CH 692 321 A5

(19) SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
EIDGENÖSSISCHES INSTITUT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

(11) CH 692 321 A5

(51) Int. Cl.[7]: A 61 K 009/02
A 61 K 009/10
A 61 K 031/35
A 61 P 033/06

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

(12) PATENTSCHRIFT A5

(21) Gesuchsnummer: 02535/97

(22) Anmeldungsdatum: 03.11.1997

(24) Patent erteilt: 15.05.2002

(45) Patentschrift veröffentlicht: 15.05.2002

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

(72) Erfinder:
Dr. Max Werner Scheiwe, Adolf Strübe Strasse 16,
79689 Maulburg (DE)

(74) Vertreter:
Braun & Partner, Patent-, Marken-, Rechtsanwälte,
Reussstrasse 22, CH-4054 Basel (CH)

(54) Pharmazeutisch wirksame Zusammensetzung, welche eine gegen Malariaparasiten wirksame Substanz enthält.

(57) Pharmazeutisch wirksame Zusammensetzung, welche eine gegen Malariaparasiten wirksame Substanz enthält und eine hohe Aktivität gegen multiresistente Linien von plasmodium falciparum aufweist, welche dadurch gekennzeichnet ist, dass diese Zusammensetzung den Wirkstoff Artemisinin und/oder ein Derivat von Artemisinin in einem gegenüber dem Wirkstoff inerten Trägermaterial in einer pharmazeutisch wirksamen Menge enthält und das Trägermaterial im Wesentlichen frei ist von Verbindungen mit einem HLB-Wert im Bereich von 7–9,9 sowie Verwendung dieser Zusammensetzung zur Herstellung von pharmazeutischen rektal anwendbaren Formen, z.B. Suppositorien, Rektalschäume, Klistiere und Rektalkapseln.

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft eine pharmazeutisch wirksame Zusammensetzung, welche eine gegen Malariaparasiten wirksame Substanz enthält und eine hohe Aktivität gegen multiresistente Linien von plasmodium falciparum aufweist. Insbesondere betrifft die vorliegende Erfindung eine akzeptable Form von Artemisinin und/oder einem Derivat von Artemisinin, wie beispielsweise Arteäther (engl. arteether), Artemether, Artemisin oder Artesunat, insbesondere Artesunat, für die rektale Verwendung. 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 falciparum. Auch sind bei der Anwendung beim Menschen nur wenige Nebeneffekte und keine signifikante Toxizität beobachtet worden, obwohl Neurotoxizität im Tier aufgetreten ist. Allerdings ist bisher relativ wenig über die Pharmakogenetik von Artemisinin und Artesunat bekannt geworden, was mit den komplizierten analytischen Verfahren, welche für eine Quantifizierung dieser Arzneimittel im Blut benötigt werden, zusammenhängen mag.

Im Körper werden Artemisinin wie auch Artesunat in Dihydroartemisinin (DHA, Artesol) umgewandelt, welches die eigentliche schizontozide Wirksubstanz darstellt. Damit kann man Artemisinin wie auch Artesunat bezüglich Dihydroartemisinin als Prodrugs bezeichnen.

Artesunat entspricht der Verbindung Dihydroartemisinin-hemisuccinat sowie deren Salzen, insbesondere deren Natriumsalz. Dihydroartemisinin wird chemisch als 3α,12α-Epoxy-3,4,5,5aα,6,7,8aα,9,10,12β, 12a-dodecahydro-10-hydroxy-3β,6α,9β-trimethylpyrano[4,3-j]-1,2-benzodioxepin bezeichnet. Dihydroartemisinin ist auch unter dem Namen Dihydroquinghaosu bekannt. Artesunat bzw. Dihydroartemisinin-hemisuccinat kann man beispielsweise herstellen, indem man Dihydroartemisinin mittels Acylierung in Dihydroartemisinin-hemisuccinat umwandelt. Arteether, Artemether und Artemisin sind an sich bekannt.

Artemisinin, Artesunat, Dihydroartemisinin und deren Derivate werden insbesondere in China und in Vietnam hergestellt und beispielsweise in Tablettenform verkauft. Bei der schweren eventuell zerebralen Malana, die durch Plasmodium falciparum verursacht wird, sind die Patienten häufig bewusstlos und eine perorale Behandlung ist nicht möglich. Die parenterale Verabreichung, beispielsweise von Chinin, kommt nur im Spital in Frage. In solchen Fällen kann Artesunat 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. Rektale Formen von Artesunat können auch bei andern Malariaarten, z.B. VIVAX, erfolgreich verabreicht werden.

