

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO.

N.º 99 623

REQUERENTE: BIOGAL GYÓGYSZERGYÁR RT., húngara, industrial e comercial, com sede em 13 Pallagi ut., Drbrecen 4042, Hungria

EPÍGRAFE: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSIÇÕES FARMACEUTICAS, PARA ADMINISTRAÇÃO POR VIA ORAL, QUE CONTEM CICLOSPORINA COMO INGREDIENTE ACTIVO"

INVENTORES: Dr. ERNÓ ORBÁN, Dr. ÉVA TOMORI de solteira JOSZT, MÁRIA KÜRTHY; Dr. TIBOR BALOGH, Dr. LÁSZLÓ JASZLITS, IMRE MORAVCSIK, Dr. ISTVÁN KOVÁCS, MÁRTA JUSZTIN, de solteira DARBAI, Dr. SÁNDOR JANCÓS, Dr. ERZSÉBET TAKÁCS, Dr. ILONA KISS DE SOLTEIRA LOÓS e Dr. KATALIN KOVÁCS de solt. HADADY

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4.º da Convenção de Paris de 20 de Março de 1883.
na Hungria em 27 de Novembro de 1990 sob o N.º 7653/90.



A invenção refere-se a um processo para a preparação de composições farmacêuticas, para administração por via oral, que contém ciclosporina como ingrediente activo e possuem características de absorção vantajosas.

As referidas composições são constituídas por soluções que compreendem 1 parte em massa de uma ou mais ciclosporinas dissolvidas numa mistura que contém 4 a 50 partes em volume de propilenoglicol, 0 a 25 partes em volume de etanol e 0,01 a 5 partes em massa de um polímero em bloco de polióxido de etileno/polióxido de propileno no estado homogeneizado. Com base em experiências realizadas a 100°C, a estabilidade das soluções é boa.

Processo para a preparação de composições farmacêuticas, para administração por via oral, que contém ciclosporina como ingrediente activo.

Esta invenção refere-se a novas soluções que compreendem ciclosporina com propriedades terapêuticas possuindo características de absorção vantajosas e adequadas para administração por via oral. Além disso, a invenção refere-se a um processo para a preparação destas soluções.

As ciclosporinas são oligopeptídeos cíclicos de origem microbiológica devido ao seu efeito imunossupressivo, as ciclosporinas são grandemente usadas, em transplantações de rins, fígado, coração, pulmões, pâncreas pele e córnea no sentido de evitar a rejeição do órgão transplantado; nas

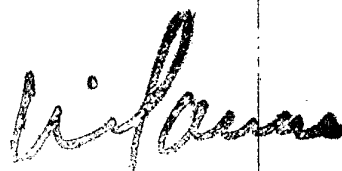
Wifama

transplantações de medula óssea, para inibir a produção de anticorpos da medula óssea transplatada contra o organismo receptor (doença enxerto-versus receptor); além de combater doenças autoimunes tais como artrite reumatóide, diabetes mellitus I, lupus eritematose sistemática, esclerodoma, granulomatose de Wegener, fascite eosinófila cirrose primária do fígado, doenças de Graves e Crohn. Similarmente, é usada no tratamento de miastenia grave, esclerose múltipla e psoríase.

As ciclosporinas são substâncias praticamente insolúveis em água obtidas a partir de aminoácidos de carácter hidrofóbico. Como consequência do seu elevado peso molecular (superior a 1000), fraca solubilidade em água e fraca absorção (O. Siddiqui e Y. W.Chien: Nonparenteral Administration of Peptide and protein Drugs. CRC Crit. Rev. Ther. Drug Car. 3 195-208 (1986), elas apenas são absorvidas a um nível insignificante a partir do tracto gastrointestinal quando directamente administradas ou quando administradas sob a forma de formulações farmacêuticas tradicionais (comprimidos, cápsulas e semelhantes).

Logo, o objectivo mais importante do desenvolvimento de composições farmacêuticas que compreendem ciclosporinas é o de descobrir uma solução para este problema, mediante o que a absorção e a biodisponibilidade do ingrediente activo possam ser aperfeiçoados com sucesso.

