



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 158 601** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) МПК⁷ **A 61 K 38/13, 47/14, 47/10,**
9/08, 9/48, A 61 P 37/00

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

(21), (22) Заявка: 97108682/14, 19.07.1995
(24) Дата начала действия патента: 19.07.1995
(30) Приоритет: 03.11.1994 DE P 44 38 861.6
(46) Дата публикации: 10.11.2000
(56) Ссылки: GB 2221157 A, 31.01.1990. WO 95/22982 A1, 31.08.1995. RU 94046413 A1, 10.11.1996.
(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: 03.06.1997
(86) Заявка РСТ: DE 95/00951 (19.07.1995)
(87) Публикация РСТ: WO 96/14079 (17.05.1996)
(98) Адрес для переписки: 101000, Москва, Малый Златоустинский пер., д.10, кв.15, "ЕВРОМАРКПАТ", Кузенковой Н.В.

(71) Заявитель:
НОВАРТИС АГ (CH)
(72) Изобретатель: Маттиас ОЛБРИХ (DE),
Хайнрих ПЕТТЕР (DE)
(73) Патентообладатель:
НОВАРТИС АГ (CH)

(54) **НОВЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ ЦИКЛОСПОРИНА ДЛЯ ОРАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ С ПРОСТЫМ СОСТАВОМ И ВЫСОКОЙ БИОДОСТУПНОСТЬЮ И СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ**

(57) Изобретение может быть использовано в трансплантационной медицине для подавления отторжения органов, при пересадке костного мозга и лечении аутоиммунных заболеваний, таких как псориаз, воспаление сосудистого тракта глаза, нефротический синдром и др. Лекарственная форма выполнена в виде раствора для питья или капсул. Она содержит 0,5-2, предпочтительно 1 вес.ч. одного или нескольких аморфных циклоспоринов в качестве активного вещества, 6-9, предпочтительно 7,5, вес.ч. одного или нескольких сложных полиэтиленгликолевых моноэфиров насыщенных C₁₀-C₂₂-оксигирных кислот и 1-3, предпочтительно 2, вес.ч. одного или нескольких одноатомных или

многоатомных спиртов в качестве сорастворителей. Предпочтительно содержится циклоспорин А или циклоспорин G в аморфной форме. Для получения формы растворяют 100 г аморфного циклоспорино в 127 мл этанола, вводят 96 мл пропиленгликоля и 750 г сложных полиэтиленгликолевых моноэфиров насыщенных C₁₀-C₂₂-оксигирных кислот. Эти стадии проводят при комнатной температуре и перемешивании до образования прозрачного вязкого раствора. Раствор известным способом расфасовывают как раствор для питья или в капсулы. Полученный раствор остается прозрачным и стойким после разбавления водой в течение нескольких месяцев. 2 с. и 1 з.п. ф-лы.



RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 158 601** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **A 61 K 38/13, 47/14, 47/10,**
9/08, 9/48, A 61 P 37/00

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 97108682/14, 19.07.1995
(24) Effective date for property rights: 19.07.1995
(30) Priority: 03.11.1994 DE P 44 38 861.6
(46) Date of publication: 10.11.2000
(85) Commencement of national phase: 03.06.1997
(86) PCT application:
DE 95/00951 (19.07.1995)
(87) PCT publication:
WO 96/14079 (17.05.1996)
(98) Mail address:
101000, Moskva, Malyj Zlatoustinskij per.,
d.10, kv.15, "EVROMARKPAT", Kuzenkovej N.V.

