

19



Octrooiraad
Nederland

11 194638

12 C OCTROOI

21 Aanvraag om octrooi: 8702998

22 Ingediend: 11.12.1987

51 Int.Cl.⁷
A61K38/13, A61K9/10

30 Voorrang:
19.12.1986 DE P003643392

43 Ter inzage gelegd:
18.07.1988 I.E. 1988/14

44 Openbaargemaakt:
03.06.2002 I.E. 2002/06

47 Dagtekening:
04.10.2002

45 Uitgegeven:
02.12.2002 I.E. 2002/12

73 Octrooihouder(s):
Novartis AG te Bazel, Zwitserland (CH).

74 Gemachtigde:
Dr. R. Jorritsma c.s. te 2517 KZ Den Haag.

54 Hydrosol die vaste deeltjes van een farmaceutisch actieve stof bevat en farmaceutisch preparaat dat deze hydrosol bevat.

Hydrosol die vaste deeltjes van een farmaceutisch actieve stof bevat en farmaceutisch preparaat dat deze hydrosol bevat

De onderhavige uitvinding heeft betrekking op een hydrosol die vaste deeltjes van een farmaceutisch actieve stof alsmede een stabilisator die de grootteverdeling van de deeltjes constant houdt, bevat.

Dergelijke hydrosolen zijn bekend uit de gepubliceerde Europese octrooiaanvraag 169.618 (EP. 169.618). Dit document beschrijft een werkwijze voor het bereiden van deeltjes van een vaste, niet in water oplosbare organische verbinding, waarbij de organische verbinding wordt opgelost in een met water mengbaar organisch oplosmiddel en een waterige precipitatievloeistof aan deze oplossing wordt toegevoegd. De deeltjes zorgen voor vertraagde afgifte van de actieve stof. De organische verbinding kan bijvoorbeeld de werkzame stof van een geneesmiddel zijn dat in de vorm van een hydrosol intraveneus wordt toegediend. In vrijwel alle uitvoeringsvoorbeelden van EP 169.618 hebben de vaste deeltjes van het hydrosol een middellijn in het gebied van 100 nm tot 1 µm.

De toepassing van farmaceutisch actieve stoffen in colloïdale dispersies is naast in EP 169.618 ook beschreven in het Amerikaanse octrooischrift 4.540.602. Dit document noemt een groot aantal manieren om een farmaceutisch preparaat dat een vaste werkzame stof welke nauwelijks oplosbaar is in water bevat, te bereiden. Een preparaat van zulk een werkzame stof die wel oplosbaar is in een hydrofoob organisch oplosmiddel, wordt verkregen door de werkzame stof op te lossen in het hydrofobe oplosmiddel en de verkregen oplossing in water te emulgeren. Aldus worden in de uitvoeringsvoorbeelden 11, 12 en 13 hydrosolen bereid waarvan de vaste deeltjes een middellijn hebben in het gebied van 100 nm tot 1 µm.

In Remington's Pharmaceutical Sciences, 16e editie (1980) hoofdstuk 20, wordt een algemene beschrijving gegeven van definities en classificaties van colloïdale dispersies en werkwijzen om ze te bereiden. Hierin is onder meer vermeld dat een breed toepasbare methode voor het bereiden van een colloïdale dispersie daaruit bestaat, dat de te dispergeren verbinding wordt opgelost in een met water mengbaar oplosmiddel en het geheel vervolgens door het toevoegen van water wordt omgezet in een hydrosol. Aangezien de in het hydrosol aanwezige deeltjes de neiging hebben te agglomereren is het nodig een stabilisator toe te voegen. Gelatine en serumalbumine zijn voor parenteraal toe te dienen suspensies de bij voorkeur toegepaste stabilisatoren, vanwege hun bioverenigbaarheid.

Suspensies geschikt voor intraveneuze toepassingen met vertraagde afgifte van de werkzame stof worden beschreven in het Duitse "Offenlegungsschrift" 2.362.785. Dit document heeft betrekking op een werkwijze voor het verbeteren van de stabiliteit van kristallijne suspensies van een actieve stof door vriesdrogen van de suspensie. Het verkregen lyofilisaat wordt voorafgaande aan het gebruik gemengd met vloeistoffen om een injecteerbare kristalsuspensie te verkrijgen.

In de gepubliceerde Franse octrooiaanvraag 2.257.266 wordt een werkwijze beschreven voor het stabiliseren van injecteerbare suspensies van hydrofobe verbindingen. Een fijngemalen verbinding wordt gesuspenderd in aanwezigheid van een stabilisator, bijvoorbeeld dextran of glucose in water. Vervolgens wordt het oplosmiddel verwijderd, bijvoorbeeld door vriesdrogen, waarbij een vast mengsel wordt verkregen. Uit dit mengsel kan na reconstitutie een suspensie worden gevormd die de hydrofobe verbinding bevat.

De gepubliceerde Britse octrooiaanvraag 2.166.651 beschrijft een poeder dat deeltjes bevat die de actieve stof bevatten voor gereguleerde afgifte van actieve stof. De deeltjes hebben een grootte van 0,1 tot 125 µm waarbij de actieve stof uniform verdeeld is in een polymere matrix.

