyógyszerkészítmények egyszerűen előállíthatók és jó biofelhasználhatósággal rendelkeznek. A készítmények a ciklosporin hatóanyag mellett alkilén-poliéttert vagy -észtert tartalmaznak. A készítmények szabadon választhatóan tartalmazhatnak alkilén-poliolt, alkilén-glikolt, polialkilén-glikolt, valamely rövidszénláncú mono- vagy polioxi-alkándiol-alkil-di- vagy részésztert és/vagy növényi olajat vagy ennek hidrált vagy hidrolizált termékét foglalják magukban.

Albini Anna Maria

61.375/SZE

S.B.G. & K.
Nemzetközi
Szabadalmi Iroda
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 34-24-950, Fax: 34-24-323

3019/95

**KÖZZÉTÉTELI
PELDANY**

Ciklosporint tartalmazó új gyógyszerkészítmények orális
beadásra

DR. RENTSCHLER ARZNEIMITTEL GMBH & CO., LAUPHEIM,
NÉMETORSZÁG

Feltalálók: FLECK Monika, LAUPHEIM,
NEUER Klaus, SCHWENDI,
WALCH Hatto, LAUPHEIM,
NÉMETORSZÁG

A bejelentés napja: 1994. 04. 20.

Elsőbbségei: 1993. 04. 20./P 43 12 728.2/
1994. 04. 08./P 44 12 201.2/

NÉMETORSZÁG

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/EP94/01228

A nemzetközi közzététel száma: WO 94/23733

A találmány hatóanyagként ciklosporint tartalmazó, orális beadásra alkalmas új gyógyszerkészítményekre vonatkozik.

A ciklosporinok a peptidek egy osztályát alkotják, amelyek különösen immungátló anyagokként kerülnek alkalmazásra. Ezen túlmenően ismeretes, hogy a ciklosporinok gyulladásgátló és parazitaellenes hatással is rendelkeznek. A ciklosporinok alkalmazása nem csak az immungátlásra szorítkozik, hanem minden gyulladásos betegségre is kiterjed, ide számítva különböző autoimmun-betegségeket, továbbá egyes gyulladásos betegségeket, különösen olyan gyulladásos állapotokat, amelyekben az autoimmun-folyamatok szerepet játszanak. Az említett gyulladásos állapotokhoz számítanak különösen az ízületi gyulladásos betegségek is, így például a reumás ízületi gyulladás, valamint más reumás betegségek. Parazitaellenes szerekként a ciklosporinok például protozoafertőzések, így például a malária ellen használhatók.

A ciklosporinok nagyon hidrofób anyagok, amelynek az a következménye, hogy nehéz ezeket egyszerűen feldolgozni olyan gyógyszerkészítményekké, amelyek a továbbiakban kielégítő biofelhasználhatóságot biztosítanak. Az utóbbi szempont azért fontos, mert a ciklosporinok jelentős vesepusztító /nefrotoxikus/ mellékhatással rendelkeznek. Az eddig javasolt ciklosporint tartalmazó gyógyszerkészítmények valamilyen alkohol és/vagy olajok vagy hasonló vivőanyagok, felületaktív anyagok együtt történő alkalmazásán alapulnak. Ilyen készítmények ismertek a DE-OS - 29 07 460. számú német nyilvánossághozozatai iratból. Az ilyen folyékony készítmények alkalmazását azonban egy sor hátrány és nehézség kíséri. Az olajok vagy az azokkal összehasonlítható olaj alapú vivőanyagok alkalmazása - különösen hosszabb fel-

használási időtartam keretében - befolyásolja azoknak az ízét. Mivel a hatóanyag oldásához nagy alkoholemennyiség szükséges, ez azt feltételezi, hogy ezenfelül a betegnek tartósan alkoholt kell adni és az alkohol elpárolgásánál hosszabb használat során a hatóanyag kicsapódik. Az ilyenfajta készítményeknek lágyzseltin-kapszulák formájában történő beadása és az azzal összefüggő megnövelt felhasználás alapján végzett kísérlet nem vezetett kielégítő megoldáshoz.

A DE-OS 40 03 844. számú német nyilvánossághozatali íratban olyan készítményrendszert javasolnak, amely a hatóanyag mellett zsírsavszacharid-monoésztert és valamely hígítószer vagy vivőanyagot tartalmaz, amellyel lehetőség nyílik olyan szilárd, félszilárd és folyékony készítmények előállítására, amelyek kielégítően nagy koncentrációban tartalmaznak ciklosporint ahhoz, hogy ezáltal kényelmes orális beadás válik lehetővé és jobb hatás érhető el, például a bioalkalmazhatósági tulajdonságok vonatkozásában. Eszerint ezek a beadási formák a hatóanyag mellett legkevesebb két további alkotóanyagot tartalmaznak.