In Afrika sterben jährlich etwa eine Million Kinder an Malaria. Zwar sind bereits Tabletten und Injektionslösungen, die als Pulverzubereitung vorliegen, im Handel erhältlich, nicht aber Suppositorien. Dies hängt vor allem damit zusammen, dass Artesunat in üblichen Suppositorienrezepturen instabil ist, insbesondere bei erhöhter Temperatur. Zahlreiche Gebiete, beispielsweise subtropische und tropische Regionen, haben oft ein überdurchschnittlich warmes Klima und somit auch überdurchschnittlich hohe Temperaturen. Im Weiteren sind Suppositorien an sich in der Regel bei erhöhter Aussentemperatur instabil, da sie bei ca. 37°C schmelzen sollen.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, eine rektale Arzneimittelform zu finden, welche Artemisinin und/oder ein Derivat von Artemisinin, wie beispielsweise Arteether, Artemether, Artemisin und/oder Artesunat, insbesondere Artesunat, als Wirkstoff enthält, wobei diese Form eine ausreichende Stabilität des Wirkstoffes bei angemessener Lagerdauer aufweist und eine genügende Menge an Wirkstoff enthält, sodass eine sichere Bekämpfung der Plasmodium-Erreger im Blute ermöglicht wird. Rektale Formen sind beispielsweise Suppositorien, Rektalschäume, Klistiere oder Rektalkapseln. Im Folgenden wird vorwiegend der Ausdruck Artesunat stellvertretend für Artemisinin und dessen Derivate verwendet.

Die übliche Vorgabe für Herstellung von Rektalkapseln besteht darin, dass in jedem Falle oberflächenaktive Stoffe, insbesondere Netzmittel (Tenside), aber auch Emulgatoren und gegebenenfalls waschaktive Stoffe anwesend sein müssen, um eine ausreichende Bioverfügbarkeit des Wirkstoffes durch Verbesserung der Spreitung im Rektum zu gewährleisten. Die Untersuchungen zeigten jedoch, dass bereits nach kurzer Lagerdauer eine hochgradige Instabilität solcher Artesunat-Formulierungen vorliegt.

Oberflächenaktive Stoffe werden entsprechend deren «Hydrophilic-Lipophilic-Balance» mittels deren HLB-Werte in Antischaummittel (HLB-Werte von 1–3), Emulgatoren (HLB-Werte von 4–6 und 8–18), Netzmittel (HLB-Werte von 7–9), waschaktive Stoffe (HLB-Werte von 13–15) und Solubilisatoren (HLB-Werte von 10–18) unterteilt. Dabei überschneiden sich die Grenzen bezüglich der Wirkung teilweise und sind fliessend. Eine Verbindung kann, je nach der Zusammensetzung, in welcher sie sich befindet, trotz ihres HLB-Werts eine ungenügende oder allenfalls auch keine der gewünschten Wirkung zeigen oder beispielsweise sowohl als Emulgator als auch als Netzmittel wirken. Verbindungen, welche als Antischaummittel, Emulgatoren, Netzmittel, waschaktive Stoffe oder Solubilisatoren bezeichnet werden und deren HLB-Werte, sind an sich aus der Literatur bekannt.

Es wurde nun überraschenderweise gefunden, dass eine Zusammensetzung, welche im Wesentlichen frei ist von Verbindungen mit einem HLB-Wert im Bereich von 7–9,9, und den Wirkstoff Artemisinin und/oder ein Derivat von Artemisinin, insbesondere Artesunat, in einem gegenüber dem Wirkstoff inerten Trägermaterial enthält, nicht nur eine galenisch stabile Formulierung ergibt, welche die geforderten Stabilitätskriterien bezüglich der chemischen Beständigkeit des Wirkstoffes erfüllt, sondern auch eine Bioverfügbarkeit des Wirkstoffes aufweist, die innerhalb der international anerkannten Grenzen liegt, welche für die vergleichende Bioverfügbarkeit angewendet werden.

