



REPUBLIK
ÖSTERREICH
Patentamt

(10) Nummer: **AT 408 945 B**

(12)

PATENTSCHRIFT

(21) Anmeldenummer: 1893/95
(22) Anmeldetag: 21.11.1995
(42) Beginn der Patentdauer: 15.09.2001
(45) Ausgabetag: 25.04.2002

(51) Int. Cl.⁷: **A61K 38/13**
A61K 9/113

(30) Priorität:
21.11.1994 HU 9403328 beansprucht.
(56) Entgegenhaltungen:
GB 2270842A G 2257359A CH 679118A5
US 4861580A
ISMAILOS G ET AL. EUROPEAN J. PHARM. SCI.
VOL.1 1994, SEITEN 269-271
ADAMS M W CONG. INT. TECHNOL PHARM.
VOL. 4 1992, SEITEN 254-262
RONALD J. SOKOL ET AL. THE LANCET, VOL.
338, 27. JULI 1991 (27.07.91), SEITEN 212-215;
SEITE 212, EINLEITUNG, SEITE 214, DISKUSSION
(73) Patentinhaber:
BIOGAL GYÓGYSZERGYAR RT.
H-4042 DEBRECEN (HU).

(72) Erfinder:
KOVACS ISTVAN
DEBRECEN (HU).
JUSZTIN MARTA
DEBRECEN (HU).
TAKACS ERZSEBET
DEBRECEN (HU).
JARABIN MARTA
DEBRECEN (HU).
BALAZS ZOLTAN
DEBRECEN (HU).
KISS ILDIKO
EBES (HU).
VARGA ZSOLT
DEBRECEN (HU).
JANCZO SANDOR
DEBRECEN (HU).
HEIM CSABA
DEBRECEN (HU).
KANYA ILDIKO
DEBRECEN (HU).
ERDŐHATI ERZSEBET
KONYAR (HU).

(54) ORALE PHARMAZEUTISCHE ZUBEREITUNG

AT 408 945

(57) Die Erfindung betrifft ein orales mehrfaches Emulsionsvorkonzentrat, umfassend einen grenzflächenaktiven Stoff, Ethanol, ein lipophiles und, wenn gewünscht, ein amphiphiles Lösungsmittel, wobei die Zusammensetzung etwa 5 bis etwa 30 Masse-% Cyclosporin, etwa 5 bis etwa 30 Masse-% Tocopherylpolyethylenglycolcarbonsäureester, etwa 5 bis etwa 20 Masse-% Ethanol, etwa 20 bis etwa 55 Masse-% eines lipophilen Lösungsmittels und/oder etwa 10 bis etwa 20 Masse-% Cotensid, und, wenn gewünscht, etwa 10 bis etwa 55 Masse-% eines amphiphilen Lösungsmittels umfaßt.

Die Erfindung betrifft ein mehrfaches Emulsionsvorkonzentrat, umfassend einen grenzflächenaktiven Stoff, Ethanol, ein lipophiles und, wenn gewünscht, ein amphiphiles Lösungsmittel. Die cyclischen poly-N-methylierten Undecapeptide, die zur Familie der Cyclosporine gehören, weisen üblicherweise immunsuppressive, entzündungshemmende, Antipilz- und Antiparasiten-Wirksamkeit auf. Seit der Entdeckung von Cyclosporin A, welches der erste isolierte Repräsentant von diesen ist, wurden verschiedenste natürlich vorkommende Cyclosporine isoliert und identifiziert, wobei viele von ihnen durch Semisynthese oder Gesamtsynthese hergestellt wurden.

Die primäre Indikation für Cyclosporin A ist die Prävention der Abstoßung von Organtransplantaten. Ein weiteres Gebiet der Immunsuppressionstherapie ist die Behandlung schwerer chronischer Autoimmunerkrankungen (Lupus erythematosus, Glomerulonephritis, hämolytische Anämie, Myasthenia gravis, Multiple Sklerose). Im Fall von Organ/Gewebetransplantationen beginnt die Behandlung der Patienten mit der intravenösen Verabreichung der geeigneten Zubereitung, und später in der Therapie werden orale pharmazeutische Formen verwendet. Für die letzteren Zubereitungen ist es schwierig, die optimale Zusammensetzung zu entwickeln, da aufgrund der chemischen Struktur und geringen Wasserlöslichkeit von Cyclosporin seine orale Absorption relativ schlecht ist. Daher ist bei der Entwicklung der Cyclosporin enthaltenden, oralen pharmazeutischen Zubereitungen das wichtigste Ziel die Entwicklung der Zusammensetzung des Produkts, welche zu einer signifikanten Verbesserung der Absorption des aktiven Bestandteils führt.

Zahlreiche Verfahren sind aus der Patentliteratur bekannt, bei denen der aktive Bestandteil in einer Mischung natürlicher Pflanzenöle oder synthetischer Fettsäureester und verschiedener grenzflächenaktiver Stoffe gelöst wird, wie umgeesterte Polyethylenglykole, Fettsäuresaccharidester, Sorbitanfettsäureester, deren Löslichkeit gegebenenfalls durch den Zusatz von Ethanol erhöht wird (CH-636 013 A).