Munkánk során meglepő módon felismertük, hogy olyan készítményrendszert állíthatunk elő orális beadásra, amellyel lehetővé válik olyan ciklosporintartalmú gyógyszerkészítmény előállítása orális beadásra, amely a ciklosporin hatóanyag mellett csupán egy vivőanyagkomponenst tartalmaz. Ez a komponens alkilén-poliéter vagy -észter vagy ezek tetszés szerinti elegye, amelyben a vivőanyag HLB-értéke legalább 10. A találmány szerinti készítmények lehetővé teszik a hatóanyag olyan biofelhasználhatóságát, amely legalább a legjobb ismert ciklosporintartalmú készítményekkel összehasonlítható.

A találmány szerinti gyógyszerkészítmények amellelt, hogy összehasonlíthatóan jó a biofelhasználhatóságuk, gazdaságosan előállíthatók, mellőznek ízbecfolyásoló adalékokat, valamint a hátrányos alkoholtartalommal nem rendelkeznek és ezenkívíl a beteg számára jobb teljesítményt mutatnak olyan értelemben, hogy a beveendő készítményformát hasonló hatóanyagkoncentrációknál az ismert készítményekhez viszonyítva össztömegükben csökkentik.

A találmány tehát olyan orálisan beadható gyógyszerkészítményekre vonatkozik, amelyek ciklosporint tartalmaznak hatóanyagként és összetételük a következő:

a/ ciklosporin mint hatóanyag,

b/ alkilén-poliéter vagy -észter vagy ezek tetszés szerinti elegye mint vivőanyag, mimellett a HLB-érték legalább 10.

Szabadon választhatóan a találmány szerinti készítmények további /c/ komponensként tartalmazhatnak alkilén-poliolt, alkilén-glikolt, polialkilén-glikolt, valamely kis szénatomszámú 2 - 15 szénatommal rendelkező mono- vagy polioxi-alkándiol 2 - 5 szénatomos alkil-di- vagy részéterét és/vagy növényolajat vagy ennek hidrált vagy hidrolizált termékét foglalják magukban.

Ezen túlmenően a találmány szerinti készítmények olyan további, szokásos és gyógyszerészetileg elfogadható /d/ adalékokat tartalmaznak, amelyek az orális készítményformák előállításának a területén ismertek.

A találmány szerinti készítmények 1 tömegrész hatóanyagra számítva 1 - 50 tömegrész /b/, illetve 0,5 - 20 tömegrész /c/, előnyösen 1 rész hatóanyagra 5 - 10 tömegrész /b/, illetve

- 5 -

1 - 10 tömegrész /c/ és különösen 1 tömegrész hatóanyagra 5 tömegrész /b/, illetve 1 tömegrész /c/ komponenst tartalmaznak.

A /b/ komponens alkalmas módon 3 - 5 szénatomos alkilén-triol, különösen glicerín, -éter vagy -észter. Ide számítanak például az alkilén-triésztereknek más mono-, di- vagy poliolokkal alkotott átészterezési termékei, valamint azok az anyagok, amelyek a DE-OS 40 03 844. számú német nyilvánossághozatali íratban a "C⁵ Komponente" bekezdésben le vannak írva. Különösen előnyösek azok a telített poliglikolozott gliceridek, amelyeknek a HLB-értéke legalább 10. Előnyösen a Gelucire márkanéven ismert telített poliglikolozott gliceridek /a Gelucire megjelölés a Gattefosse cég védjegye/ és különösen a Gelucire^R 35/10, 44/14, 42/12, 50/13, 53/10 termékek és ezek tetszés szerinti elegyei kerülnek felhasználásra, mimellett az alkalmazott vivőanyagkomponensek HLB-értéke legalább 10.