(71) Applicant:
NOVARTIS AG (CH)
(72) Inventor: Mattias OLBRIKH (DE),
Khajnrkh PETTER (DE)
(73) Proprietor:
NOVARTIS AG (CH)

(54) **NOVEL MEDICINAL FORMS OF CYCLOSPORINE FOR ORAL ADMINISTRATION HAVING SIMPLE FORMULATION AND BIOAVAILABILITY, AND METHOD OF PREPARATION THEREOF**

(57) Abstract:
FIELD: transplantation medicine.
SUBSTANCE: invention aims to suppress rejection of transplants after transplantation of marrow and treatment of autoimmune diseases such as psoriasis, inflammation of uveal tract of eye, nephrotic syndrome, etc. Medicinal form of invention is made in the form of drinking solution or capsules. It contains 0.5-2 (preferably 1) wt parts of one or several amorphous cyclosporines (preferably cyclosporine A or G) as active ingredient, 6-9 (preferably 7.5) wt parts of one or several polyethylene glycol monoesters of

saturated fatty C₁₀-C₂₂-hydroxyacids, and 1-3 (preferably 2) wt parts of one or several monoatomic or polyatomic alcohols as cosolvents. Preparation procedure: 100 g of amorphous cyclosporine is dissolved in 127 ml of ethanol at room temperature, after which 96 ml of propylene glycol and 750 g of above-indicated esters are added at stirring until transparent viscous solution is formed. Solution is then packaged as drinking solution or into capsules. EFFECT: achieved transparency and stability of solution after dilution with water over period of several months. 3 cl, 2 ex

Изобретение относится к содержащим циклоспорин А жидким лекарственным формам для орального применения.

Циклоспорины представляют собой нейтральные циклические пептиды, которые получают микробиологическим способом. Самым важным представителем циклоспоринов является циклоспорин А, который применяют в трансплантационной медицине для подавления отторжения органов и при пересадке костного мозга.

Циклоспорин А, его микробиологическое получение, а также его выделение и очистка до аморфного, бесцветного порошка известны из патента ФРГ 2455859.

Циклоспорин А находит также возрастающее применение при лечении аутоиммунных заболеваний, таких как псориаз, воспаление сосудистого тракта глаза, нефротический синдром и другие.

Противовоспалительное и противопаразитарное действие циклоспоринов известны.

Из-за гидрофобных свойств циклоспорина трудно получать фармацевтические лекарственные формы с высокой биодоступностью активного вещества. В частности, известные формы введения показывают очень широкую меж- и внутрииндивидуальную изменчивость фармакологических параметров. При одинаковой дозировке уровень циклоспорина в крови от пациента к пациенту изменяется до 50%. Даже у одного и того же пациента всасывание значительно колеблется. Однако иммуноподавляющая терапия вынуждена обходиться очень узким терапевтическим интервалом между зависимым от дозы побочным действием и отторжением трансплантированного органа.

Низкая биодоступность объясняется прежде всего плохой растворимостью циклоспорина при смешивании циклоспоринов в формы для введения с водой.

Поэтому не было недостатка в исключительно многочисленных попытках решить эти галеновые проблемы.

Поэтому применяют такие известные имеющиеся в продаже коммерческие формы введения, как сложные системы из липофильных и гидрофильных растворителей и детергентов в качестве растворителей, которые переводят циклоспорины в раствор, и в водных системах должны сохраняться в растворе. Они состоят по меньшей мере из 4 ингредиентов, а именно: активное вещество, растительное масло, этанол и поверхностно-активное вещество.

Из патента США 4388307 известно применение масла и этанола в качестве среды-носителя в соединении с совместными растворителями. Следуя этому патенту, имеющиеся в продаже растворы циклоспорина для питья содержат оливковое масло, этанол и в качестве поверхностно-активного вещества Лабрафил®. Но эта рецептура создает проблемы. Масла и поверхностно-активные вещества-носители часто имеют неприятный запах и/или вкус. Кроме того, масла с ненасыщенными кислотами могут стать прогорклыми.

С другой стороны, в рецептурах с маслами требуется сравнительно высокое содержание

этанола. Однако это высокое содержание этанола создает трудности при назначении препарата детям и возникают проблемы хранения.