Die Formen der pharmazeutischen Zusammensetzungen, die auf oben angegebene Weise erhalten werden und das gelöste Cyclosporin enthalten, haben das folgende gemeinsame Merkmal: im Fall einer Trinklösung stellt der Patient vor der Einnahme spontan eine "Öl-in-Wasser" (O/W)-Emulsion her, oder im Fall einer Weichgelatine kapsel wird nach der Desintegration im Magensaft eine O/W-Emulsion gebildet, und ihre Ölphase hält den aktiven Bestandteil in gelöster Form. Selbstverständlich ist die Tatsache an sich, daß der aktive Bestandteil in der Ölphase gelöst ist, nicht genug für die Absorption, das Arzneimittel muß auch im Magen-Darm-Saft gelöst werden. Dies wird durch die verwendeten grenzflächenaktiven Stoffe sichergestellt, welche Tatsache von der DE-3 930 928 A hervorgehoben wird, die ein Verfahren zur Herstellung eines Mikroemulsionsvorkonzentrats beansprucht.

Diese Zubereitung enthält eine hydrophile Phase und Fettsäuretriglyceride als lipophile Phase, und ein grenzflächenaktives Material.

Die Mikroemulsion mit kolloidaler Größe stellt eine große spezifische Oberfläche für den Transfer in die Körperflüssigkeiten sicher.

Zusätzlich zur begrenzten Absorption ist das Grundproblem bei der angewandten Lösung, in Trinklösungen und bei Weichgelatine kapseln, wie in verschiedenen Patenten beschrieben, vor allem die Instabilität der Ölphase; die Fettöle werden ranzig, und der unangenehme Geschmack der Medizin behindert ihre Verwendung. Ein weiterer Nachteil kann die Ausfällung des aktiven Bestandteils oder des Exzipienten bei niedriger Temperatur sein. Diese Tatsache verhindert die Lagerung der Zusammensetzung an einem kühlen Ort, was ansonsten vom Standpunkt der chemischen Stabilität an sich erwünscht wäre. Außerdem sind die grenzflächenaktiven Materialien, die den größeren Teil der Lösung bilden, mit dem Gelatinefilm nicht kompatibel und erschweren die Herstellung von Weichgelatine kapseln.

Die mit den Exzipienten und Vehikeln verbundenen Stabilitätsprobleme können durch das in der HU-208 491 A geoffenbarte Verfahren vermieden werden, bei welchem der aktive Bestandteil in einer Ethanol/Propylenglykol-Mischung, die Poloxamer als grenzflächenaktiven Stoff enthält, gelöst wird. Bei der Verwendung dieser Lösung als Trinklösung wird eine Suspension erhalten, deren Teilchengröße auch nahezu kolloidal ist, und der Absorptionsgrad aus dieser Suspension ist fast gleich wie jener anderer im Handel erhältlicher Zusammensetzungen.

Vom Standpunkt der Formulierung ergibt sich ein weiteres Problem, es ist nämlich wohlbekannt, daß die mit hydrophilem Lösungsmittel hergestellten Lösungen nicht in Gelatine kapseln gefüllt werden können, demgemäß können sowohl zur Herstellung von Systemen zur Bildung von

Suspensionen als auch Emulsionen nur lipophile und/oder amphiphile Medien verwendet werden.

Ein weiteres Kriterium bei der Herstellung von Gelatinekapseln ist, daß sowohl die Exzipienten als auch die gesamte Lösung mit der Hülle kompatibel sein müssen, und diese nicht weicher oder zerbrechlicher machen dürfen.

5 Die oralen Zusammensetzungen gemäß den oben genannten Patentbeschreibungen, welche die Cyclosporine in Lösung enthalten, bilden eine Emulsion in wässrigen Medien, im speziellen Fall eine Mikroemulsion während der therapeutischen Verwendung. Allgemein ermöglichen nicht-ionische oder in einigen Fällen anionische grenzflächenaktive Stoffe, die in signifikanter Menge in der pharmazeutischen Zubereitung vorliegen, die Absorption des aktiven Bestandteils unter physio-
10 logischen Bedingungen.

Bei Erkrankungen, die sich auf das neurohumorale sowie das hepatische System beziehen, und auch in Anbetracht der Nebenwirkungen der Cyclosporine (gastrointestinale und hepatische Störungen), wird die Absorption des bzw. der aktiven Bestandteile aus dem Gastrointestinaltrakt aufgrund von Oligocholie problematisch. Das Vorliegen von Gallensäuren und ihren Salzen ist
15 unbedingt notwendig für den Abbau und die Verdauung der Träger mit Fettcharakter und für die Absorption der darin gelösten aktiven Bestandteile. Obwohl die für orale Cyclosporin-Zubereitungen entwickelten Emulsions- und Mikroemulsions-Vorkonzentrate (Sandimmun, Sandimmun Optoral, Sandimmun Neoral, Hersteller: Sandoz AG; CH) die Absorption des aktiven Bestandteils verbessern, auch im Fall einer verringerten Menge an Gallensalzen, enthalten sie jedoch keine
20 Komponente, die sie ersetzen könnte (SCRIPT Nr. 1861, 5. Okt. 1993, S. 21, Ärzte Ztg. 5.10.1993, S. 2/4).

Das Ziel der vorliegenden Erfindung ist die Herstellung einer Cyclosporin enthaltenden, gut absorbierenden oralen Zusammensetzung, deren Bioverfügbarkeit höher ist als 40 bis 48 %, d.h. die Bioverfügbarkeit der oben beschriebenen Zusammensetzung.