A szabadon választható /c/ komponens például valamely rövidszénláncú 2 - 12 szénatomos mono- vagy polioxi-alkándiolok diéterét vagy részéterét foglalja magában, ahogy ezek a DE-OS-39 30 928. számú német nyilvánossághozatali írat "1.1 Komponente" bekezdésben le vannak írva. A szabadon választható /c/ komponens továbbá magában foglal 3 - 5 szénatomos alkilén-poliolokat, 2 - 4 szénatomos alkilén-glikolokat, poli-/2-4 szénatomos alkilén/-glikolokat és növényi olajokat, valamint hidrált és/vagy hidrolizált terméket, így például a ricinusolajat, olivaolajat, pálmaolajat, kókuszdióolajat, kukoricaolajat és szezámagolajat. A /c/ komponens egyedüli anyagként vagy tetszés szerinti elegyekben lehet jelen. Előnyös /c/ komponensek

például a glicerín, propilén-glikol és a polialkilén-glikolok, különösen 600-ig terjedő molakulatömeeggel, továbbá a transzkutol és a ricinusolaj és ezek hidrált vagy hidrolizált termékei.

A további alkalmazható adalékanyagok az orális beadásformák területén a szokásos gyógyszerészetiileg elfogadható adalékanyagok lehetnek. Ilyenek például a felszabadulást akadályozó anyagok, a sűrítőanyagok, a tartósító szerek, a stabilizátorok, az ízesítőanyagok, a csúsztatószerke és hasonló. Az adalékanyagok részaránya a teljes összetétel 50 %-ig terjedhet, előnyösen azonban legfeljebb 25 %, különösen pedig a teljes össztömegnek a 10 %-a.

A találmány szerinti készítményekben történő alkalmazáshoz minden ismert természetes és szintetikus ciklosporin használható, ide számítva ezek analógjait és származékait is. Ilyen ciklopropinok vannak például leírva a DE-OS 40 03 844. számú, valamint a DE-OS 40 05 190. számú német nyilvánossággrahozatali íratokban. Előnyösen a ciklopropin A kerül felhasználásra.

Az orális beadásformákhoz számítanak például a folyadékok, a granulátumok és a szilárd formák, így a tabletták és a kapszulák, amelyeket a szakemberek által jól ismert eljárásokkal állíthatunk elő.

A találmány szerinti beadási formák szokásosan egységadagformák és körülbelül 20 - 200 mg, előnyösen 50 vagy 100 mg, hatóanyagot tartalmaznak egységadagonként.

A találmányt a következőkben kiviteli példákban is bemutatjuk. A leírásban, a példákban és az igénypontokban a részek, százalékok és az arányok tömegrészekre, tömegszázalékokra és tömegará-

nyokra vonatkoznak, amennyiben másként nem adjuk meg.

Példák

<u>Alkotóanyagok</u>	<u>Mennyiségek /mg/</u>
1. ciklosporin A	50,0
gelucir 53/10	<u>300,0</u>
összesen	350,0
2. ciklosporin A	50,0
gelucir 44/14	250,0
polietilén-glikol	<u>50,0</u>
összesen	350,0
3. ciklosporin A	50,0
gelucir 50/13	250,0
transzkutol	<u>75,0</u>
összesen	375,0
4. ciklosporin A	50,0
gelucir 44/14	<u>250,0</u>
összesen	300,0
5. ciklosporin A	50,0
gelucir 50/13	250,0
propilén-glikol	<u>50,0</u>
összesen	350,0

Példák /folytatás/

<u>Alkotóanyagok</u>	<u>Mennyiségek /mg/</u>
6. ciklosporin A	50,0
gelucir 35/10	250,0
propilén-glikol	25,0
összesen	325,0
7. ciklosporin A	50,0
gelucir 53/10, 42/12	275,0
transzkutol	50,0
összesen	375,0
8. ciklosporin A	50,0
gelucir 42/12	300,0
glicerín	25,0
összesen	375,0
9. ciklosporin A	50,0
gelucir 50/13	250,0
ricinusolaj	75,0
összesen	375,0

Előállítás

Az 1 - 9. példák szerinti összetételeket úgy állítjuk elő,

hogy a /b/ komponenst melegítés közben, előnyösen legalább 60 C^o-on megolvasztjuk és az /a/ hatóanyagot keverés közben az olvadékban feloldjuk. Adott esetben a nem kötelező /c/ komponenst hozzáadjuk.

A kapott készítményeket ezt követően például folyékony formában a kívánt koncentrációkban kívánt nagyságú keményszelatin kapszulákba töltjük. Az összetételeket ismert módon ezután tablettákká is feldolgozhatjuk. Ehhez az olvadékokat a leírt módon állítjuk elő. A folyékony olvadékokat kiöntjük és megdermedés után szitálógép segítségével felaprítjuk. Az ily módon előállított granulátumot a szokásos segédanyagokkal, így csúsztató és kenőanyagokkal, szétesést elősegítő szerekkel, töltőanyagokkal, ízjavító szerekkel és hasonlókkal összekeverjük. A kész keverékeket a ciklosporint kívánt mennyiségben tartalmazó tablettákká préseljük. A tablettákat bevonhatjuk védőburkolattal.