Im Sinne der vorliegenden Erfindung bedeutet die Formulierung «im Wesentlichen frei» von Verbindungen mit einem HLB-Wert im Bereich von 7–9,9, dass die gegebenenfalls vorhandene Verbindung mit einem HLB-Wert im Bereich von 7–9,9, vorzugsweise eine Verbindung mit einem HLB-Wert im Bereich von 7–9, in der Zusammensetzung eine Konzentration aufweist, welche höchstens 10 Gewichtsprozent, vorzugsweise höchstens 5 Gewichtsprozent und vorzugsweise höchstens 2 Gewichtsprozent, bezogen auf das Gewicht des pharmazeutisch aktiven Wirkstoffes, beträgt. Meist bevorzugt ist, dass keine Verbindung mit einem HLB-Wert im Bereich von 7–9,9, vorzugsweise keine Verbindung mit einem HLB-Wert im Bereich von 7–9, in der Zusammensetzung anwesend ist.

Die vorliegende Erfindung ist in den Patentansprüchen definiert. Insbesondere betrifft die Erfindung eine pharmazeutisch wirksame Zusammensetzung, welche eine gegen Malariaparasiten wirksame Substanz enthält und eine hohe Aktivität gegen multiresistente Linien von plasmodium falciparum aufweist, welche dadurch gekennzeichnet ist, dass diese Zusammensetzung den Wirkstoff Artemisinin und/oder ein Derivat von Artemisinin in einem gegenüber dem Wirkstoff inerten Trägermaterial in einer pharmazeutisch wirksamen Menge enthält und das Trägermaterial im Wesentlichen von Verbindungen mit einem HLB-Wert im Bereich von 7–9,9, vorzugsweise im Bereich von 7–9, frei ist.

Unter dem Begriff Artemisinin und Derivate von Artemisinin sind insbesondere Arteether, Artemether, Artemisin und/oder Artesunat, vorzugsweise Artesunat, zu verstehen.

Die vorliegende Erfindung betrifft im Weiteren die Verwendung der erfindungsgemässen Zusammensetzung für die Herstellung von pharmazeutischen rektal anwendbaren Formen. Solche rektal anwendbare Formen sind vorzugsweise Suppositorien, Rektalschäume, Klistiere und Rektalkapseln.

Die vorliegende Erfindung betrifft im Weiteren rektale Formen, vorzugsweise Suppositorien, Rektalschäume, Klistiere oder Rektalkapseln, vorzugsweise Suppositorien und Rektalkapseln, welche eine erfindungsgemässe Zusammensetzung enthalten. Bevorzugt sind Rektalkapseln.

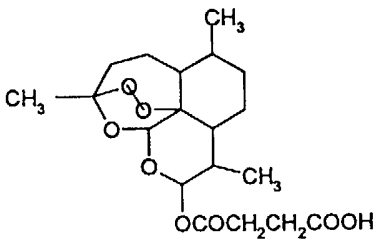
Die vorliegende Erfindung betrifft im Weiteren Suppositorien, welche dadurch gekennzeichnet sind, dass diese aus einer Hartgelatinekapsel oder einer Weichgelatinekapsel bestehen, welche die erfindungsgemässe Zusammensetzung in einer pharmazeutisch wirksamen Menge enthalten, wobei die Hartgelatinekapsel oder die Weichgelatinekapsel mit einem gleitfähigen Überzug versehen ist, welcher aus an sich bekannten Überzugsmaterialien für Rektalkapseln besteht. Bevorzugt sind Suppositorien, welche aus einer Weichgelatinekapsel bestehen. Die vorliegende Erfindung betrifft auch die Verwendung dieser Suppositorien für die Bekämpfung von Malariaparasiten und multiresistenten Linien von plasmodium falciparum.

Vorzugsweise ist die erfindungsgemässe Zusammensetzung im Wesentlichen auch frei von Verbindungen, welche einen HLB-Wert im Bereich von 4–6,9 und 10–13 aufweisen. Das heisst, dass eine solche gegebenenfalls in der Zusammensetzung anwesende Verbindung eine Konzentration von höchstens 10 Gewichtsprozent, vorzugsweise höchstens 5 Gewichtsprozent und vorzugsweise höchstens 2 Gewichtsprozent, bezogen auf das Gewicht des pharmazeutisch aktiven Wirkstoffes, aufweist. Meist bevorzugt ist in der Zusammensetzung keine Verbindung anwesend, welche einen HLB-Wert im Bereich von 4–6 und 10–13, und vorzugsweise im Bereich von 4–6,9 und 10–13, aufweist.