25 Abgesehen von der Sicherstellung der chemischen Stabilität des Cyclosporins war unser Ziel die Entwicklung einer derartigen Zusammensetzung, aus der weder der aktive Bestandteil, noch die Exzipienten während der Lagerung an einem kühlen Ort (5 bis 15°C) ausfallen, wodurch es möglich wird, die Haltbarkeit der Zubereitung zu verlängern. Unser Ziel war jedoch die Entwicklung einer Zusammensetzung, in welcher die Exzipienten chemisch stabil sind, nicht oxidiert und ranzig
30 werden, da sie richtig ausgewählt werden, und die Oxidation durch einen geeigneten Exzipienten inhibiert wird.

Während der Untersuchung der Exzipienten, die das Lösen und die Absorption des aktiven Bestandteils im Magen-Darm-Saft fördern, haben wir überraschenderweise gefunden, daß die Absorption von Tocopherylpolyethylenglykopolycarbonsäureestern keine Anwesenheit von Gallen-
35 säuren erfordert, außerdem wird auch die Absorption von Arzneimitteln, in unseren Fall Cyclosporin, die von diesen solubilisiert werden, signifikant verbessert. In unseren Versuchen bevorzugten wir das Produkt von Eastman Fine Chemicals (Kingsport, TN 37662-5300, USA), das unter dem Warennamen Vitamin E TPGS erhältlich ist. Vitamin E TPGS ist chemisch d- α -Tocopherylpolyethylenglykol-1000-succinat, das ein stöchiometrisch definierter, homogener grenzflächenaktiver Stoff
40 ist. Ähnlich seinen Aufbaukomponenten ist es pharmazeutisch annehmbar, hat keine reizende und sensibilisierende Wirkung und ist nicht toxisch (LD50 > 5 g/kg bei weißen Mäusen).

Im Zuge unserer Forschungen wurden mehrfache Emulsionsvorkonzentrate unter Verwendung von Vitamin E TPGS und an sich bekannter Pflanzen- und synthetischer Fettöle hergestellt. Diese Lösungen unterscheiden sich wesentlich z.B. von den in der WO 87/02219 beschriebenen Liposo-
45 men, welche aus Vesikeln bestehen, die vom Tris-(hydroxymethyl)-aminomethansalz von Tocopherylhemisuccinat gebildet und vor allem für parenterale und topische, selten orale Verabreichung verwendet werden. Die Liposomen werden unter speziellen Umständen durch Ultraschallbehandlung mit hohem Energietransfer hergestellt.

Unser Ziel war, eine Cyclosporin-Lösung mit Lösungsmitteln herzustellen, die in Form einer
50 Trinklösung und/oder Gelatinekapsel leicht verwendet werden kann. Wenn die Lösung gemäß der vorliegenden Erfindung, die den aktiven Bestandteil enthält, je nach Wunsch des Patienten mit Wasser, Tee, Fruchtsaft oder Milch (Kakao) gemischt wird, bildet sich spontan eine mehrfache Emulsion (W/O/W-Typ) ohne Energietransfer. Im Fall der Gelatinekapsel wird die Emulsion im Magensaft nach der Desintegration der Kapsel gebildet.

55 Vom Standpunkt der Formulierung schien die Lösung mit der Zusammensetzung: Cyclosporin

A:Vitamin E TPGS:Miglyol 812:Ethanol = 10:30:50:10 besonders vorteilhaft zu sein. Beim Gießen von 2 bis 5 ml dieser Lösung in ungefähr 50 ml Wasser wird eine fein dispergierte mehrfache Emulsion mit einer Teilchengröße nahe dem kolloidalen Maßstab (50 bis 500 nm) erhalten.

Diese hochviskose Lösung kann bei etwa 30°C entweder in Weich- oder Hartgelatine kapseln (LICAPS) gefüllt werden; die letzteren werden vorzugsweise auch hermetisch versiegelt.

Aus der mehrfachen Emulsion, die gebildet wurde oder sich während der therapeutischen Verwendung bildet, ist die Absorption des aktiven Bestandteils, wie Cyclosporin, vorteilhaft. Gleichzeitig muß auch abgesehen von der Cyclosporin-Dosis von 2,5 bis 13 mg/kg/Tag die Vitamin E-Dosis, in diesem Fall identisch, berücksichtigt werden.

In letzter Zeit wird in der Therapie Vitamin E aufgrund seines vorteilhaften physiologischen Effekts immer mehr Aufmerksamkeit geschenkt. Zusätzlich zur Behandlung von Erkrankungen im Zusammenhang mit einer Schwangerschaft sowie Malabsorption und Muskeldystrophie kann es vorteilhaft als freier Radikalfänger zur Prävention und Therapie von Herz- und Herz-Gefäß-Erkrankungen verwendet werden, z.B. Herzinsuffizienz (Stamfer M.J. et al., New England J. of Med. 328, 1444 (1993)).

In unserem Fall spielt das Vitamin E eine wichtige Rolle beim Arachidonsäure-Metabolismus; es beeinflusst die Prostaglandin-Bildung durch die Inhibierung der Arachidonsäure-Freisetzung und der Enzymaktivität von Lipoxygenase, und auf diese Weise inhibiert es die Thrombozytenaggregation (Ellis, G.P., Progress in Medicinal Chemistry 25, Elsevier, Amsterdam, 1988). Dieser Effekt von Vitamin E kann die nephrotoxische Wirkung von Cyclosporin verringern, und von diesem Standpunkt ist es ein vorteilhafteres Mittel als Fischöl, das Ω -3-ungesättigte Fettsäuren enthält (WO 87/06463), da seine Zusammensetzung festgelegt und konstant ist.

