



Republik
Österreich
Patentamt

(11) Nummer: **AT 392 904 B**

(12)

PATENTCHRIFT

(21) Anmeldenummer: 819/85

(51) Int.Cl.⁵ : **A61K 31/70**
A61K 47/12, 9/48

(22) Anmeldetag: 19. 3.1985

(42) Beginn der Patentdauer: 15.12.1990

(45) Ausgabetag: 10. 7.1991

(30) Priorität:

19. 3.1984 US 591144 beansprucht.

(56) Entgegenhaltungen:

DE-OS2700085
JP-ABSTRACT KOKAI NR. 53-50316
CANCER 40, 633-637, 1977, M. HAUSEN ET AL.
CANCER TREATMENT REPORTS 60, 943-945, 1976, N.J.
NISSEN ET AL.
CANCER TREATMENT REPORTS 63, 485-487, 1979, M.E. LAN
ET AL. CANCER CHEMOTHERAPY AND PHARMACOLOGY 7,
81-85, 1982, F. CAVALLI HANDBUCH DER KOSMETIKA UND
RIECHSTOFFE, H.JANISTYN, 3.AUFL. HEIDELBERG, HÜTHIG,
VERLAG, 1978, S. 405

(73) Patentinhaber:

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
10154 NEW YORK (US).

(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG EINER ZUR ORALEN VERABREICHUNG VON ETOPOSID BESTIMMTEN WEICHGELANTINEKAPSEL

(57) Zur Herstellung einer zur oralen Verabreichung von Etoposid bestimmten Weichgelatine kapsel wird das Etoposid in einer durch Erwärmen und Filtrieren gebildeten Lösung von bestimmten Mengen Polyethylenglykol, Taurocholsäure, Wasser und Ethanol gelöst.

AT 392 904 B

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung einer zur oralen Verabreichung von Etoposid bestimmten Weichgelatine kapsel.

Etoposid ist ein halbsynthetisches Produkt, das sich von Podophyllotoxin ableitet. Die Substanz wird durch den chemischen Namen 4'-Demethylepipodophyllotoxin-9-(4,6-O(R)-äthyliden-beta-D-glucopyranosid) identifiziert. In der Literatur ist es mit VP-16-213, VePesid^R, Äthyliden-Lignan P und EPEG bezeichnet. Es wurde für die Verwendung bei der Behandlung von Krebs unter der Leitung des "The National Cancer Institute" unter der Nummer NSC-131540 ausgewertet. Es wurde kürzlich durch die "Federal Food and Drug Administration" zur Verwendung bei der Behandlung von hartnäckigem Hodenkrebs anerkannt und war für die Verwendung bei der Behandlung von Kleinzell-Lungenkrebs vorgeschlagen worden.

Bei Forschungsarbeiten, die unter der Leitung des "National Cancer Institute" durchgeführt wurden, wurde das Arzneimittel in Form einer Lösung zur Injektion der folgenden Zusammensetzung zur Verfügung gestellt:

100 mg Etoposid; 10 mg wasserfreie Citronensäure; 150 mg Benzylalkohol; 400 mg gereinigtes Polysorbat 80; 3,25 g Polyäthylenglycol 300, abs. Alkohol auf 5,12 g. Jede Ampulle dieses Mittels besteht aus 5 ml Lösung, welche mit 0,9 %igem Natriumchlorid oder 5 %iger Dextrose zur Injektion auf das 20- bis 50-fache verdünnt wurde, bevor sie mittels langsamer intravenöser Infusion verabreicht wurde. Wenn das oben angegebene intravenöse Mittel durch Einnehmen und nicht durch Injektion verabreicht wurde, wobei die 5 ml-Ampulle entweder mit einem Teelöffel eingenommen oder zuerst mit Wasser verdünnt wurde, so wurde gefunden, daß die Bioverfügbarkeit bei Verabreichung auf oralem Wege etwa 90 % von jener auf intravenösem Wege beträgt (M. D'Incalci et al., Cancer Chemotherapy and Pharmacology (1982) 7: 141-145). Eine ähnliche Dosis, die in Form einer Kapsel eingenommen wurde, in welcher 100 mg wirksamer Bestandteil in etwa 1,3 ml eingekapselter Lösung, in welcher der Träger aus Polyäthylenglycol 400, Glycerin, Wasser und Citronensäure bestand, enthalten war, ergab nur etwa die Hälfte der Bio-Verfügbarkeit der intravenösen Lösung, wenn sie durch Einnahme verabreicht wurde. (M. D'Incalci et al., loc. cit.).