Vorzugsweise ist die erfindungsgemässe Zusammensetzung im Wesentlichen auch frei von Verbindungen, welche einen HLB-Wert im Bereich von 13,1–15 aufweisen. Das heisst, dass eine solche gegebenenfalls in der Zusammensetzung anwesende Verbindung eine Konzentration von höchstens 10 Gewichtsprozent, vorzugsweise höchstens 5 Gewichtsprozent und vorzugsweise höchstens 2 Gewichtsprozent, bezogen auf das Gewicht des pharmazeutisch aktiven Wirkstoffes, aufweist. Meist bevorzugt ist in der Zusammensetzung keine Verbindung anwesend, welche einen HLB-Wert im Bereich von 13–15, und vorzugsweise im Bereich von 13,1–15, aufweist.

Bevorzugt sind Suppositorien und Rektalkapseln. Suppositorien sollen bei etwa 37°C schmelzen. In heissen Ländern, wo die durchschnittliche Temperatur im Mittel bereits bei 37°C oder oberhalb dieser Temperatur liegt, kommen deshalb Rektalkapseln zurAnwendung, während in Breitengraden, wo die Temperaturen im Mittel unterhalb 37°C liegen, eher Suppositorien verwendet werden.

Artesunat ist Dihydroartemisinin-hemisuccinat ($C_{19}H_{28}O_8$) und entspricht der Formel



(I)

Netzmittel können anionisch, kationisch, amphoter oder nichtionogen sein. Übliche Netzmittel haben einen HLB-Wert von etwa 7–9 und sind beispielsweise anionaktive Netzmittel wie Alkali- oder Ammoniumsalze von ungesättigten Fettsäuren, insbesondere Alkalialkylsulfate, z.B. Natriumdodecylsulfat, Natriumlaurylsulfat, Natriumcetylstearylsulfat, 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. emulgierender Cetylstearylalkohol (Kombination Natriumcetylstearylsulfat und Cetylstearylalkohol) oder Cetomacrogol emulsifying Wachs, Cholesterin, partielle Fettsäureester des Glycerins, wie Glycerinmonofettsäureester, z.B. Glycerinmonostearat, gegebenenfalls in Kombination mit hydrophilen Emulgatoren. Partielle Fettsäureester von Sorbitan, oxäthylierte partielle Fettsäureester von Sorbitan, andere partielle Fettsäureester, Fettsäureester von Polyoxyäthylen, Fettalkoholäther des Polyoxyäthylens, Fettsäureester der Saccharose, Fettsäureester des Polyglycerins, Blockcopolymere des Polyoxyäthylens und des Polyoxypropylens. Solche Tenside werden in der Regel in einer Menge von 1 bis 10 Prozent, bezogen auf die Füllmasse, verwendet. Gemäss der vorliegenden Erfindung werden vorzugsweise keine Netzmittel verwendet.

Gegenüber dem Wirkstoff inerte Trägermaterialien 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.

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 65°C, mikrokristalline Wachse mit Schmelzpunkten zwischen etwa 54°C und etwa 105°C. Solche Wachse verwendet man vor allem als Konsistenzgeber.

Fette sind im Allgemeinen Triglyceride mit (C_{18}-C_{24})-Fettsäuren und vorwiegend (C_{18}-C_{19})-Fettsäuren, welche Schmelzpunkte bzw. Schmelzpunktintervalle aufweisen, welche zwischen etwa 28°C und etwa 45°C liegen. Hartfette in Form von halbsynthetischen Fetten für die Suppositorienherstellung bestehen aus einem Gemisch aus Mono-, Di- und Triglyceriden von gesättigten (C_{10}-C_{18})-Fettsäuren. Auch Paraffinfette, das heisst Paraffine, deren Schmelzpunkte bzw. Schmelzpunktintervalle in den genannten Bereichen liegen, können verwendet werden. Fette sind das eigentliche Trägermaterial.

Öle sind im Allgemeinen mittelkettige Triglyceride mit (C_8-C_{16})-Fettsäuren und vorwiegend (C_8-C_{12})-Fettsäuren, welche bei Raumtemperatur flüssig sind und Schmelzpunkte bzw. Schmelzpunktintervalle aufweisen, welche zwischen 0°C und 20°C und 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 Suspendierhilfsstoff 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.

