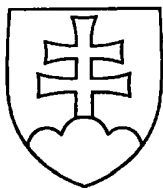


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

**ZVEREJNENÁ
PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA**

- (22) Dátum podania prihlášky: **23. 12. 1999**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **198 59 910.2**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **23. 12. 1998**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **DE**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **7. 1. 2002**
Vestník ÚPV SR č.: **1/2002**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/EP99/10358**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO00/38702**

(11), (21) Číslo dokumentu:

870-2001

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.7 :

**A61K 38/13,
A61K 9/48,
A61K 47/10,
A61K 9/08**

(71) Prihlasovateľ: **RATIOPHARM GMBH, Ulm, DE;**

(72) Pôvodca: **Fischer Wilfried, Neubiberg, DE;**

(74) Zástupca: **Bušová Eva, JUDr., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Roztok cyklosporínu**

(57) Anotácia:
Roztok cyklosporínu obsahuje ako prostriedok napomáhajúci rozpúšťaniu dexpanthenol a tvorí vo vode stabilné koloidné roztoky, ktoré sa dajú ľubovoľne riediť vodou bez toho, aby sa cyklosporín zrážal.

SK 870-2001 A3

R o z t o k c y k l o s p o r í n u

Oblasť techniky

Predložený vynález sa týka roztoku cyklosporínu.

Doterajší stav techniky

Cyklosporíny sú známou skupinou cyklických undekánpeptidov. Cyklosporín A / $C_{62}H_{111}N_{11}O_{12}$, molekulová hmotnosť 1202/ sa používa ako liečivo zvyšujúce imunitu pre zvládanie reakcií spôsobujúcich odmietanie tkaniva alebo neúmerných imunoreakcií tela a predáva sa napríklad ako Sandimmun^R a Morel^R. Vedľa cyklosporínu A je známy celý rad vedľajších metabolitov (cyklosporíny B-Z), ktoré sú štruktúrne a sčasti aj čo sa týka účinku blízko príbuzné cyklosporínu.

Medzinárodné voľné označenie cyklosporínu, ktorý sa používa pre imunosupresiu je cyclosporín.

Okrem toho je známe, že cyklosporín A je veľmi ťažko rozpustný vo vode. Z toho plynie problematika formulácie dobre a rýchlo absorbovateľných farmaceutických prípravkov cyklosporínu A, pretože rýchla a úplná alebo takmer úplná



absorpcia účinnej látky je bezpodmienečným predpokladom spoľahlivej účinnosti pri životne dôležitých indikáciách, ako je napríklad potlačenie odmietania tkaniva po transplantácii orgánov. Podľa stavu techniky boli podnikané četné pokusy dať k dispozícii cyklosporín A vo forme dobre absorbovateľnej formulácie. Na základe veľkej lipofilie cyklosporínu A boli formulované farmaceutické zloženia so zvyšnými pevnými a kvapalnými farmaceutickými nosičmi, ktoré ale často vykazovali nedostatky, ako napríklad nedostatočnú resorpciu (Cavanak a Sucker, Formulation of Dosage Forms, Prog. Allergy, 38, 65-72 (1986) zľú znášateľnosť alebo fyzikálne nestability, ako napríklad vykryštalovanie účinnej látky . Ako nevýhoda sa prejavuje tiež to, že rozpustnosť účinnej látky v prípravku je mnohokrát menšia (asi 3%), čo predstavuje pri dennej dávke až do 1 g cyklosporínu A množstvo užíwanej formulácie až 30 g.

Patent DE 29 07 460 zverejňuje pre zlepšenie skladovateľnosti a resorpcie cyklosporínu A použitie nosiča zostávajúceho z polyalkylénglykoltriglyceridu, triglyceridu mastnej kyseliny a monoglyceridu alebo diglyceridu. Formulácia sa používa ako pitný roztok, injekčný roztok alebo obsah kapsúl. Pre podporenie rozpustnosti sa môže pridať etanol. Takýto roztok sa relatívne dobre resorbuje, ale s tým nedostatkom, že sa krvná hladina môže veľmi silno meniť a je závislá na príjmu potravy.

Zlepšená formulácia je opísaná v DE 39 30 928 ako tak nazývaný predkoncerát mikroemulzie, ktorý zostáva z hydrofilnej fázy a emulgátora. Hydrofilnou zložkou môže byť C₁₋₅-alkyl- alebo tetrahydrofurfuryldiéter alebo parciálny éter nízkomolekulárnych monooxyalkándiolov alebo polyoxyalkándiolov alebo 1,2-propylénglykol. Lipofilnou zložkou môže byť



triglycerid so stredne dlhým reťazcom. Ako emulgátor sa používa napríklad polyetoxylovaný rastlinný olej.