Hansen et al., Cancer 40, 1977, 633-37 beschreiben eine wasserfreie Lösung von Etoposid (VP 16-213) in Tween 80, Polyethylenglykol und absolutem Alkohol unter Zusatz von wasserfreier Zitronensäure und Benzylalkohol. Vor der Verabreichung wird diese Lösung in Wasser oder Orangensaft aufgenommen.

Die identen wasserfreien Lösungen werden auch in Cancer Treatment Reports 60, 1976, 943-45 von Nissen et al. beschrieben.

Lan et al. erwähnten in Cancer Treatment Reports 63, 1979, 485-487 Weichgelatine-Kapseln als Etoposid-Verabreichungsformen, ohne jedoch Angaben über die enthaltenen Lösungen zu machen.

Die Kapseln werden empfohlen, um den unangenehmen Geschmack des Etoposids zu vermeiden.

In Cancer Chemotherapy and Pharmacology 7, 1982, 81-85 wird von Cavalli ein Vergleich von Trinkampullen mit Gelatine-Kapseln bei der Verabreichung von Etoposid beschrieben. Nähere Angaben über die Art und Zusammensetzung der in den Kapseln enthaltenen Lösungen sind nicht zu finden.

In dem JP-Abstract Kokai No. 53-50316 wird der Zusatz von Alkalimetallsalzen der Gallensäuren zu Arzneimittelszusammensetzungen empfohlen, um die Resorption des Arzneimittels zu verbessern. Als solche sind Peptide, Antibiotika und Anticarcinogene allgemein erwähnt.

Die beiden Literaturstellen H. Janystyn, Handbuch der Kosmetika und Riechstoffe, 3. Auflage, 1. Bd. Heidelberg, Hüthig, 1978, S. 405 und DE-OS 27 00 085 beschreiben die Gallensäuren allgemein bzw. die Verwendung von Chenodesoxycholsäure gemeinsam mit Hymecromon.

Die vorliegende Erfindung widmet sich dem Problem der verringerten Bio-Verfügbarkeit bei einer Kapsel-Dosierungsform und stellt eine flüssige Zubereitung zur Verfügung, die eine zur Einkapselung genügend hohe Konzentration aufweist, welche eine der intravenösen Lösung entsprechende Bio-Verfügbarkeit liefert.

Gegenstand der Erfindung ist somit ein Verfahren zur Herstellung einer zur oralen Verabreichung von Etoposid bestimmten Weichgelatine kapsel, die eine Lösung von Etoposid in Polyethylenglykol mit einem Molekulargewicht von 200 bis 400, vorzugsweise um 300, unter Zusatz von Ethylalkohol und einer wasserlöslichen Säure, vorzugsweise einer nichttoxischen organischen Carbonsäure, insbesondere Citronensäure sowie eines Emulgator enthält.

Erfindungsgemäß ist dieses Verfahren dadurch gekennzeichnet, daß man unter Stickstoffatmosphäre Taurocholsäure portionsweise zu Polyethylenglykol unter Bildung einer Suspension hinzufügt, sodann nacheinander Wasser in einer Menge von etwa 1 Gewichtsteil pro Gewichtsteil Etoposid, Ethylalkohol in einer Menge von bis zu 10 Gew.-% und die wasserlösliche Säure zusetzt, die gebildete Lösung auf etwa 65 °C erwärmt, auf etwa 35 °C abkühlen läßt, filtriert, das Filtrat bei 30-35 °C beläßt und sodann das Etoposid, vorzugsweise in feinst gemahlener Form, in demselben löst.

Die Erfindung zieht Vorteil aus der Erkenntnis, daß das Einarbeiten von Taurocholsäure in ein in Lösungsdosierungsform vorliegendes Mittel mit Etoposid zu einer merklich verbesserten Adsorption der Droge nach der Einnahme des Mittels führt. Es ist anzunehmen, daß dies aufgrund der Bildung einer micellaren Lösung von Etoposid bei dessen Verdünnen mit dem Mageninhalt der Fall ist.