São conhecidos numerosos processos descritos na literatura, mediante o uso dos quais a absorção e a biodisponibilidade dos ingredientes activos ciclosporina podem ser aumentadas. A partir destes, os processos trabalhados para a preparação de soluções de administração oral são aqui brevemente descritos sumariamente.



1. A dissolução de ciclosporinas em óleo de sésamo e/ou numa mistura de agentes surfactantes não iónicos e/ou triglicéridos não iónicos transesterificados e/ou lecitinas, oleato de etilo e agentes surfactantes não iónicos transesterificados e/ou num óleo neutro (Ver, por exemplo, A Memória descritiva da Patente Suíça Nº 636.013).

2. A dissolução de ciclosporinas numa mistura dum produto transesterificado dum óleo vegetal natural com um polialquilenol poliol (tal como Labrafil M 1944 CS) bem como num óleo vegetal e etanol (Ver por exemplo, a Memória descritiva da Patente Suíça Nº 641.356 e a Memória descritiva da Patente Norte Americana Nº 4.388.307).

O processo 1 acima referido é adequado para a preparação duma solução ou emulsão bebível pelo que o processo 2 é útil para a preparação duma solução oral dispersível em água. Deve notar-se que a solução comercialmente disponível Sandimmun (Sandoz, Ltd., Basel, Switzerland) é preparada de acordo com o processo 2.

As composições com um teor em ingrediente activo relativamente elevado podem ser preparadas de acordo com ambos os processos. As desvantagens destas composições recaem no facto de os óleos vegetais usados serem agentes veiculares aditivos que, por um lado, conferem às composições um sabor oleoso desagradável, e por outro lado, estas composições tornam-se rançosas se submetidas a um período de armazenagem mais longo pelo que alterações posteriores desagradáveis podem ocorrer ao nível de sabor e odor das composições. Apesar do grau de ranço poder ser limitado por agentes antioxidantes este processo não pode ser completamente eliminado. Consequentemente, as composições preparadas de acordo com os processos anteriores podem ser comercializadas apenas com um



tempo de expiração relativamente curto.

A alma da presente invenção é a de desenvolver soluções orais que compreendem ciclosporinas terapêuticamente úteis que sejam isentas dos efeitos atrás descritos das soluções conhecidas, compreendendo o(s) ingrediente(s) activo (s) ciclosporinas - em oposição às soluções conhecidas - dissolvidas em meios quer hidrofílicos e não hidrofóbicos quimicamente e microbiologicamente estáveis e desenvolver absorção do ingrediente(s) activo a partir de tracto gastrointestinal após diluição com água ou com soluções aquosas vantajosas.

Durante as nossas investigações foi surpreendentemente observado que os objectivos acima mencionados foram completamente alcançados usando aditivos farmacêuticos hidrofílicos adequados (solventes e agentes de superfície activos). Foi estabelecido que a dissolução de uma ou mais ciclosporinas na mistura de propileno glicol e um polímero bloco polioxietileno/polioxipropileno, opcionalmente em presença de etanol, resulta em soluções a partir das quais, após mistura com água ou soluções aquosas (por exemplo sumos de frutas, leite, bebidas achocolatadas), as ciclosporinas precipitam sob a forma de partículas dispersas finamente distribuídas. As ciclosporinas são rapidamente absorvidas a partir do tracto gastrointestinal devido à larga superfície das partículas do ingrediente activo bem como sob o efeito do polímero bloco.

O reconhecimento anterior é também surpreendente pois sabe-se que a absorção gastrointestinal de fármacos de carácter hidrofóbico semelhante à das ciclosporinas (por exemplo, griseofluvina, clorotiazida, nitrofurantoína, indoxol e semelhantes) procede com uma eficácia substancialmente superior a partir de soluções oleosas ou de emulsões de óleo em

Wifama

água do que as suspensões aquosas de distribuição fina. Em oposição ao uso num estômago vazio, os níveis sanguíneos destes fármacos são fortemente aumentados pelo consumo de alimentos ricos em gorduras (por exemplo, manteiga, natas) antes da administração M.Gibaldi: Biopharmaceutics and Clinical Pharmaceutics, Lea and Febiger, Philadelphia (1984).