V zrovnávanej štúdií absorpcie na Beagle psoch sa dalo zistiť 49% zlepšenia absorpcie v zrovnaní s formuláciou zverejnenou v DE 29 07 460.

DE 195 21 974 opisuje roztok cyklosporínu A v zmesi zostávajúcej z emulgovateľného derivátu vitamínu E, ďalšieho emulgátora, ako napríklad polyoxyetylénesteru rastlinného oleja a etanolu. Formulácia ukazuje u Beagle psov priebeh krvnej hladiny, ktorý je zrovnateľný s priebehom krvnej hladiny pri použití formulácia podľa DE 39 30 928.

WO 97/07787 zverejňuje formuláciu cyklosporínu, ktorá zahŕňa alkanolové rozpúšťadlo s 2 až 3 atómami uhlíka a emulgátor, vybraný z radu polyoxyetylénalkoholov a monoesterov mastnej kyseliny etoxylovaných C₄-₆-polyolov.

Nadalej existuje potreba prípravku cyklosporínu, ktorý by bol cenovo prijateľný, dobre by sa znášal, bol stabilný a dal sa najmä ľahko vyrábať, ktorý by sa ľahko miešal s vodou a tvoril s ňou stabilný roztok cyklosporínu, ktorý by zaručoval pri orálnej aplikácii dobrú resorpciu cyklosporínu a mohol by obsahovať cyklosporín vo vysokej koncentrácii.

Úlohou predloženého vynálezu je dať k dispozícii prípravok cyklosporínu, ktorý by mal vyššie uvedené výhody.



Podstata vynálezu

Teraz bolo s prekvapením nájdené, že roztok cyklosporínu výlučne v pomocných látkach miešateľných s vodou a iba v kombinácii s dexpantenolom, aniónovým tenzidom a neiónovým tenzidom alebo zmesí neiónových tenzidov tvoria vo vode stabilné koloidné roztoky, ktoré sú ľubovoľne vodou riediteľné, ani by sa cyclosporín zrážal. Prieskumy biopoužitelnosti ukázali dobrú absorpciu účinnej látky po perorálnej dávke.

Roztok cyklosporínu podľa vynálezu môže pohltiť väčšie množstvo účinnej látky, vzťahnuté na ml roztoku, ako je to známe u formulácií cyklosporínu podľa stavu techniky.

Predložený vynález sa teda týka roztoku cyklosporínu, zahrňajúceho dexpantenol, aniónový tenzid a neiónový tenzid alebo zmes neiónových tenzidov.

Dexpantenol je skráteneý názov D-(+)-2,4-dihydroxy-N-(3-hydroxypropyl)-3,3-dimetylbutyramidu.

Výhodný cyklosporín je cyklosporín A.

Roztok cyklosporínu podľa vynálezu môže obsahovať účinnú látku, rovnako tak ako dexpantenol, aniónový tenzid a neiónový tenzid ako aj farmaceuticky znesiteľné pomocné látky v



Iubovoľných množstvách, pokiaľ množstvo dexpantenolu , aniónového tenzidu a neiónového tenzidu stačí k tomu, aby sa vytvoril stabilný roztok cyklosporínu.

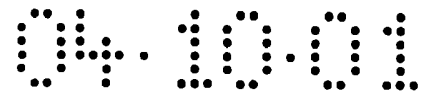
S výhodou zahrnuje roztok na jeden hmotnostný diel cyklosporínu 0,2 až 2 hmotnostné diely dexpantenolu, 0,2 až 1 hmotnostný diel aniónového tenzidu a 0,5 až 6 hmotnostných dielov neiónového tenzidu alebo zmesi neiónových tenzidov.

Všeobecne zahrnuje roztok cyklosporínu podľa vynálezu na jeden hmotnostný diel cyklosporínu 0,2 až 2 , s výhodou 0,5 až 2, napríklad 0,7 až 1,3 hmotnostného dielu dexpantenolu, 0,2 až 1 hmotnostného dielu , s výhodou 0,3 až 0,7 hmotnostného dielu aniónového tenzidu a 0,5 až 6, s výhodou 3 až 5 hmotnostných dielov neiónového tenzidu alebo zmesi neiónových tenzidov.

S výhodou môže roztok cyklosporínu podľa vynálezu obsahovať dodatočné zriedovadlo. Pomocou zriedovadla sa znižuje viskozita roztoku. To má tu výhodu, že pri plnení roztoku napríklad do mäkkých želatínových kapsúl po užití kapsuly jej obsah veľmi rýchlo vytečie z otvorenej kapsuly a teda je zaručená dobrá resorpcia účinnej látky.