Hoewel een grote hoeveelheid literatuur beschikbaar is die betrekking heeft op het voor injectie-doeleinden toepassen van hydrosolen van werkzame stoffen van geneesmiddelen, is daarbij voortdurend sprake van preparaten met een vertraagde afgifte. Gevonden is nu dat cyclosporine A, een extreem hydrofobe stof die moeilijk te formuleren is, zodanig tot een hydrosol kan worden geformuleerd dat deze hydrosol zich bij intraveneuze toediening als het ware als een oplossing gedraagt en door een hoge absorptiesnelheid leidt tot een goede biologische beschikbaarheid.

De onderhavige uitvinding verschaft derhalve een hydrosol volgens de aanhef, met het kenmerk, dat de farmaceutisch actieve stof cyclosporine A is en de vaste deeltjes daarvan een gemiddelde statistische diameter tussen 1 nm en 1 µm hebben, waarbij de gewichtsverhouding tussen de vaste deeltjes cyclosporine A en water van 1:300 tot 1:1500 en tussen deze deeltjes en stabilisator van 1:1 en 1:50 bedraagt.

Cyclosporine A is de in de natuur voorkomende schimmelmetaboliet cyclosporine, waarvan de bereiding en de eigenschappen bijvoorbeeld beschreven zijn in het Amerikaanse octrooischrift 4.117.118.

Het belangrijkste gebied van klinisch onderzoek wat betreft cyclosporine A is als immunosuppressief middel geweest, in het bijzonder in verband met de toepassing ervan bij recipiënten van orgaan-transplantaties, bijvoorbeeld transplantaties van het hart, de longen, gecombineerde hart-longen, lever, nieren, pancreas, beenmerg, huid en hoornvliestransplantaties, en, in het bijzonder, allogene orgaan-

transplantaties. Op dit gebied heeft cyclosporine A een opmerkelijk succes geboekt en reputatie gekregen en is nu in de handel verkrijgbaar en wordt op grote schaal in de kliniek toegepast.

- Tegelijkertijd is de toepasbaarheid van cyclosporine A bij verschillende auto-immuunziekten en ontstekings toestanden, in het bijzonder ontstekingsaandoeningen met een etiologie waaronder een auto-immuuncomponent valt, zoals artritis (bijvoorbeeld reumatische artritis, artritis chronica progrediente en artritis deformans) en reumatische aandoeningen, intensief onderzocht, en verslagen en resultaten in vitro, bij diersmodellen en klinische onderzoeken, zijn op ruime schaal te vinden in de literatuur. Specifieke auto-immuunziekten waarvoor de cyclosporine-A-therapie is toegepast of voorgesteld omvatten bijvoorbeeld auto-immunohematologische aandoeningen (waaronder bijvoorbeeld hemolytische anemie, aplastische anemie, zuivere rode cellen anemie en idiopathische trombocytopenie), systemische lupuserythematoses, polychondritis, sclerodoma, Wegener granulamatose, dermatomyositis, chronisch actieve hepatitis, myasthenie gravis, psoriasis, Steven-Johnson syndroom, idiopathische spruw, autoïmmune, door ontstekingen veroorzaakte ingewandsziekte, (waaronder bijvoorbeeld ulceratieve colitis en de ziekte van Crohn), endocriene ophthalmopatie, de ziekte van Graves, sarcoidose, multiple sclerose, primaire levercirrose, primaire juveniele diabetes (diabetes mellitus type I), uveitis (anterior en posterior), interstitiale longfibrose, psoriatische artritis en glomerulonefritis (met en zonder het nefrotische syndroom, waaronder bijvoorbeeld het idiopathische nefrotische syndroom of de met minimale veranderingen gepaard gaande nefropatie).

- Een ander onderzoeksgebied was de potentiële toepasbaarheid als anti-parasitair, in het bijzonder anti-protozoaal, middel, met mogelijke voorgestelde toepassingen, waaronder de behandeling van malaria, coccidiomycose en schistosomiasis.

- Cyclosporine A is in het bijzonder bruikbaar op het gebied van transplantaatchirurgie en van auto-immuunziekten waarbij het oraal in hoeveelheden van ongeveer 50 tot 900 mg, bij voorkeur in gescheiden hoeveelheden, 2 tot 4 malen daags, in eenheidsdoseringen van 12 tot 450 mg, wordt toegediend. Het kan eveneens intraveneus worden toegediend, bijvoorbeeld van 225–375 mg per dag, onder toepassing van een 1:20 tot 1:100 waterige verdunning van een geconcentreerd product in ampullen, die 1–5 ml van een oplossing bevat die 50 mg cyclosporine A per ml bevat.

De uitvinding verschaft een hydrosol van vaste deeltjes van het cyclosporine A in een dusdanige vorm, dat, indien in water gesuspenderd en toegediend, ze wat betreft de farmacologische werking zich als een injecteerbare oplossing gedraagt.