Tal é suportado pelos factos acima mencionados de que a absorção das substâncias de carácter hidrofóbico pode preferencialmente ser aperfeiçoada mediante a preparação de soluções ou matrizes tipo lípidos. Ao mesmo tempo é surpreendente que a absorção de ciclosporinas a partir de sistemas hidrofílicos à mesma extensão que acima possa ser assegurada enquanto se eliminam substâncias semelhantes a lípidos.

As experiências com animais levadas a cabo para provar as declarações anteriores são a partir daqui discutidas.

Solução a ser testada:

uma solução compreendendo ciclosporina A, preparada de acordo com o Exemplo 2, numa concentração de 100 mg/ml.

Processo de ensaio:

6 coelhos machos Neo-Zelandeses com 2,7 a 3,5Kg de peso corporal foram usados como animais de ensaio. Os animais foram mantidos separadamente a uma temperatura de 20 + 2 C e receberam alimento padrão para coelho (LATI, Godollo) bem como água da torneira ad libitum (nenhum alimento foi dado no início da tarde do dia anterior ao da administração). A solução a ser ensaiada foi administrada a uma dose de 25ml/Kg a uma dose de 25 ml/Kg de peso corporal através duma sonda e lavada com os mesmo volume de água da torneira.



5 ml de sangue foram colhidos da veia da orelha dos coelhos antes da administração e 1,2,3,4,6, 12 e 24 horas após a administração.

A concentração da ciclosporina A nas amostras de sangue foi determinada pelo processo HPLC. Os resultados obtidos são apresentados na Figura 1 em que os valores de níveis sanguíneos são manchados contra o tempo passado após a administração oral.

Pode enunciar-se a partir dos dados que a ciclosporina A foi bem absorvida a partir da solução administrada por via oral. O nível sanguíneo mais elevado desenvolveu-se duas horas após a administração. Apenas uma quantidade extremamente baixa de ciclosporina pode ser detectada no sangue após 24 horas.

Com base nos resultados anteriores, a invenção refere-se a novas soluções orais usáveis terapêuticamente compreendendo ciclosporina como ingrediente activo numa ad-mistura com solventes hidrofílicos e agentes de superfície activos que compreendem 1 parte em massa de uma ou mais ciclosporinas dissolvidas numa mistura compreendendo 4 a 50 partes em volume de propileno glicol, 0 a 25 partes em volume de etanol e 0,01 a 5 partes em massa dum polímero bloco polioxietileno/polioxipropileno num estado homogenizado e, se desejado, esterilizado.

De acordo com um outro aspecto da invenção, é desenvolvido um processo para a preparação de soluções novas para administração oral, que compreende dissolver-se 1 parte em massa de uma ou mais ciclosporinas numa mistura compreendendo 4 a 50 partes em volume de propileno glicol, 0 a 25 partes em volume de etanol e 0,01 a 5 partes em massa de um



polímero bloco de polioxietileno/polioxipropileno, homogeneizando a solução obtida e, se desejado, esterilizando-a por filtração.

Usando o processo de acordo com a invenção, as ciclosporinas hidrofóbicas, que são insolúveis ou fracamente solúveis nos aditivos farmacêuticos comuns, por exemplo ciclosporinas A e ciclosporinas G, ou qualquer das suas misturas de proporção desejada podem ser trazidas para dentro duma solução sendo de carácter hidrofílica e subsequentemente pode ser preparada uma dispersão com tamanhos de partículas extremamente finas a partir desta solução.