U pitného roztoku, ktorý sa pred aplikáciou riedi vodou, preto sa zníži jeho viskozita, sa môže prídavok zriedovadla vynechať.

Keď má roztok podľa vynálezu obsahovať zriedovadlo, je jeho obsah s výhodou 10 až 40 % hmotnostných, najmä potom



asi 20 % hmotnostných, vzťahnuté na celkovú hmotnosť roztoku. Výhodným zriedovadlom je etanol.

Ako aniónový tenzid sa môže pre roztok podľa vynálezu používať každý bežný, farmaceuticky znesiteľný aniónový tenzid. Taktiež sa môže používať buď jeden samotný aniónový tenzid alebo zmes dvoch alebo niekoľko aniónových tenzidov. Príklady aniónových tenzidov, použiteľných podľa vynálezu sú alkylétersulfáty a alkánsulfonáty. Výhodný aniónový tenzid je natriumlaurylsulfát.

Ako neiónový tenzid sa môže pre roztok podľa vynálezu používať každý bežný, farmaceuticky znesiteľný neiónový tenzid. Aj tu sa môže používať buď jeden samotný neiónový tenzid alebo zmes s inými neiónovými tenzidmi, pritom je výhodné používať zmes neiónových tenzidov. Príklady neiónových tenzidov, použiteľných podľa vynálezu, sú glycerínpolyetylénglykoxystearát /napríklad Cremophor RH 40/, etoxylovaný hydrogenovaný ricínový olej a Polysorbat 80, polyoxyetylén /80/, sorbitanmonooleát, ktorý sa predáva pod obchodným názvom Twen. Výhodnými neiónovými tenzidmi sú Polysorbat 80 a glycerínpolyetylénglykoxystearát.

Výhodný roztok podľa vynálezu zostáva z asi 11 % hmotnostných cyklosporínu A, asi 11 % hmotnostných dexpanthenolu, 5,6 % hmotnostných aniónového tenzidu, asi 55,6 % hmotnostných zmesi neiónových tenzidov a asi 16,8 % hmotnostných zriedovadla, najmä etanolu. Tento roztok sa hodí najmä pre plnenie do mäkkých želatínových kapsúl, alebo na základe svojej nízkej viskozity vyteká veľmi rýchlo z otvorených kapsúl a zaručuje dobrú resorpciu účinnej látky.

Iný výhodný roztok podľa vynálezu zostáva z asi 19 až 26 % hmotnostných cyklosporínu A, asi 8 až 10 % hmotnostných dexpanthenolu, asi 8 až 10 % hmotnostných anióno-10 % hmotnostných dexpanthenolu, asi 8 až 10 % hmotnostných aniónového tenzidu, asi 44 až 50 % hmotnostných neiónového tenzidu a asi 12 až 14 % hmotnostných zriedovadla.

Pomocou kombinácie dexpanthenolu, aniónového tenzidu a neiónového tenzidu ako rozpúšťadla cyklosporínu je daný k dispozícii roztok, ktorý sa mieša ľahko s vodou a pritom tvorí vodný, stabilný, koloidný roztok, ktorý je ľubovoľne riediteľný vodou, aj bez toho, aby sa cyklosporín vyzrážal. Roztok podľa vynálezu nepredstavuje žiadnú mikroemulziu alebo koncentrát mikroemulzie a zostáva výlučne zo známych farmaceutických látok. Môže sa plniť ako do kapsúl, tak tiež podávať pacientom vo forme dobre chutiaceho pitného roztoku.

V zrovnaní so stavom techniky sa mohla na základe kombinácie uvedených látok vypustiť lipofilná zložka, ktorá je nezbytná pre vytvorenie mikroemulzie. Avšak neočakávane prejíma tu dexpanthenol, aj keď nie je tenzidom, rolu prostriedku napomáhajúceho rozpúšťaniu, ktorý poskytuje stabilný koloidný roztok cyklosporínu v rozpúšťacom prostredí. Ani aniónové ani neiónové tenzidy, obsiahnuté v formulácii, a to ani samotné ani vo vzájomnej kombinácii, nie sú schopné rozpúšťať cyklosporín bez jeho zrážania.