Das Gewichtsverhältnis des pharmazeutischen Wirkstoffs zum Trägermaterial ist vorzugsweise 5% bis 15%, vorzugsweise 7% bis 12% und vorzugsweise etwa 8,5% bis 9,5%, bezogen auf das Gesamtgewicht des Trägermaterials. Die pharmazeutisch aktive Dosis liegt für Erwachsene in der Regel im Bereich von 150 mg bis 250 mg pro Kapsel und im Mittel bei etwa 200 mg, entsprechend der mittleren Dosis von etwa 3 mg/kg Körpergewicht.

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 vom Wirkstoff zum Trägermaterial und für die Auswahl der verschiedenen Komponenten des Trägermaterials ist die industrielle Verarbeitbarkeit der Zubereitung im Kapsel-Abfüllverfahren. Auch darf kein Absetzen der Suspension bei der Abfüllung

auftreten, das heisst, die Gehaltseinheitlichkeit 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 Zusatzstoffe beizufügen, wie beispielsweise fein verteiltes (disperses/hochdisperses) Aluminiumoxid oder disperses/hochdisperses Siliziumoxid), welche diese Verarbeitungsweise erleichtern. Die Herstellung einer solchen Konsistenz ist einfach und für den Fachmann problemlos.

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

Der Kapselüberzug dient dazu, die Gleitfähigkeit der rektalen Form zu verbessem und eine leichte Einführbarkeit in den Körper zu gewährleisten. Solche Gleitüberzüge sind an sich bekannt. An sich bekannte Überzugsmaterialien für Rektalkapseln sind beispielsweise Polyäthylenglykole mit durchschnittlichen Molekulargewichten von etwa 1550 und 20 000, Glycerinmonooleat und Glycerindioleat, Polyvinylacetat und Talkum. So besteht eine an sich bekannte Zusammensetzung beispielsweise aus 40,5 Teilen Polyäthylenglykol mit einem durchschnittlichen Molekulargewicht von etwa 20 000, 17,4 Teilen Polyäthylenglykol 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.

Für die Herstellung der erfindungsgemässen Zubereitung kann man beispielsweise so vorgehen, dass man die Trägermaterialien, beispielsweise das Hartfett, in einer beheizbaren und evakuierbaren Suspensionsprozessanlage bei Schmelztemperatur mischt. Der Schmelze werden anschliessend weitere Trägermaterialien, 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 Vorgehen wählen, was für den Fachmann an sich problemlos ist.

Die weiteren Beispiele erläutern die Erfindung.

Beispiel 1 (Herstellung einer erfindungsgemässen Zusammensetzung)

In einer beheizbaren und evakuierbaren Suspensionsprozessanlage aus Edelstahl mit eingebautem Rührer, Homogenisator und Umpumpsystem (Diessel-Werke) werden 30,6 kg Hartfett bei 45°C geschmolzen. Anschliessend werden unter Rühren 44,4 kg mittelkettige Triglyceride und sodann 7,5 kg Artesunat eingearbeitet. Die Masse wird anschliessend unter Umpumpen während 10 Minuten homogenisiert. Sodann wird die Suspension unter mässigem 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. Der erhaltene Ansatz wird gemäss Beispiel 10 in Weichgelatinekapseln abgefüllt. Die Charge genügt für 150 000 Kapseln à 50 mg.

Beispiele 2 bis 8

Die in Tabelle 1 aufgeführten Beispiele wurden analog zu Beispiel 1 hergestellt.

Tabelle 1

Beispiel Nr.	Artesunat, mg	Hartfett, mg	mittelkettiges Triglycerid, mg	Additive
2	200	40	350	-.-
3	200	20	570	-.-
4	50	32	359	-.-
5	50	4	387	-.-
6	400	15	175	-.-
7	200	21	369	Oleum Arachidis, 35 mg Stearinsäure, 10 mg Aerosil, 3 mg
8	200	21	369	-.-

Beispiel 9 (Vergleichsbeispiel)

In einer beheizbaren und evakuierbaren Suspensionsprozessanlage aus Edelstahl mit eingebautem Rührer, Homogenisator und Umpumpsystem (Diessel-Werke) werden 25,2 kg Hartfett bei 45°C geschmolzen. Anschliessend werden 37,8 kg mittelkettige Triglyceride, 0,75 kg Sojalecithin und 12,75 kg Polyoxyäthylenglycol-tri-Ricinoleat zugegeben, homogen gemischt und mit 7,5 kg Artesunat versetzt. Die Masse wird anschliessend unter Umpumpen während 10 Minuten homogenisiert. Die Suspension wird unter mässigem Rühren bei 40°C +/– 2°C gehalten, und anschliessend durch ein Sieb (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. Der erhaltene Ansatz wird gemäss Beispiel 10 in Weichgelatinekapseln abgefüllt. Die Charge genügt für 150 000 Kapseln à 50 mg.