Os polímeros bloco polioxietileno/polioxipropileno sintéticos [nomenclatura de acordo com CTFA (Cosmetic, Toiletry and Fragrance Association): Poloxamers] com uma massa molecular compreendida entre 1000 e 15.500, de preferência Poloxamer - 124, - 184, - 185, - 188, - 237, - 335, - 338, e -407 ou suas misturas podem ser usados como agentes de superfície activos nas composições de acordo com a invenção. Estes polímeros bloco estão comercialmente disponíveis sob as marcas registadas Pluronic ou Lutrol, respectivamente, (fabricante: BASF Wyandotte Corp. Michigan, USA ou BASF, Ludwigshafen, Germany). Uma grande vantagem os polímeros bloco polioxietileno/polioxipropileno recaem no facto de serem isentos de sabor, extremamente estáveis, e possuírem efeitos bactericidas e bacteriostáticos; consequentemente, não são necessários outros aditivos para a preservação microbiológica das soluções preparadas pelo uso destes polímeros de bloco [Pluronic Polyols Toxicity and Irritation Data, 3ª Edição, BASF Wyandotte, Michigan, USA (1971)].

Wifama

A proporção de propileno glicol, etanol e agentes de superfície activos que podem ser usados em soluções orais que compreendem ciclosporinas é determinada em cada caso pela concentração da ciclosporina da composição a ser preparada.

Logo, o propileno glicol é de preferência usado numa proporção de volume de (4 para 50):1; o etanol é de preferência usado numa proporção em volume de (0 a 25):1 e o polímero bloco polioxietileno/polioxipropileno é de preferência usado numa proporção em peso de (0,01 a 5):1 em relação à massa de ciclosporina usada.

De acordo com uma realização preferida do processo da invenção, soluções orais compreendendo ciclosporinas são preparadas dissolvendo-se 1 parte em massa de ciclosporina e 0,01 a 5 partes em massa do polímero bloco polioxietileno/polioxipropileno numa mistura compreendendo 4 a 50 partes em volume de propileno glicol e 0 a 25 partes em volume de etanol (ou em 4 a 50 partes em volume de propileno glicol quando o etanol não é usado) à temperatura ambiente (cerca de 20°C).

Se se desejar, a solução obtida é filtrada através duma membrana de celulose regenerada (Sartorius SM 116 04 com uma dimensão de poros de 0,8 μ m) e é enchida dentro de ampolas de vidro nas doses requeridas.

A composição farmacêutica preparada, tal como acima se descreveu, pode ser administrada após diluição em água ou soluções aquosas. Uma parte adequadamente doseada (pesada) da solução é vertida em 100-150 ml de água, sumo de fruta ou bebida de coca fria, misturada, e então administrada por via oral.



Logo, usando o processo da presente invenção, composições de ciclosporinas bem absorvidas por via oral podem ser preparadas por meio duma forma simples usando aditivos usualmente usados na prática terapêutica. As composições assim preparadas são elas mesmas isentas de sabor, estáveis, e não requerem condições de armazenagem específicas podendo ser armazenadas durante um período de tempo limitado.

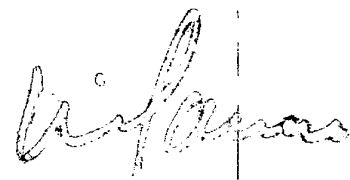
A invenção é ilustrada em detalhe a partir dos seguintes exemplos não limitativos.

EXEMPLO 1

Preparação duma solução oral compreendendo A

Após a dissolução de 100g de ciclosporina A em 490 ml de propileno glicol (qualidade USP XXII) sob agitação à temperatura ambiente, (cerca de 20°C) são misturados à solução 5g dum polímero bloco polioxietileno/polioxipropileno com uma massa molecular de cerca de 2200 [CTFA - nome: Poloxamer-124) qualidade USNF XVII Suppl. I]. Logo que completado o volume para 500 ml por adição de propileno glicol a solução é filtrada duma membrana de celulose regenerada (Sartorius SM 116 04) sob pressão gasosa de azoto. A composição então obtida é vertada para garrafas de vidro adequadas para armazenamento.

A composição então preparada compreende 200mg/ml de ciclosporina A.