Bei der Erforschung dieses Problems wurde gefunden, daß eine Kapselzubereitung ohne Taurocholsäure beim Mischen mit Wasser zu der augenblicklichen Bildung eines schweren, milchig weißen Niederschlages führt. Wenn die gleiche Gewichtsmenge Taurocholsäure, bezogen auf das Etoposid, in die Kapsel mit der flüssigen Zubereitung eingearbeitet wird, wird die Niederschlagbildung beim Mischen der Zubereitung mit 10 ml Wasser

über eine Stunde verzögert.

Messungen der Oberflächenspannung an den im Rahmen des erfindungsgemäßen Verfahrens hergestellten wässrigen Lösungen der Taurocholsäurezubereitungen haben bestätigt, daß tatsächlich micellare Lösungen von Etoposid gebildet werden. Dies spiegelt sich in dem Fehlen einer weiteren Abnahme der Oberflächenspannung wider, die bei einer Erhöhung der Konzentration von Taurocholsäure in der Lösung stattfinden sollte. Diese Konzentration, bei welcher keine weitere Abnahme der Oberflächenspannung erfolgt, wird als kritische micellare Konzentration bezeichnet.

Das Phänomen der micellaren Solubilisierung von schwach wasserlöslichen Drogen, die durch Gallensäuren, einschließlich Taurocholsäure, vermittelt wird, war früher in Hinsicht auf Griseofulvin, Hexesterol, Glutethimid (Bates et al., Journal of Pharmaceutical Sciences, 55, 191-199), Reserpin (Malone et al., ibid. 55, 972-974 (1966), Fettsäuren und Cholesterin (Westergaard et al., Journal of Clinical Investigation, 58, 97-108 (1976)) berichtet worden.

Die im Rahmen des erfindungsgemäßen Verfahrens hergestellte pharmazeutische Lösung von Etoposid hat die einzigartige Eigenschaft, daß sie bei ihrem Verdünnen mit 1 bis 100 Volumina Wasser eine stabile, klare Lösung liefert. Diese Lösung ist über einen Zeitraum von mindestens zwei Stunden stabil und frei von Niederschlag.

Es wurde gefunden, daß die Bioverfügbarkeit von Etoposid nachfolgend auf die orale Verabreichung der gemäß der vorliegenden Erfindung hergestellten Erfindungsform im wesentlichen jener äquivalent ist, die durch intravenöse Verabreichung einer Lösung der Droge erreicht wird. Es ist anzunehmen, daß die Einnahme der vorliegenden Dosierungsform und deren resultierendes Lösen durch den Mageninhalt zu der Bildung einer micellaren Lösung von Etoposid im Magen führt, welche durch den Magen-Darm-Trakt leicht adsorbiert wird. Jedoch ist die Erfindung nicht an irgendwelche theoretische Erklärungen des Mechanismus, durch welchen die bessere orale Bio-Verfügbarkeit der erfindungsgemäß hergestellten Zubereitung erreicht wird, gebunden.

Das als Träger für das Etoposid gewählte Polyethylenglycol mit einem Molekulargewicht von 200 bis 400 hat die erforderliche Lösungsfähigkeit für Etoposid und weist annehmbare Viskosität und Dispergierbarkeit in Wasser auf, sodaß es den Anforderungen der Erfindung genügt. Polyethylenglycol mit einem Molekulargewicht von etwa 300 wird bevorzugt, da es weniger viskos als Polyethylenglycol 400 ist. Die niedrigere Viskosität erleichtert die Durchführung der Manipulationen und erhöht die Dispergierbarkeit des Mittels beim Mischen mit Wasser oder dem Mageninhalt. Die anderen obligaten Bestandteile des Mittels dienen dazu, die Dispergierbarkeit zu verbessern und die Bildung der Micelle beim Mischen mit Wasser zu erleichtern oder die Verträglichkeit der Lösung mit der Kapselhülle zu verbessern, wenn das Material in der Weichgelatine-Kapsel eingekapselt wird.

Vorzugsweise werden 5 bis 9 Gew.T. Polyethylenglycol 300 pro Gew.T. Etoposid verwendet. Innerhalb dieses Bereiches ist die Lösungsgeschwindigkeit des Etoposids ausreichend, um für die Handhabung zweckmäßig zu sein, und die Lösung ist genügend konzentriert, sodaß eine Einheitsdosierungsform in einem genügend kleinen Volumen Lösung enthalten sein kann, um das Einkapseln innerhalb der Weichgelatine-Kapsel zu gestatten.

Das Etoposid wird vor der Einarbeitung in die Lösung vorzugsweise feinst gemahlen; dies ist jedoch vor allem ein Vorteil und keine Notwendigkeit, da eine echte Lösung von Etoposid in dem Polyethylenglycol gebildet wird.