Beispiel 10 (Herstellung von Weichgelatinekapseln)

(a) In einem separaten beheizbaren Edelstahlkessel mit Rührwerk (Diessel) werden 46 kg Gelatine, 19,8 kg Glycerin (85%) und 34,2 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 1,26 kg Titandioxid in Glycerin (85%) (1 Teil Titandioxid auf 1 Teil Glycerin, 85%), und 0,14 kg Eisenoxid gelb in Glycerin 85% (1:2) in 0,7 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 einer Zusammensetzung gemäss den Beispielen 1–8 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 26°C bei 10–40% relativer Luftfeuchte. Nach erfolgter Trocknung werden fehlerhafte Kapseln aussortiert.

(c) Für die Beschichtung der Kapseln 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 0,6675 kg Polyäthylenglykol mit einem durchschnittlichen Molekulargewicht 20 000, 0,2865 kg Polyäthylenglykol mit einem durchschnittlichen Molekulargewicht von 1550, 0,429 kg Gylcerinmonooleat und -dioleat (Gemisch), 0,0195 kg Polyvinylacetat und 0,2475 kg Talkum in einem Äthanol-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.

Stabilitätsprüfung der Zubereitungen

Die gemäss den obigen Beispielen 1–8 und Vergleichsbeispiel 9 hergestellten Zusammensetzungen wurden, abgefüllt in Rektalkapseln (hergestellt gemäss Beispiel 10), einer Stabilitätsprüfung unterworfen. Hierbei wurden folgenden Lagerbedingungen angewendet:

1. Bedingungen bei Raumtemperatur:
20–25°C, relative Feuchte 60%, Lagerdauer: 6 bis 24 Monate
2. im Trockenschrank:
(i) 31°C, relative Feuchte: 75%, Lagerdauer: 6–24 Monate
(ii) 40°C, relative Feuchte: 75%, Lagerdauer: 6–24 Monate
(iii) 41°C, relative Feuchte: 75%, Lagerdauer: 6–24 Monate

Im Anschluss an die Lagerung wurden die folgenden Aspekte untersucht: das Aussehen der Zubereitung (Verfärbung etc.), die Durchschnittsmasse (Sollwert: 894 mg +/– 10%), die Füllmasse, die Zerfallszeit in Wasser bei 37°C, der Gehalt an Artesunat und als Abbauprodukte Dihydroartemisinin (Artesol) und Artemisinin. Es stellte sich heraus, dass bereits nach kurzer Zeit (d.i. nach 3 Monaten bei 40°C und 75% relativer Feuchte sowie nach 6 Monaten bei 31°C und 75% relativer Feuchte) eine hochgradige Instabilität der Vergleichszubereitung des Beispiels 9 auftrat, sodass die Untersuchungen nicht fortgesetzt wurden. Nach 3 Monaten bei 40°C und 75% relativer Feuchte sank der Gehalt an Artesunat auf 86,6%. Als Nebenprodukte wurden Artesol (6%) und Artemisinin (2,2%) gefunden. Analoge Analysenresultate zeigten sich nach 6 Monaten bei 31°C und 75% relativer Feuchte.

Demgegenüber wurde festgestellt, dass die Zubereitungen der Beispiele 1–8 eine ausgezeichnete Stabilität aufwiesen. Bei Raumtemperatur (20–25°C) und einer relativen Feuchte von 60% nach 13 Monaten war der Gehalt an Artesol und Artemisinin nicht messbar. Der Gehalt an Artesunat betrug unverändert 102,3%.

Im Trockenschrank bei 31°C, einer relativen Feuchte von 75% und einer Lagerung von 13 Monaten zeigte die Analyse die folgenden Werte: Artesol 0,5%, Artemisinin: nicht messbar, Artesunat: 100,3%.