Die Tagesdosis von oral verabreichtem Vitamin E kann 200 bis 300 mg erreichen. Daher kann es für überhaupt nicht toxisch gehalten werden. Trotzdem, insbesondere aufgrund der in der Immunsuppressionstherapie erforderlichen chronischen Verabreichung, muß die Menge an Vitamin E - in unserem Fall als Adjuvans und Exzipient - verringert werden.

Bei der Verringerung des Verhältnisses dieses grenzflächenaktiven Stoffs wird auch der hohe Dispersitätsgrad der Emulsion reduziert. Daher schien es vom Standpunkt physikochemischer und pharmazeutischer Gründe praktisch, ein Komplex-Emulgatorsystem zu verwenden.

Die Tatsache, daß Tocopherylpolyethylenglykolbernsteinsäureester im von uns verwendeten System mit den üblicherweise eingesetzten Tensiden mit niedrigem HLB-Wert, wie Polyethylenglykolfettsäureestern und -ethern, inkompatibel sind, war bei der Herstellung von pharmazeutischen Präparaten mit Schwierigkeiten verbunden. Wir fanden jedoch überraschenderweise, daß in einem geeigneten lipophilen Lösungsmittel oder Lösungsmittel-Mischungen unter Verwendung von Sorbitanfettsäureestern, die durch niedrige HLB-Werte gekennzeichnet sind, wie Sorbitanmonolaurat, Sorbitanmonopalmitat, Sorbitanmonostearat und Sorbitanmonooleat (HLB-Werte sind 8,6, 6,7, 4,7 bzw. 4,3), sowie Alkylpolyglykoletherorthophosphorsäureestern (das im Handel unter dem Warenamen Hostaphat erhältliche Produkt) eine mehrfache Emulsion vom W/O/W-Typ erhalten werden kann, wobei die Größe der Tröpfchen und Dicke der Doppelschicht in ihrer inneren Phase die Größe von 0,2 bis 1,0 μ m, der gesamte Emulsionstropfen im lipophilen Lösungsmittel und lipophilen/amphiphilen Colösungsmittel (nachstehend beschrieben) jene von 10 μ m und im amphiphilen Lösungsmittel allein jene von 30 μ m nicht überschreitet.

Demgemäß ist das Ziel der vorliegenden Erfindung ein orales mehrfaches Cyclosporin-Emulsionsvorkonzentrat, welches einen grenzflächenaktiven Stoff, Ethanol, ein lipophiles Lösungsmittel und, gegebenenfalls, ein amphiphiles Lösungsmittel derart enthält, daß die Zubereitung 5 bis 30 Masse-% Cyclosporin, 5 bis 30 Masse-% Tocopherylpolyethylenglykolcarbonsäureester, 5 bis 20 Masse-% Ethanol und 20 bis 55 Masse-% eines lipophilen Lösungsmittels und/oder 10 bis 20 Masse-% Cotensid, und außerdem, gegebenenfalls 10 bis 55 Masse-% eines amphiphilen Lösungsmittels umfaßt.

Die verwendeten Fettöle sind sowohl aus der Literatur als auch den oben angegebenen Patentbeschreibungen bekannt. In unserem Fall wurden die Lösungsmittel als Vehikel verwendet und ermöglichten die Entwicklung des Ziels der Erfindung, d.h. das mehrfache Emulsionsvorkonzentrat mit den Tensiden und Cotensiden. Vitamin E TPGS liegt nicht nur als Emulgator und Adjuvans vor, sondern es inhibiert auch die Veränderung der oben angegebenen Fettöle, wodurch verhindert wird, daß sie ranzig werden. So war es in unserem Fall nicht notwendig, die Anzahl der Kompo-

nenten der Zusammensetzung mit einem Antioxidans zu erhöhen.

Der Nachteil der im Handel erhältlichen Produkte ist, daß bei niedrigerer Temperatur (5 bis 15°C) die grenzflächenaktiven Stoffe erstarren, und gelegentlich der aktive Bestandteil aus der Lösung ausfällt. Diese Tatsache verhindert die Lagerung der Zusammensetzung an einem kühlen Ort, und obwohl die ausgefällten Materialien durch Erwärmen wieder gelöst werden können, sinkt das Vertrauen des Patienten in die Medizin. Daher müssen die im Handel erhältlichen Zubereitungen streng bei Raumtemperatur gelagert werden. Diese Tatsache reduziert jedoch die Möglichkeit einer langfristigen Lagerung signifikant.

Daher wurde eine stabile Lösung, d.h. ein mehrfaches Emulsionsvorkonzentrat, entwickelt, aus dem weder der aktive Bestandteil, noch der grenzflächenaktive Stoff bei der Lagerung an einem kühlen Ort (5 bis 15°C) ausfällt. Dies wurde durch die geeignete Wahl des Verhältnissen von Cotensiden und Colösungsmitteln erreicht.

Die Lösung für eine Trinklösung, d.h. das mehrfache Emulsionsvorkonzentrat kann gelegentlich 20 % Ethanol enthalten, um die festen oder halbfesten Komponenten in Lösung zu halten. Ein derartiger Ethanol-Gehalt verursacht keine Schwierigkeiten im Fall einer Trinklösung, im Fall einer Kapsel reduziert er jedoch die Stabilität der Hülle, und der hohe Ethanol-Gehalt erfordert eine spezielle hermetisch versiegelte Verpackung der Kapsel.