При расфасовке в капсулы для защиты от испарения требуются повышенные затраты при операции упаковки в алюминиевые пузырьки.

Более новые формы для введения по патенту Великобритании 2222770 получают растворением с образованием микроэмульсий. Эти лекарственные формы состоят из 4-6 компонентов, которые образуют сложную систему из активного вещества, липофильной, гидрофильной фазы и поверхностно-активного вещества. Системы этого вида повышают риск перекрестной реакции и риск, что одно из примененных веществ не переносит пациент.

Из патента ФРГ 3924207 известен способ получения назначаемых перорально стойких водных растворов для инъекций для внутривенного назначения, согласно которому смешивают

а) 1 вес. ч. циклоспорина

б) 8-13 вес. ч. 1 или более сложных моноэфиров одной или нескольких насыщенных оксигирных кислот с полиэтиленгликолем и

в) 1-3 вес. ч. 1 или более одно- и/или многоатомных спиртов.

Орально применяемые лекарственные формы в этом патенте не получены и не исследованы. При попытке разбавлять эти составы водой происходит осаждение циклоспорина, что снижает их биодоступность.

Все имеющиеся в продаже формы для введения содержат маслянистые, липофильные ингредиенты (кукурузное масло, масло семечковых, кукурузное масло, моно-, ди-, триглицериды) и один или более детергентов, а также одно- или многоатомные спирты.

Из выложенного описания к неакцептованной заявке на патент ФРГ 3843054 можно сделать вывод, что орто-ромбические кристаллические формы, такие как CY-A/X-II и прежде всего CY-A/X-III, хорошо подходят для получения галеновых форм. Эти рецептуры должны содержать циклоспорин в устойчивой и высокодисперсной форме и/или иметь лучшую устойчивость или более благоприятные характеристики выделения. Эти формы применяют предпочтительно для местного кожного или местного офтальмического назначения. Описанный способ получения для бессолевой орто-ромбической формы кристалла с использованием ультразвука трудно реализовать в промышленном масштабе.

Одновременно отмечается, что циклоспорин в аморфной форме менее пригоден при получения форм для введения.

Представленная проблема была решена согласно изобретению благодаря тому, что неожиданно была найдена лекарственная форма для орального введения с простым составом и с высокой биодоступностью в виде раствора для питья или капсул.

Предлагаемая согласно изобретению лекарственная форма для орального введения циклоспорина в виде раствора для питья или капсул, содержит:

от 0,5 до 2, предпочтительно 1 вес. ч. одного или нескольких аморфных циклоспоринов в качестве активного вещества,

от 6 до 9, предпочтительно 7,5 вес. ч. одного или нескольких сложных полиэтиленгликолевых моноэфиров насыщенных C_{10} - C_{22} окис жирных кислот, предпочтительно полиэтиленгликоль-660-12-(гидрокси)-стеарат а, (СОЛУТОЛ® HS15),

1-3, предпочтительно 2 вес. ч. одного или нескольких одноатомных или многоатомных спиртов в качестве сорастворителей, предпочтительно этанола и пропиленгликоля.

Предпочтительно лекарственная форма содержит в качестве активного вещества циклоспорин А или циклоспорин G в аморфной форме.

Растворимость циклоспоринов, в частности при разбавлении водой, при условии сохранения специального указанного количественного соотношения значительно повышается.

Обычно этого нельзя было предположить, так как сравниваемые формы введения используют сложный полиэтиленгликолевый эфир жирных кислот только как дополнительный агент растворения между гидрофобной и гидрофильной фазой.

Поэтому это было тем неожиданнее, что подобная рецептура показала биоэквивалентность к коммерческим продуктам, указанным выше.

В частности, нельзя было предвидеть, что такая простая рецептура без липофильной компоненты смогла достигнуть такой высокой биодоступности.