Pomocou prekvapivo dobrých rozpúšťacích vlastností dexpanthenolu sa môže koncentrácia cyklosporínu v roztoku podľa vynálezu v zrovnaní so stavom techniky zvýšiť, preto sa napríklad môže v liečivách dosiahnuť vyššej koncentrácie

účinnnej látky alebo sa môže znížiť podávané množstvo roztoku. Tak sa môžu napríklad vyrobiť menšie kapsuly, ktoré môže pacient ľahšie užívať.

Predložený vynález sa teda týka tiež perorálneho liečiva, ktoré obsahuje vyššie opísaný roztok cyklosporínu.

S výhodou sa tu jedná u takéhoto liečiva o kapsuly, do ktorých je naplnený roztok. Najmä výhodné sú mäkké želatínové kapsuly. Pri preskúšaní rýchlosti rozpúšťania v prostrediach s rôznymi hodnotami pH, ktoré sú typické pre žalúdočnočrevný trakt, bolo zistené, že uvoľňovanie účinnej látky je maximálne nezávislé na hodnote pH.

V inej forme prevedenia je roztok podľa vynálezu obsahujúce liečivo vo forme pitného roztoku, ktorý môže vedľa roztoku cyklosporínu podľa vynálezu obsahovať ďalšie zvyčajné, farmaceuticky znesiteľné prísady, ako napríklad korigencie chuti a farbivá a môže byť pred podaním zriedený vodou na požadovanú koncentráciu. Roztok cyklosporínu podľa vynálezu sa preto hodí aj pre ľahkú výrobu stabilného, vodného, dobre chutiaceho pitného roztoku, ktorý môže pacient ľahko užívať.

Pomocou aplikácie liečiva podľa vynálezu sa dosiahne veľmi rýchlo a spoľahlivo potrebná hladina cyklosporínu v krvi, pritom rovnomernosť krvnej hladiny je vyššia ako po aplikácii predávaného preparátu Neoralu^R.

Opísaný roztok sa môže aplikovať vo forme zriedeného, vodného pitného roztoku alebo ako jednotlivo dávkované liečivo, napríklad kapsula môže obsahovať jednotlivú dávku 100 mg cyklosporínu.

U výhodnej formy prevedenia liečiva podľa vynálezu sa teda jedná o mäkké želatínové kapsuly, ktoré obsahujú roztok podľa vynálezu, zostávajúci z asi 100 mg cyklosporínu A, asi 100 mg dexpanthenolu, asi 50 mg nátrimlaurylsulfátu, asi 100 mg polysorbátu 80, asi 400 mg glycerínpolyetylénglyceroloxystearátu a asi 150 mg etanolu.

Liečivo podľa vynálezu sa hodí predovšetkým pre zvyšovanie imunity.

Nasledujúce príklady majú vysvetliť bližšie vynález.

Príklady prevedenia vynálezu

Príklad 1

Tento príklad ukazuje výrobu roztoku cyklosporínu podľa vynálezu a výrobu liečiva vo forme mäkkých želatínových kapsúl.

Boli vyrobené mäkké želatínové kapsuly s náplňou nasledujúceho zloženia:

cyklosporín A	100mg
nátriumpaurylsulfát (aniónový tenzid)	50 mg
Polysorbát 80 (neiónový tenzid)	100 mg
glycerínpolyetylénglykoloxystearát (neiónový tenzid)	400 mg
etanol (zriedovadlo)	150 mg

Cyklosporín A sa rozpustil v etanole. Oddelene od tohto sa rozpustili pomocou mierneho zohrievania nátriumpaurylsulfát, dexpanthenol, Polysorbát 80 a glycerínpolyetylénglykoloxystearát na číry roztok. Oba roztoky sa homogénne zmiešali a nakoniec naplnili do mäkkých želatínových kapsúl.

Príklad 2

S kapsulami, vyrobenými podľa príkladu 1, sa previedla absorpčná štúdie na šiestich psoch Beagle. Každému psovi bola podaná jedna kapsula obsahujúca à 100mg cyklosporínu A, pri cross-over pokusu v zrovnaní s Neoralom^R (zloženie: cyklosporín A, etanol, glycerín, mono-, ditriglyceridy kukuričného oleja, Macrogolglycerolhydroxystearát, alfa-tokoferol) a po 0,5, 1,0, 1,5 a 2,0 hodinách boli odoberané vzorky krvi. Hladina cyklosporínu A v krvi odoberaných vzoriek bola určovaná pomocou bežne prevádzanej enzymatickej skúšky imunity. V

nasledujúcej tabuľke sú teraz uvedené stredné hodnoty kriviek krvnej hladiny so štandardnými odchýlkami.