Die hohe Ethanol-Konzentration wurde durch die Verwendung von Triethylcitrat (Citroflex 2) oder Acetyltriethylcitrat (Citroflex 2A) verringert, die einen speziellen Vorteil der Kompensation der Erweichungswirkung des Füllmaterials mit dem relativ hohen Tensid-Gehalt aufweisen, und außerdem sind sie zur Herstellung stabiler, die Form beibehaltender Kapseln mit der erforderlichen Härte geeignet.

Die beiden oben beschriebenen Colösungsmittel, d.h. Ethanol und Triethylcitrat, haben den besonderen Vorteil, daß sie in einem mehrfachen Emulsionssystem vom W/O/W-Typ das Lösen des aktiven Bestandteils in der wässrigen Phase, nämlich am Ort der Verwendung im Magen-Darm-Saft, und folglich seine Absorption erhöhen.

Da im mehrfachen Emulsionssystem vom W/O/W-Typ die innere Phase auch Wasser oder eine wässrige Lösung ist, diffundieren das Ethanol und gelegentlich das Triethylcitrat oder sein Derivat von der öligen und amphiphilen Lösungsmittel-Doppelschicht in diese innere Phase. Diese Diffusion wird durch die Tatsache gefördert, daß das Ethanol mit Wasser frei mischbar ist, und das Triethylcitrat eine wässrige Lösung von 6,5 % bildet. Da das Cyclosporin in beiden Colösungsmitteln sehr gut löslich ist, wird sein Lösen darin leichter; im Gastrointestinaltrakt verteilt sich nach dem Durchbrechen der Fettbarriere der aktive Bestandteil durch Diffusion aus dieser konzentrierten Lösung gut auf der Magen- und Darmschleimhaut und wird absorbiert.

Die Wirkungen der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen wurden in Tierversuchsversuchen bestimmt.

Die Testmaterialien waren die gemäß Beispiel 3 und Beispiel 5 hergestellten Kapseln. Als Referenzmaterial wurde die im Handel erhältliche Sandimmun-Kapsel gewählt, die 25 mg Cyclosporin A enthält (Hersteller: Sandoz AG; CH).

6 männliche Neuseeland-Kaninchen wurden in den Tierversuchen verwendet, ihr Gewicht lag im Bereich von 2,1 bis 2,8 kg. Die Tiere erhielten Standard-Kaninchenfutter (LATI) und Leitungswasser ad libitum. Die Tiere wurden getrennt bei $20 \pm 2^\circ\text{C}$ gehalten.

Ab dem Nachmittag vor dem Tag der Behandlung erhielten die Kaninchen kein Futter (12 Stunden Fasten).

3 Kapseln beider Zubereitungen wurden den Tieren verabreicht, dies entspricht einer Dosis von etwa 30 mg Cyclosporin A/kg Körpergewicht. Die Behandlung wurde in einem Doppelblindversuch durchgeführt, und es gab ein Intervall von 2 Wochen zwischen den Behandlungen. Für die Messungen wurden 0,5 bis 1 cm³ Blut aus der Ohrvene der Kaninchen in gebrauchsfertige Blutabnehmeröhrchen abgenommen, die EDTA als Antikoagulans enthielten. Die Blutproben wurden vor der Behandlung und dann 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 8 und 24 Stunden nach der Behandlung abgenommen. Die Proben wurden bei 4°C gehalten, bis sie analysiert wurden. Die Bestimmung der Cyclosporin-Konzentrationen wurde durch das TDx-Verfahren vorgenommen. Die von Abbott Laboratories (USA) gelieferten Instrumente und Reagentien waren zur Bestimmung der Konzentration des aktiven Bestandteils aus Vollblut durch das Fluoreszenz-Polarisationsimmunverfahren unter Verwendung monoklonaler Antikörper geeignet.

Die mittleren und einzelnen Blutspiegelwerte der Tiere sind in den graphischen Darstellungen in Fig.1 und Fig.2 gezeigt, in denen die Cyclosporin-Konzentrationswerte ($\mu\text{g/l}$) gegenüber der Zeit aufgetragen sind. Aus den Daten ist ersichtlich, daß die Blutspiegelwerte der Zusammensetzung gemäß Beispiel 3 viel höher sind als jene der Sandimmun-Kapsel, und außerdem wird im Fall der ersten Zusammensetzung der maximale Blutspiegel in einer kürzeren Zeit erreicht, bereits 1 Stunde nach der Verabreichung. Die AUC-Werte (Fläche unter der Kurve) für einen Zeitraum von 0 bis 24 Stunden sind 5,953 mg.h/l ($\pm\text{SE}$: 1,322) für das erfindungsgemäße Produkt und 1,611 mg.h/l ($\pm\text{SE}$: 0,280) für die parallel getestete Sandimmun-Kapsel, wodurch die wesentlich bessere Bioverfügbarkeit unserer Zusammensetzung gezeigt wird. Die Blutspiegelwerte der gemäß Beispiel 5 hergestellten Zusammensetzung (Fig.2) sind auch signifikant höher als jene der Sandimmun-Kapsel. Der AUC-Wert für einen Zeitraum von 0 bis 24 Stunden ist 5,52 mg.h/l ($\pm\text{SE}$: 0,784) gegenüber dem Wert von 2,978 mg.h/l ($\pm\text{SE}$: 0,509) für die Sandimmun-Kapsel. Ein weiteres wichtiges Merkmal der Erfindung ist, daß der Blutspiegelwert langsamer sinkt, wenn die Zusammensetzung gemäß der vorliegenden Erfindung verwendet wird, was zeigt, daß die Wirkung der Zusammensetzung während eines längeren Zeitraums anhält, wodurch das Erhalten eines beständigen Blutspiegels während einer langfristigen Behandlung ermöglicht wird.