EXEMPLO 2

Preparação duma solução oral compreendendo ciclosporina A

10g do polímero bloco polioxietileno/polioxi-
propileno (com uma massa molecular de cerca de 8400 (CTFA -
nome: Poloxamer 188) USNF Supl. I) são adicionados a uma
solução preparada mediante a dissolução de 100g de ciclospo-
rina A em 300 ml de etanol (qualidade USP XXII) sob agitação
à temperatura ambiente (cerca de 20°C). A solução é agitada
sob condições idênticas, até o aditivo se dissolver, e é,
então, completada para um volume de 1000 ml com propileno gli-
col (qualidade USP XXII). A solução é homogenizada por agita-
ção, e, então filtrada através dum filtro membrana Sartorius
SM 116 04 sob pressão gasosa de azoto e vertida em garrafas
adequadas para armazenamento.

A composição preparada desta forma compreende
100 mg/ml de ciclosporina A.

EXEMPLO 3

Preparação duma solução oral compreendendo ciclosporina G

100g de ciclosporina G são dissolvidas numa mis-
tura compreendendo 500 ml de etanol (qualidade USP XXII),
2900 ml de propileno glicol (qualidade USP XXII) e 400 ml
(400 mg) do polímero bloco polioxietileno/polioxi-
propileno com uma massa molecular de cerca de 2900 (nome CTFA: Poloma-
xer - 184) fazendo-se a mistura sob agitação à temperatura am-
biente (cerca de 20°C); a solução é então completada para um

Infância

— volume de 4000 ml com propileno glicol.

A mistura é homogeneizada, e é então, seguido o processo descrito no exemplo 2.

A composição preparada desta forma compreende 25 mg/ml da ciclosporina G.

EXEMPLO 4

Preparação duma solução oral compreendendo ciclosporina A e ciclosporina G

50 g de ciclosporina A e 50g de ciclosporina G são dissolvidas numa mistura compreendendo 300 ml de etanol (qualidade USP XXII), 100ml de propileno glicol (qualidade USP XXII), sob agitação à temperatura ambiente (cerca de 20°C. Após a adição de 10g de polímero bloco polioxietileno/polioxi-propileno com uma massa molecular de cerca de 7700 (nome CTFA Polomaxer-237) e 5g do polímero bloco polioxietileno/polioxi-propileno com uma massa molecular de 6500 (nome CTFA: Polomaxer 335) a solução é agitada até dissolução dos aditivos. A mistura é completada para um volume de 1000 ml com propileno glicol, homogeneizada, e é então, seguido o processo descrito no Exemplo 2.

A composição preparada como acima descrito compreende 50mg/ml da ciclosporina A e 50mg/ml da ciclosporina G.

As composições descritas nos Exemplos 1 a 4 são submetidas a ensaios de estabilidade. As soluções foram armazenadas a 25, 45, 60, 75 e 100°C, respectivamente, após o en-

Handwritten signature

chimento em garrafas de vidro castanho da classe hidrolítica III.

Simultaneamente com os ensaios preparadas de acordo com o processo da invenção, a estabilidade da bebida Sandimmun comercialmente disponível (Sandoz Ltd., Basel, Switzerland) compreendendo 100mg/ml de ciclosporina, A foi também examinada.

A determinação quantitativa da ciclosporina A foi realizada usando o processo HPLC sob as seguintes condições de cromatografia:

Bomba: Modelo LKB 2150

Controlador: LKB 2152

Detector: Modelo LKB 2151 com o comprimento de onda variável absorvância UV a 220 nm, 0,64 AB
LKB Model 2140 serial detector

Injector: Rheodyne, Modelo 7215, 10 ul de injeção

Coluna: BST - Si - 100 C 8,7 um, 25 cm x 0,4 cm
aço inoxidável

Termostato: LK Model 2155, mantendo a coluna a 50°C durante as análises

Eluente: acetonitrilo/água/metanol/ 85%
ácido fosfórico (900:525:75:0,075)

Taxa de Fluxo do eluente: 1ml/7 minuto

Integrador: LKB Model 2220

Registrador: LKB Model 2210, 10 mV

Wifama

= 14 =

Como foi referido nos ensaios anteriores estabelecem-se que a estabilidade das soluções preparadas de acordo com o processo da invenção não difere da estabilidade da composição comercialmente disponível. Esta declaração é ilustrada na Tabela I pelo resultado dos ensaios realizados a 100°C com uma solução compreendendo 100mg/ml de ciclosporina A (assinalada como CyA na Tabela I) preparada no Exemplo 2 de acordo com a invenção e, por outro lado, com uma solução bebível Sandimnum da mesma concentração.