Bioalkalmazhatóság

Vizsgálatok a találmány szerinti összetételek bioalkalmazhatóságához kutyán

A bioalkalmazhatóság vizsgálatához hat Beagle-kutyából álló csoportot használtunk. A vizsgálandó készítményt ezt követően orálisan adtuk be éhes kutyáknak. Az állatokból meghatározott időpontokban vért vettük a vena saphena-ból és megfelelő műanyag-csővecskékben utána összegyűjtöttük EDTA hozzáadása mellett. A vérpróbákat a meghatározásig -18 C^o-on tároltuk. A ciklosporin meghatározását a teljesvérben fluoreszcenc-polarizációs-immunpróba segítségével /FPIA/ végeztük.

A görbék alatti felületeket /AUC/, amelyeknél a vér gyógyszerkoncentrációját az idővel szemben felvittük, a trapézszabály szerint számítottuk. A találmány szerinti összetételek átlagos AUC-értékeit a következő táblázatban adjuk meg összehasonlítva a kereskedelemben található ciklosporin-ivóoldattal és a ciklosporin kapszulákkal /Sandimmun^R/, amelyeket hasonló módon kaptunk ugyanolyan adagolás mellett ugyanolyan kutyaénál.

<u>Példák</u>	<u>AUC /0-12 h/ ng/ml</u>
2	9035 $\pm$ 2134
3	7859 $\pm$ 1512
4	7552 $\pm$ 1194
5	8228 $\pm$ 875
ciklosporin-ivóoldat	7980 $\pm$ 1320
ciklosporin kapszula	8098 $\pm$ 1504

A bioalkalmazhatóságra vonatkozó előző kísérletek azt mutatják, hogy a találmány szerinti gyógyszerkészítményekkel lehetséges a ciklosporin hatóanyagot olyan orálisan adagolható formában rendelkezésre bocsátani, hogy annak a bioalkalmazhatósága legalább megfelel az eddig ismert készítményekének.

Szabadalmi igénypontok

1. Gyógyszerkészítmény orális beadásra, a z z a l j e l -
l e m e z v e , hogy

/a/ hatóanyagként ciklosporint és

/b/ vivőanyagként alkilén-poliétert vagy -észtert magában
vagy minden tetszés szerinti keverékben tartalmaz, mi-
mellett az alkalmazott /b/ komponens HLB-értéke leg-
alább 10.

2. Az 1. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, azzal
jellemezve, hogy /c/ komponensként alkilén-poliolt, alkilén-gli-
kolt, polialkilén-glikolt tartalmaz, valamely rövidszénláncú mo-
no- vagy polioxi-alkándiol alkildi- vagy részészterét foglalja
magában és/vagy növényi olajat tartalmaz vagy ennek hidrált vagy
hidrolizált termékét foglalja magában akár egymagában, akár tet-
szés szerinti keverékekben.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti készítmény, azzal jel-
lemezve, hogy a mindenkori /a/, /b/, illetve /c/ komponensek
1 : 1 - 50 : 0,5 - 20, előnyösen 1 : 5 - 10 : - 10, különösen
pedig 1 : 5 : 1 tömegarányokban vannak jelen a készítményben.

4. Az 1 - 3. igénypontok bármelyike szerinti készítmény,
azzal jellemezve, hogy a /b/ komponens telített poliglikolozott
gliceridek közül kerül ki.

- 12 -

5. A 4. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy a /b/ komponens a Gelucir^R 35/10, 44/14, 42/12, 50/13, 53/10 gelucirek közül vagy ezek tetszés szerinti keverékei közül kerül ki.

6. A 2. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy a /c/ komponens a glicerín, a propilén-glikol, a legfeljebb 600 molekulatömegű PEG, a transkutol és a ricinusolaj közül kerül ki.

7. A megelőző igénypontok bármelyike szerinti gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy keményszelatinkapszula formában vagy tablettá formájában készült.

8. A megelőző igénypontok bármelyike szerinti gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy a dózisegységre számított hatóanyagkoncentráció 20 - 200 mg, előnyösen 50 - 100 mg tartományban van.

A meghatalmazott

Rajz nélkül

1996. 03. 12.

Albini Anna Maria

ifj. Szentpéteri Árpád
szabadalmi ügyvivő
az S.B.G. & K. Nemzetközi
Szabadalmi Iroda tagja
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 34-24-950, Fax: 34-24-323