Der beschleunigte und Lagerungsstabilitätstest der gemäß der Erfindung hergestellten Kapseln wurde ebenfalls durchgeführt. Der Gehalt an aktivem Bestandteil wurde durch das HPLC-Verfahren gemäß Ph. Eur. 2nd. V.6.20.4. bestimmt.

Bedingungen: Säulen: LiChrosorb RP-18; 5 μm , 200x4,6 mm. Eluens: Acetonitril:Methanol:Puffer = 59:10:31. Puffer: 0,2 ml 85 % Phosphorsäure, gelöst in 500 ml destilliertem Wasser. Durchflußrate: 1 ml/min. Säulentemperatur: 70°C. Detektion: im UV-Bereich bei 210 nm. Die erhaltenen Daten sind in der folgenden Tabelle angegeben.

Die Ergebnisse des Stabilitätstests der Zusammensetzung gemäß Beispiel 3 und der Gehalt an aktivem Bestandteil in Masse-% sind in der Tabelle angegeben. (Ausgangsgehalt an aktivem Bestandteil ist 10,4 Masse-%).

| | 1 Monat | 2 Monate | 3 Monate | 12 Monate |
|------|---------|----------|----------|-----------|
| 60°C | 9,90 | 10,00 | 10,10 | - |
| 50°C | 10,00 | 10,10 | 10,10 | - |
| 40°C | 10,10 | 10,20 | 10,20 | 10,10 |
| 25°C | - | - | 10,20 | 10,12 |
| 25°C | - | - | 10,20 | 10,20 |

Auf der Basis der oben angegebenen Ergebnisse kann angenommen werden, daß die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen keine speziellen Lagerungsbedingungen erfordern. Aus dem Meßwerten kann geschlossen werden, daß der Gehalt an aktivem Bestandteil der an einem kühlen Ort (5 bis 15°C) gelagerten Zusammensetzungen sogar 4 bis 5 Jahre später weiterhin ausreichend ist, und sie für therapeutische Zwecke verwendet werden können.

Die vorliegende Erfindung wird durch die folgenden Beispiele ohne Einschränkung des Umfangs der Erfindung erläutert.

Beispiel 1:

| | |
|-------------------|--------------|
| Cyclosporin A | 100 g |
| Vitamin E TPGS | 300 g |
| absolutes Ethanol | 100 g |
| Miglyol 812 | <u>500 g</u> |
| GESAMT | 1000 g |

Das Vitamin E TPGS wird im Miglyol 812 bei 35 bis 40°C gelöst, absolutes Ethanol wird zugesetzt, dann wird das Cyclosporin A bei 35°C darin gelöst. Die Lösung wird durch eine regenerierte Cellulosemembran (Sartorius SM 11604) filtriert. Die filtrierte Lösung wird bei 30°C in eine ovale Weichgelatine kapsel Nr. 5 oder Hartgelatine kapsel Nr. 3 gefüllt, und die Kapseln werden versiegelt. Die Füllmasse ist 250 mg, der Gehalt an aktivem Bestandteil beträgt 25 mg.

Beispiel 2:

| | | |
|---|--------------------|---------|
| | Cyclosporin A | 100 g |
| | Vitamin E TPGS | 96 g |
| | absolutes Ethanol | 192 g |
| 5 | Sorbitanmonolaurat | 192 g |
| | Miglyol 812 ad | 1000 ml |

Das Vitamin E TPGS wird im Miglyol 812 bei 35 bis 40°C gelöst, absolutes Ethanol wird zuge-
 10 setzt, dann wird das Cyclosporin A bei 35°C darin gelöst, und die Mischung wird mit dem Sorbi-
 tanmonolaurat homogenisiert. Die homogene Lösung wird durch eine regenerierte Cellulosemem-
 bran (Sartorius SM 11604) filtriert, dann in für die Bemessung einer Trinklösung geeignete Fla-
 schen gefüllt und sorgfältig mit einer Kappe verschlossen. Alle Phasen des technologischen Ver-
 fahrens werden unter aseptischen Bedingungen durchgeführt.

Die Lösung mit einer relativen Dichte von 0,96 g/cm³ enthält 100 mg/ml Cyclosporin A.

15

Beispiel 3:

| | | |
|----|-------------------|--------------|
| | Cyclosporin A | 105 g |
| | Vitamin E TPGS | 150 g |
| | absolutes Ethanol | 200 g |
| 20 | Sorbitanmonooleat | 150 g |
| | Miglyol 812 | <u>395 g</u> |
| | SUMME | 1000 g |

Die Lösung wird wie in Beispiel 2 beschrieben hergestellt. Die Lösung wird gemäß Beispiel 2
 25 als Trinklösung aufgearbeitet oder in eine ovale Weichgelatine kapsel Nr. 5 gefüllt. Die Lösung mit
 einer relativen Dichte von 0,95 g/cm³ enthält 100 mg/ml Cyclosporin A, oder im Fall der Weichgela-
 tine kapsel enthalten 0,25 ml Füllung 25 mg Cyclosporin A.