Andere Gallensäuren fördern in ähnlicher Weise die Bildung von klaren micellaren Lösungen beim Mischen der Polyethylenglycollösung mit Wasser, sind jedoch zur Verwendung bei dem erfindungsgemäßen Verfahren ungeeignet, da die so hergestellten micellaren Lösungen instabil sind oder sich bei einem sauren pH-Wert nicht bilden. Natriumdesoxyolat oder Natriumcholat bilden mit Etoposid micellare Lösungen, jedoch haben die micellaren Lösungen pH-Werte von 10,9, bzw. 11,0. Beim Ansäuern fällt das Etoposid aus diesen Lösungen aus. Sie sind daher aufgrund der sauren Natur des Mageninhalts zur Einnahme ungeeignet. Ferner wird zur Einkapselung innerhalb einer Kapselhülle aus Weichgelatine ein saurer pH-Wert bevorzugt, da die Gelatinehülle durch Füllösungen mit pH-Werten über 8,0 zersetzt wird. Durch empirischen Versuch wurde gefunden, daß vorzugsweise etwa 3,5 Gew.T. Taurocholsäure pro Gew.T. Etoposid erwünscht sind, um beim Verdünnen des Mittels mit Wasser eine stabile micellare Lösung zu bilden. Es können geringere Mengen wie 2,0 Gew.T. und größere Mengen Taurocholsäure bis etwa 10 Gew.T. verwendet werden.

In das Mittel wird eine wasserlösliche Säure eingearbeitet, um zu gewährleisten, daß beim Lösen unter Bildung der micellaren Lösung ein saurer pH-Wert erhalten wird. Zum Zwecke der pharmazeutischen Gepflegtheit und Leichtigkeit der Handhabung beim Herstellungsvorgang wird vorzugsweise eine feste wasserlösliche organische Carbonsäure verwendet, jedoch können auch andere Säuren verwendet werden. Maleinsäure, Weinsäure, Citronensäure, Gluconsäure oder Ascorbinsäure, welche wasserlöslich, nicht-toxisch und zur Handhabung bei einem pharmazeutischen Herstellungsvorgang zweckmäßig sind, werden bevorzugt. Am meisten bevorzugt ist Citronensäure, von welcher gefunden wurde, daß sie entspricht, wenn sie in einer Menge von 0,1 bis 0,5 Gew.T. pro Gew.T. Etoposid verwendet wird. Die am meisten bevorzugte Menge ist 0,2 Gew.T. Citronensäure pro Gew.T. Etoposid.

Ethanol hat in dem Mittel den wichtigen Zweck, ein rasches Dispergieren beim Mischen mit Wasser zu fördern und die Bildung der micellaren Lösung zu erleichtern. Andere wasserlösliche polare organische Lösungsmittel wie Methanol, Propanol, Aceton usw., welche auch wirksam sind, sind zur Einnahme nicht geeignet und demgemäß wurde Ethanol für diesen Zweck gewählt.

Zum Einkapseln innerhalb einer Weichgelatine-Kapsel können maximal 10 Gew.-% Ethanol in dem Mittel

verwendet werden. Lösungen mit höheren Konzentrationen an Ethanol als 10 Gew.-% können eine Entwässerung der Wand der Gelatine kapsel bewirken und sind daher zur Einkapselung mittels einer derartigen Kapseltype ungeeignet.

Die Wassermenge von etwa 1 Gew.T. Wasser pro Gew.T. Etoposid verbessert die Verträglichkeit des Mittels mit der Weichgelatine kapselhülle. Die hydrophile Natur von Polyethylenglycol, Ethanol, Citronensäure und Taurocholsäure bewirkt, daß das Mittel der Kapselhülle Wasser entzieht und kann bei längerer Lagerung deren Reißen verursachen. Es wird deshalb genügend Wasser in das Mittel eingearbeitet, um das Mittel mit der Kapselhülle verträglich zu machen und deren Entwässerung zu verhindern. Bei der angegebenen Menge Wasser wird den Kapseln über einen Langzeitraum von zwei Jahren bei Zimmertemperatur Stabilität verliehen, wenn die Kapseln in einem geschlossenen Behälter gelagert werden.

Die bevorzugten Ausführungsformen der Erfindung beinhalten die Herstellung stabiler flüssiger Mittel in der Form von echten Lösungen folgender Zusammensetzung, welche Lösungen in Weichgelatine kapseln eingefüllt werden.