T a b u l k a

Preparát	hladina krvi	štandardná odchýlka
	ng/ml	ng/ml
Neoral		
0,5h	457,92	337,28
1,0h	1222,83	406,48
1,5h	1616,67	393,71
2,0 h	1432,33	243,08
Testovaná formulácia		
0,5h	435,67	332,11
1,0h	1201,5	328,79
1,5h	1398,17	239,36
2,0h	1170,67	111,88

Príklad ukazuje, že po aplikácii roztoku cyklosporínu podľa vynálezu vo forme kapsuly sa dosiahne veľmi rýchlo jeho potrebná hladina v krvi, pritom jeho rovnomernosť v hladine krvi je väčšia ako po aplikácii zrovnávaného preparátu.

Príklad 3

Bol vyrobený roztok cyklosporínu s nasledujúcim zložením:



Zložky

cyklosporín A	175 ,g (asi 19,5 %)
dexpantenol	80 mg (asi 8,9 %)
nátriumlaurylsulfát (aniónový tenzid)	80 mg (asi 8,9 %)
Polysorbat 80	
glycerínpolyetylénglykolstearát	445 mg (asi 49,4 %)
zriedčovadlo	120 mg (asi 13,3 %)

 celkom

900 mg

Príklad 4

Bol vyrobený roztok cyklosporínu s nasledujúcim zložením:

Zložky

cyklosporín A	228 mg (asi 25,3 %)
dexpantenol	75 mg (asi 8,4 %)
nátriumlaurylsulfát (aniónový tenzid)	75 mg (asi 8,4 %)
Polysorbat 80	
glycerínpolyetylénglykolstearát	410 mg (asi 45,5 %)
zriedčovadlo	112 mg (asi 12,4 %)

 celkom

900 mg



P A T E N T O V Ě N Á R O K Y

1. Roztok cyklosporínu, zahrnujúci dexpanthenol, aniónový tenzid a neiónový tenzid alebo zmes neiónových tenzidov.

2. Roztok cyklosporínu podľa nároku 1, kde cyklosporín je cyklosporín A.

3. Roztok cyklosporínu podľa jedného z predchádzajúcich nárokov. Pritom roztok obsahuje na jeden hmotnostný diel cyklosporínu 0,2 až 2 hmotnostné diely dexpanthenolu, 0,2 až 1 hmotnostný diel aniónového tenzidu a 0,5 až 6 hmotnostných dielov neiónového tenzidu alebo zmesi neiónových tenzidov.

4. Roztok cyklosporínu podľa jedného z predchádzajúcich nárokov, ktorý ďalej obsahuje zriedovadlo.

5. Roztok cyklosporínu podľa nároku 4, kde obsah zriedovadla je 10 až 40 % hmotnostných vytiahnuté na celkovú hmotnosť roztoku.

6. Roztok cyklosporínu podľa nároku 4 alebo 5, kde zriedovadlom je etanol.

7. Roztok cyklosporínu podľa jedného z predchádzajúcich nárokov, kde aniónovým tenzidom je natriumlaurylsulfát.

8. Roztok cyklosporínu podľa jedného z predchádzajúcich nárokov, kde neiónové tenzidy sú Polysorbat 80 glycerínpolyetylénglykolxystearát.

9. Roztok cyklosporínu podľa jedného z nárokov 4 až 8, zostávajúci asi z 11 % hmotn. cyklosporínu A, asi 11 % hmotn. dexpanthenolu, asi 5,6 % hmotn. aniónového tenzidu, asi 55,6 % hmotn. zmesi neiónových tenzidov a asi 16,8 % hmotn. zriedovadla, najmä etanolu.

10. Roztok cyklosporínu podľa jedného z nárokov 4 až 8, zostávajúci z asi 19 až 26 % hmotn. cyklosporínu A, asi 8 až 10 % hmotn. dexpanthenolu, asi 8 až 10 % hmotn. aniónového tenzidu, asi 44 až 50 % hmotn. neiónového tenzidu a asi 12 až 14 % hmotn. zriedovadla.

11. Orálne liečivo, obsahujúce roztok podľa jedného z nárokov 1 až 10.

12. Liečivo podľa nároku 11, kde roztok je naplnený do kapsúl.

13. Liečivo podľa nároku 12, kde kapsuly sú želatínové kapsuly.

14. Liečivo podľa nároku 11, kde roztok je vo forme pitného roztoku.

15. Použitie roztoku podľa jedného z nárokov 1 až 10, pre výrobu stabilného, vodného, koloidného roztoku cyklosporínu.

16. Použitie roztoku podľa nárokov 1 až 10 pre výrobu orálneho liečiva pre zvýšenie imunity.