Beispiel 4:

| | | |
|----|---------------------|--------------|
| 30 | Cyclosporin A | 150 g |
| | Vitamin E TPGS | 150 g |
| | 96 Vol.% Ethanol | 200 g |
| | Sorbitanmonostearat | 150 g |
| | Isopropylmyristat | <u>350 g</u> |
| 35 | GESAMT | 1000 g |

Das Vitamin E TPGS und das Sorbitanmonostearat werden in Isopropylmyristat bei 35 bis
 40°C gelöst, dann wird 96 Vol.% Ethanol zugesetzt, und das Cyclosporin A wird bei 35°C darin
 40 gelöst. Die homogene Lösung wird durch eine regenerierte Cellulosemembran (Sartorius SM
 11604) filtriert, dann in eine ovale Weichgelatine kapsel Nr. 6 gefüllt. Die Füllmasse der Kapsel
 beträgt 333 mg, und sie enthält 50 mg Cyclosporin.

Beispiel 5:

| | | |
|----|-------------------|--------------|
| | Cyclosporin A | 100 g |
| 45 | Vitamin E TPGS | 100 g |
| | absolutes Ethanol | 100 g |
| | Sorbitanmonooleat | 150 g |
| | Miglyol 812 | 200 g |
| | Citroflex-2 | <u>350 g</u> |
| 50 | GESAMT | 1000 g |

Das Vitamin E TPGS wird im Miglyol 812 bei 35 bis 40°C gelöst, dann wird es mit absolutem
 Ethanol und Citroflex-2 gemischt, und dann wird das Cyclosporin A bei 35°C darin gelöst. Die
 55 Mischung wird mit dem Sorbitanmonooleat homogenisiert. Die homogene Lösung wird durch eine
 regenerierte Cellulosemembran (Sartorius SM 11604) filtriert. Die filtrierte Lösung wird in eine

ovale Weichgelatine kapsel Nr. 5 gefüllt. Eine Kapsel enthält 25 mg Cyclosporin.

Beispiel 6:

| | | |
|---|----------------------|--------------|
| | Cyclosporin G | 100 g |
| 5 | Vitamin E TPGS | 150 g |
| | absolutes Ethanol | 150 g |
| | Sorbitanmonopalmitat | 150 g |
| | Citroflex-2A | <u>450 g</u> |
| | GESAMT | 1000 g |

10

Das Vitamin E TPGS und das Sorbitanmonopalmitat werden mit absolutem Ethanol gemischt, dann wird das Cyclosporin G bei 35°C darin gelöst. Die Mischung wird mit dem Citroflex-2A homogenisiert. Die erhaltene Lösung wird durch eine regenerierte Cellulosemembran mit einer Porengröße von 0,80 µm filtriert, dann wird sie in eine Weichgelatine kapsel Nr. 10 gefüllt. Eine Kapsel

15

Beispiel 7:

| | | |
|----|--------------------|--------------|
| | Cyclosporin A | 300 g |
| | Vitamin E TPGS | 150 g |
| 20 | absolutes Ethanol | 200 g |
| | Hostaphat KL 340 N | 100 g |
| | Sesamöl | <u>250 g</u> |
| | GESAMT | 1000 g |

25

Das Vitamin E TPGS wird im Sesamöl bei 35 bis 40°C gelöst. Die Lösung wird mit absolutem Ethanol gemischt, dann wird das Cyclosporin A in der Mischung gelöst und mit dem Hostaphat KL 340 N homogenisiert. Die homogene Lösung wird durch eine regenerierte Cellulosemembran mit einer Porengröße von 0,80 µm filtriert und in eine Weichgelatine kapsel Nr. 6 gefüllt. Eine Kapsel

30

Beispiel 8:

| | | |
|----|--------------------|--------------|
| | Cyclosporin G | 50 g |
| | Vitamin E TPGS | 50 g |
| | absolutes Ethanol | 200 g |
| 35 | Sorbitanmonolaurat | 100 g |
| | Olivöl | <u>250 g</u> |
| | GESAMT | 1000 g |

40

Das Vitamin E TPGS wird im Olivöl bei 35 bis 40°C gelöst. Die Lösung wird mit absolutem Ethanol gemischt, dann wird das Cyclosporin G in der Mischung gelöst und mit dem Sorbitanmonolaurat homogenisiert. Die homogene Lösung wird durch eine regenerierte Cellulosemembran mit einer Porengröße von 0,45 µm filtriert und in eine Weichgelatine kapsel Nr. 5 gefüllt. Eine Kapsel

45

Beispiel 9:

Das in Beispiel 8 beschriebene Verfahren wird befolgt, jedoch anstelle der Kapsel wird das Produkt in für die Bemessung einer Trinklösung geeignete Flaschen gefüllt. Alle Herstellungsschritte werden unter aseptischen Bedingungen durchgeführt.