Im Trockenschrank bei 40°C, einer relativen Feuchte von 75% und einer Lagerung von 13 Monaten zeigte die Analyse die folgenden Werte: Artesol 2,0%, Artemisinin: nicht messbar, Artesunat: 89,5%.

Gemäss diesen Resultaten kann die Stabilität der erfindungsgemässen Zusammensetzung auf 3 Jahre bei Raumtemperatur festgelegt werden.

Patentansprüche

1. Pharmazeutisch wirksame Zusammensetzung, welche eine gegen Malariaparasiten wirksame Substanz enthält und eine hohe Aktivität gegen multiresistente Linien von plasmodium falciparum aufweist, dadurch gekennzeichnet, dass diese Zusammensetzung den Wirkstoff Artemisinin und/oder ein Derivat von Artemisinin in einem gegenüber dem Wirkstoff inerten Trägermaterial in einer pharmazeutisch wirksamen Menge enthält und das Trägermaterial im Wesentlichen frei ist von Verbindungen mit einem HLB-Wert im Bereich von 7–9,9.

2. Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass diese als Wirkstoff Arteether, Artemether, Artemisin und/oder Artesunat, vorzugsweise Artesunat, enthält

3. Zusammensetzung nach Anspruch 1 oder Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass die gegebenenfalls in der Zusammensetzung anwesende Verbindung mit einem HLB-Wert von 7–9,9 eine Konzentration aufweist, welche höchstens 10 Gewichtsprozent, vorzugsweise höchstens 5 Gewichtsprozent und vorzugsweise höchstens 2 Gewichtsprozent, bezogen auf das Gewicht des Wirkstoffes, beträgt.

4. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1–3, dadurch gekennzeichnet, dass keine Verbindung mit einem HLB-Wert von 7–9,9 in der Zusammensetzung anwesend ist.

5. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1–4, dadurch gekennzeichnet, dass die Konzentration von Verbindungen, welche einen HLB-Wert im Bereich von 4–6,9 und 10–13 aufweisen, höchstens 10 Gewichtsprozent, vorzugsweise höchstens 5 Gewichtsprozent und vorzugsweise höchstens 2 Gewichtsprozent, bezogen auf das Gewicht des Wirkstoffes, beträgt und dass vorzugsweise in der Zusammensetzung keine Verbindung anwesend ist, welche einen HLB-Wert im Bereich von 4–6,9 und 10–13 aufweist.

6. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1–5, dadurch gekennzeichnet, dass die Konzentration von Verbindungen, welche einen HLB-Wert im Bereich von 13,1–15 aufweisen, höchstens 10 Gewichtsprozent, vorzugsweise höchstens 5 Gewichtsprozent und vorzugsweise höchstens 2 Gewichtsprozent, bezogen auf das Gewicht des Wirkstoffes, beträgt und dass vorzugsweise in der Zusammensetzung keine Verbindung anwesend ist, welche einen HLB-Wert im Bereich von 13,1–15 aufweist.

7. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1–6, dadurch gekennzeichnet, dass als gegenüber dem Wirkstoff inerte Trägermaterialien Wachse, Fette und Öle, pflanzlichen oder tierischen Ursprungs, welche gegebenenfalls hydriert sind, Paraffinwachse und Paraffinöle, sowie Mischungen derselben, verwendet werden.

8. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1–7, dadurch gekennzeichnet, dass das Gewichtsverhältnis des Wirkstoffs zum Trägermaterial 5% bis 15%, vorzugsweise 7% bis 12% und vorzugsweise 8,5% bis 9,5%, bezogen auf das Gesamtgewicht des Trägermaterials, beträgt.

9. Verwendung der Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1–8 für die Herstellung von pharmazeutischen rektal anwendbaren Formen, vorzugsweise für Suppositorien, Rektalschäume, Klistiere und Rektalkapseln, vorzugsweise für Suppositorien und Rektalkapseln.

10. Suppositorien, Rektalschäume, Klistiere und Rektalkapseln, welche eine Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1–8 enthalten.

11. Suppositorien, dadurch gekennzeichnet, dass diese aus einer Weichgelatinekapsel bestehen, welche eine Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1–8 in einer pharmazeutisch wirksamen Menge enthalten, wobei die Weichgelatinekapsel mit einem gleitfähigen Überzug versehen ist.