15 Beispiel 1:

Bestandteil	Gew.T.
Polyethylenglycol 300	5 bis 9
Etoposid	1
Citronensäure	0,1 bis 0,5
Taurocholsäure	2,0 bis 10
Ethanol	5 bis 10 Gew.-% der gesamten Lösung
Wasser	1

25 Beispiel 2:

Bestandteil	Gew.T.
Polyethylenglycol 300	6,8
Etoposid, feinst-gemahlen	1,0
Citronensäure	0,2
Ethanol	1,0
Taurocholsäure	3,5
Wasser	1,0

40 Beispiel 3:

Es werden die folgenden Bestandteile eingewogen:

Etoposid	25,0 g
Citronensäure, wasserfrei USP	5,0 g
Polyethylenglycol 300	170,0 g
Alkohol, USP	25,0 g
Taurocholsäure	87,5 g
Gereinigtes Wasser, USP	25,0 g

Die Taurocholsäure wird zu dem Polyäthylenglycol 300 portionsweise unter Rühren hinzugefügt, sodaß eine Suspension entsteht. Sodann wird das Wasser hinzugefügt, gefolgt von dem Alkohol und der Citronensäure. Es bildet sich eine Lösung, welche auf 65 °C erwärmt wird, auf 35 °C abkühlen gelassen wird, und filtriert wird (Millipore AP 25 29325). Während jener Stufen wird über der Lösung eine Stickstoffatmosphäre aufrechterhalten. Das Filtrat wird bei 30 bis 35 °C belassen, und das Etoposid wird darin gelöst. Die Lösung wird sodann untersucht (es wurden 71,3 mg/g Etoposid gefunden) und in Weichgelatine kapseln in einer Menge von 100 mg Etoposid pro Kapsel eingefüllt.

Die vorhergehende Kapselfülllösung hat die folgenden Eigenschaften und Stabilität:

Eigenschaften:

5	1. Farbe	dunkelbraun
	2. pH	4,6
	3. Viskosität	zufriedenstellend
	4. Dispergierbarkeit	leicht dispergierbar
	5. Physikalische Hüllenverträglichkeit	verträglich
10	6. Dauer der Niederschlagsbildung beim Verdünnen mit H ₂ O auf	3 Stunden
	1 : 1, 1 : 5, 1 : 10 und 1 : 100	

Stabilität

15	<u>Lagertemperatur</u>	<u>Lagerdauer</u> (Tage)	<u>Verbliebene %</u>
20	4 °C (Kontrolle)	8	100
	70 °C	5	102
	70 °C	8	102
	56 °C	8	102
	37 °C	8	105
25	25 °C	8	99

PATENTANSPRÜCHE

30

1. Verfahren zur Herstellung einer zur oralen Verabreichung von Etoposid bestimmten Weichgelatine kapsel, die eine Lösung von Etoposid in Polyethylenglykol mit einem Molekulargewicht von 200 bis 400, vorzugsweise um 300, unter Zusatz von Ethylalkohol und einer wasserlöslichen Säure, vorzugsweise einer nichttoxischen organischen Carbonsäure, insbesondere Citronensäure, sowie eines Emulgators enthält, **dadurch gekennzeichnet**, daß man unter Stickstoffatmosphäre Taurocholsäure portionsweise zu Polyethylenglykol unter Bildung einer Suspension hinzufügt, sodann nacheinander Wasser in einer Menge von etwa 1 Gewichtsteil pro Gewichtsteil Etoposid, Ethylalkohol in einer Menge von bis zu 10 Gew.-% und die wasserlösliche Säure zusetzt, die gebildete Lösung auf etwa 65 °C erwärmt, auf etwa 35 °C abkühlen läßt, filtriert, das Filtrat bei 30 bis 35 °C beläßt und sodann das Etoposid, vorzugsweise in feinst gemahlener Form, in demselben löst.

45

2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man das Polyethylenglykol in einer Menge einsetzt, die dem 5- bis 9-fachen des Gewichts des Etoposids entspricht.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß man 2,0 bis 10 Gewichtsteile Taurocholsäure pro Gewichtsteil Etoposid einsetzt.

50

4. Verfahren nach Anspruch 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß man 3,5 Gewichtsteile Taurocholsäure pro Gewichtsteil Etoposid einsetzt.