50

Beispiel 10:

| | | |
|----|--|-------|
| | Cyclosporin A | 100 g |
| | 60 Vol.% Vitamin E TPGS-Lösung in Polyethylenglykol 200 | 150 g |
| | absolutes Ethanol | 50 g |
| 55 | Sorbitanmonooleat | 150 g |

| | | |
|-------------|--------|--------------|
| Citroflex-2 | | <u>550 g</u> |
| | GESAMT | 1000 g |

Das Vitamin E TPGS, gelöst in Polyethylenglykol, wird mit absolutem Ethanol und Citroflex-2 gemischt. Das Cyclosporin A wird in der Mischung bei 35°C gelöst und mit dem Sorbitanmonooleat homogenisiert. Die erhaltene Lösung wird durch eine regenerierte Cellulosemembran (Sartorius SM 11604) filtriert und dann in eine ovale Weichgelatine kapsel Nr. 5 gefüllt. Eine Kapsel enthält 25 mg Cyclosporin A.

PATENTANSPRÜCHE:

1. Orales mehrfaches Emulsionsvorkonzentrat, umfassend einen grenzflächenaktiven Stoff, Ethanol, ein lipophiles Lösungsmittel und/oder ein Cotensid, dadurch gekennzeichnet, daß die Zusammensetzung 5 bis 30 Masse-% Cyclosporin, 5 bis 30 Masse-% Tocopheryl-polyethylenglykolcarbonsäureester, 5 bis 20 Masse-% Ethanol, 20 bis 55 Masse-% eines lipophilen Lösungsmittels und/oder 10 bis 20 Masse-% Cotensid, und, gegebenenfalls 10 bis 55 Masse-% eines amphiphilen Lösungsmittels umfaßt.
2. Zusammensetzung nach Anspruch 1, umfassend einen Fettsäureglycerinester als lipophiles Lösungsmittel.
3. Zusammensetzung nach Anspruch 1, umfassend einen pharmazeutisch annehmbaren Alkylester von C₂-C₈-Polycarbonsäure, vorzugsweise Triethylcitrat oder Acetyltriethylcitrat, als amphiphiles Lösungsmittel.
4. Zusammensetzung nach Anspruch 1, umfassend ein Tensid mit einem HLB-Wert von 4 bis 10 als Cotensid.
5. Zusammensetzung nach Anspruch 1, umfassend Sorbitanfettsäureester als Cotenside.
6. Zusammensetzung nach Anspruch 1, umfassend einen Alkylpolyglykoetherorthophosphorsäureester als Cotensid.
7. Zusammensetzung nach Anspruch 1, umfassend d-α-Tocopherylpolyethylenglykol-1000-succinat als Adjuvans und grenzflächenaktiven Stoff.
8. Zusammensetzung nach Anspruch 1, umfassend d-α-Tocopherylpolyethylenglykol-1000-succinat in Form einer Polyethylenglykol-Lösung.

HIEZU 1 BLATT ZEICHNUNGEN

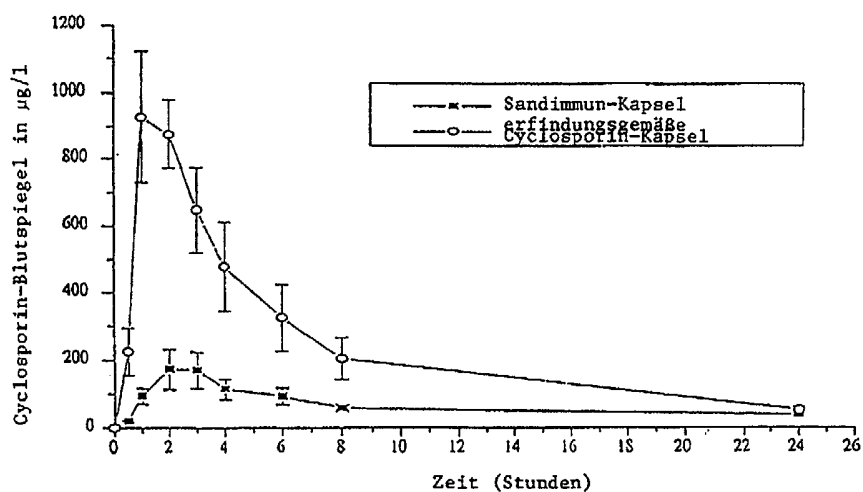


Fig. 1.

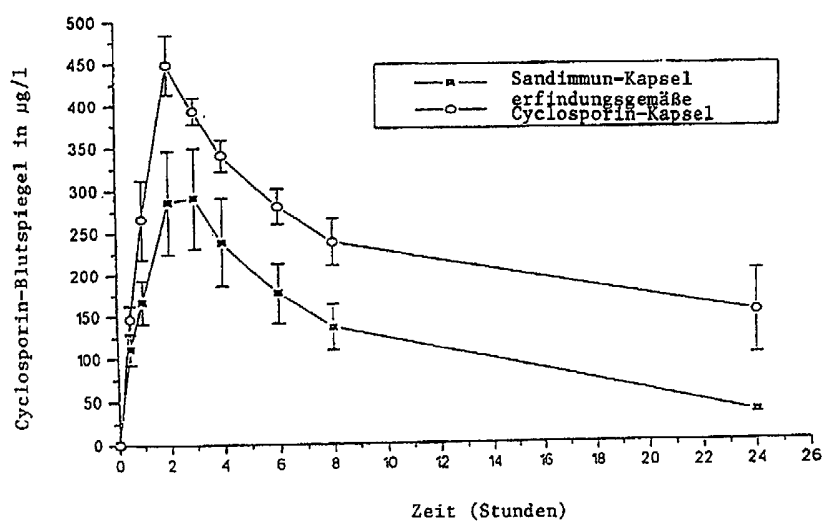


Fig. 2.