Кроме того, было найдено, что как раз использование аморфного циклоспоринов в оральной форме приводит к особенно хорошей способности к растворению в рецептурах с содержанием циклоспоринов >5%, которые и при разбавлениях водой сохраняются как стойкий, прозрачный раствор.

Предметом изобретения является поэтому также способ получения лекарственных форм для орального введения циклоспоринов в виде раствора для питья или капсул, указанных выше. Способ заключается в том, что растворяют 100 г аморфного циклоспоринов, предпочтительно циклоспоринов А, в 127 мл этанола, затем вводят 96 мл пропиленгликоля и добавляют 750 г одного или нескольких сложных полиэтиленгликолевых моноэфиров насыщенных C_{10} - C_{22} окис жирных кислот, предпочтительно полиэтиленгликоль-660-12-(гидрокси)-стеарат а; все эти стадии осуществляют при перемешивании при комнатной температуре до образования прозрачного, вязкого раствора, который известным способом расфасовывают в раствор для питья или в капсулы.

При способе получения согласно изобретению следует обратить внимание на то, что количественные соотношения сохраняются и что циклоспорин при постоянном перемешивании и при комнатной температуре сначала полностью

растворяется в этаноле, а затем также при постоянном перемешивании и также при комнатной температуре происходит добавка пропиленгликоля и СОЛУТОЛА® HS15. Полученные по этому способу растворы содержат 100 мг/мл активного вещества.

Расфасовка в виде раствора для питья или в капсулы производится известным образом, например в капсулы, каждая по 100 мг, 50 мг или 25 мг активного вещества.

Получение состава согласно изобретению поясняется подробнее в нижеследующих примерах:

Пример 1

100 г аморфного циклоспоринов А растворяют при перемешивании и при комнатной температуре в 127 мл этанола. Затем добавляют при дальнейшем перемешивании и при комнатной температуре 96 мл пропиленгликоля. После растворения циклоспоринов А до прозрачного состояния добавляют при дальнейшем перемешивании 750 г СОЛУТОЛА® HS15 (полиэтиленгликоль-660-12-(гидрокси)стеарат). Образуется прозрачный, вязкий раствор с содержанием 100 мг/мл циклоспоринов А.

Пример 2

Полученный по примеру 1 раствор циклоспоринов А разбавляют в отношении 1:40 водой. Полученный раствор остается в течение нескольких месяцев прозрачным и стойким.

Формула изобретения:

1. Лекарственная форма для орального введения циклоспоринов, выполненная в виде раствора для питья или капсул, содержащая от 0,5 до 2, предпочтительно 1 вес. ч. одного или нескольких аморфных циклоспоринов в качестве активного вещества, от 6 до 9, предпочтительно 7,5 вес.ч. одного или нескольких сложных полиэтиленгликолевых моноэфиров насыщенных C_{10} - C_{22} окис жирных кислот, предпочтительно полиэтиленгликоль-660-12-(гидрокси)-стеарат а, 1 - 3, предпочтительно 2 вес.ч. одного или нескольких одноатомных или многоатомных спиртов в качестве сорастворителей, предпочтительно этанола и пропиленгликоля.

2. Лекарственная форма по п.1, содержащая в качестве активного вещества циклоспорин А или циклоспорин G в аморфной форме.

3. Способ получения лекарственной формы циклоспоринов для орального применения в форме раствора для питья или капсул по пп.1 и 2, заключающийся в том, что растворяют 100 г аморфного циклоспоринов, предпочтительно циклоспоринов А в 127 мл этанола, затем вводят 96 мл пропиленгликоля и 750 г одного или нескольких сложных полиэтиленгликолевых моноэфиров насыщенных C_{10} - C_{22} окис жирных кислот, предпочтительно полиэтиленгликоль-660-12-(гидрокси)-стеарат а, осуществляя эти процессы при перемешивании и комнатной температуре до образования прозрачного вязкого раствора, который известным способом расфасовывают как раствор для питья или в капсулы.