TABELA I

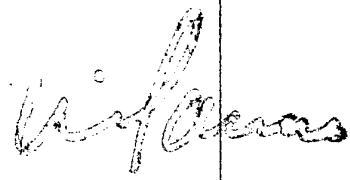
Estabilidade comparativa das soluções orais compreendendo ciclosporina A

Carga Térmica	Teor CyA medido %	n%	Teor CyA medido %	n%
Não tratado	96.1 (n1)		99.3	
	96.6 (n2)	98.9	100.6	99.8
	96.9 (n3)		99.5	
100 ⁰ / 1 hora	97.6		100.6	
	99.7	98.9	99.3	100.0
	99.4		100.2	
100 ⁰ / 5 horas	96.4		97.5	
	95.4	95.3	96.6	97.3
	94.1		97.8	
100 / 8 horas	98.0		98.5	
	95.2	96.7	97.6	98.1
	97.1		98.0	
	97.8		96.0	

W. J. Adams

= 15 =

100 / 24 horas	98,7	96.6	95.8	95.5
	93.3		94.9	



REIVINDICAÇÕES:

1a. Processo para a preparação de composições farmacêuticas, para administração por via oral, que contém ciclosporina como ingrediente activo em mistura com dissolventes hidrofílicos e agentes tensioactivos, caracterizado pelo facto de compreender a operação de se dissolver 1 parte em massa de uma ou mais ciclosporinas numa mistura que contém 4 a 50 partes em volume de propilenoglicol, 0 a 25 partes em volume de etanol e 0,01 a 5 partes em massa de um polímero em bloco de polióxido de etileno/polióxido de propileno se homogeneizar a solução assim obtida e, caso se pretenda, se esterilizar por filtração.

2a. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de, como ciclosporina, se empregar ciclosporina A ou ciclosporina B ou uma sua mistura.

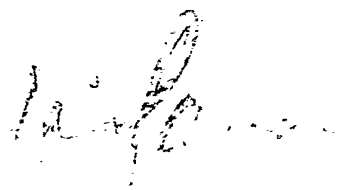
3a. Processo de acordo com as reivindicações 1 ou 2, caracterizado pelo facto de se utilizar um polímero em bloco de polióxido de etileno/polióxido de propileno com uma massa molecular compreendida entre 1000 e 15 500.

Lisboa, 27 de Novembro de 1991

O Agente Oficial da Propriedade Industrial



Américo da Silva Carvalho
Agente Oficial de Propriedade Industrial
Rua Marquês de Fronteira, N.º 127 - 2.º
1000 LISBOA Tels. 3877373-3877453



23366 U 0199 1991/11/27 15:36:06 PAT. 99623 U

R E S U M O

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS, PARA
ADMINISTRAÇÃO POR VIA ORAL, QUE CONTÉM CICLOSPORINA COMO
INGREDIENTE ACTIVO"

A invenção refere-se a um processo para a preparação de composições farmaceuticas, para administração por via oral, que contém ciclosporina como ingrediente activo e possuem características de absorção vantajosas.

As referidas composições são constituídas por soluções que compreendem 1 parte em massa de uma ou mais ciclosporinas dissolvidas numa mistura que contém 4 a 50 partes em volume de propilenoglicol, 0 a 25 partes em volume de etanol e 0,01 a 5 partes em massa de um polímero em bloco de polióxido de etileno/polióxido de propileno no estado homogeneizado.

Com base em experiências realizadas a 100°C, a estabilidade das soluções é boa.