- Bij farmacologische analyse in het bloedplasma kan de beschikbaarheid van cyclosporine A evengoed uit een hydrosol volgens de uitvinding als uit een toegediende, gebruikelijke, injecteerbare oplossing worden aangetoond.

- Teneinde een vergroting van de afmeting van de deeltjes van het cyclosporine A in water tegen te gaan, bijvoorbeeld ter vermindering van een toename van de afmeting van de grotere deeltjes ten koste van de kleinere deeltjes, wordt een stabilisator toegevoegd, die de verdeling van de afmetingen van de deeltjes van de actieve hydrosol in dispersie constant houdt.

- Het verdient aanbeveling een gelatine te kiezen als stabilisator, in het bijzonder een gemodificeerde gelatine, bijvoorbeeld de plasma-expander Gelafundin®, of een gelatine van een zeer gezuiverd collageen-hydrolysaat, dat oplosbaar is in koud water. De gewichtsverhouding van cyclosporine A tot stabilisator ligt tussen 1:1 en 1:50. In het geval van cyclosporine A en gelatine ligt de gewichtsverhouding bij voorkeur tussen 1:50 en 1:30, in het bijzonder tussen 1:10 en 1:30 en bedraagt liefst 1:20.

Bovendien wordt behalve de stabilisator eveneens bij voorkeur een zuur toegevoegd als peptisator, bijvoorbeeld barnsteenzuur of citroenzuur. In het geval van citroenzuur, ligt de gewichtsverhouding van cyclosporine A tot citroenzuur bij voorkeur tussen 1:8 en 1:12 en is in het bijzonder 1:10.

- In het hydrosol volgens de uitvinding bedraagt de gewichtsverhouding tussen cyclosporine A en water 1:300 tot 1:1500. Het verdient aanbeveling dat de gewichtsverhouding van cyclosporine A tot water tussen 1:800–1:1200, zoals 1:1000, ligt.

- De hydrosol volgens de uitvinding kan desgewenst door lyofiliseren in een droge vorm worden gebracht en dan te gelegener tijd worden gereconstitueerd door te suspenderen in een passende hoeveelheid van een waterig niveau. Bij het bereiden van een droge hydrosol, bijvoorbeeld in de vorm van een lyofilisaat, wordt bij voorkeur een drager toegevoegd, bijvoorbeeld dextran, saccharose, glycine, acetose, polyvinylpyrrolidon of in het bijzonder mannitol. Geschikte gewichtsverhoudingen van het cyclosporine A tot de drager kunnen liggen tussen ongeveer 1:20 en 1:100. Bij mannitol ligt de gewichtsverhouding van cyclosporine A tot mannitol bij voorkeur tussen 1:40 en 1:60 en is in het bijzonder 1:50. Bij drogen, bijvoorbeeld door lyofilisatie, van de vloeibare hydrosol, vormt de drager een netwerkstructuur, die de hydrosoldeeltjes gescheiden houdt en hun samenklonteren verhindert.

De hydrosol volgens de uitvinding kan geschikt worden bereid door een oplossing van cyclosporine A in

een oplosmiddel dat mengbaar is met water, bijvoorbeeld in ethanol, isopropanol of aceton, te mengen met een passende hoeveelheid water, in aanwezigheid van een passende hoeveelheid van de stabilisator, onder deskundige, als zodanig gebruikelijke, omstandigheden dat een hydrosol wordt verkregen.

- Het verdient aanbeveling het mengen snel uit te voeren teneinde de vorming van de deeltjes op hetzelfde tijdstip en in een smal traject van afmetingen te bevorderen. Dit laatste is wenselijk om een herverdeling van de deeltjes, die in de suspensie plaatsvindt, waarbij de grotere deeltjes ten koste van de kleinere groeien (= Ostwald rijping) met het resultaat dat de hydrosol steeds instabieler wordt, te remmen. Snel mengen levert eveneens grote aantallen colloïdale deeltjes op.

- Het blijvend fixeren van de deeltjesgrootte echter is mogelijk indien de invloed van het organische oplosmiddel waarin het cyclosporine A was opgelost tot een minimum wordt teruggebracht. Daarom wordt het oplosmiddel bij voorkeur verwijderd. Het verwijderen kan geschieden door verdampen, bijvoorbeeld in een roterende verdampingsinrichting. De hydrosol-suspensie, indien deze vrijwel geen organisch oplosmiddel meer bevat, kan voor intraveneuze injectie worden toegepast.

- Het verdampen kan echter eveneens zo ver worden voortgezet dat eveneens het water van de hydrosol wordt verdampt. Het verdient aanbeveling dat dit geschiedt door lyofilisatie, teneinde het herdispergeren te vergemakkelijken.

Bij volledige verdamping van het water, kan een droog lyofilisaat worden gevormd, in het bijzonder met cyclosporine A, gelatine, mannitol en zuur toevoegsel. Een dergelijk lyofilisaat is in het bijzonder geschikt voor het handhaven van de stabiliteit van de hydrosol gedurende een langere periode.

- Teneinde de technische aspecten van de hierboven omschreven werkwijze te verduidelijken volgen hierna drie bereidingen van hydrosolen, of een lyofilisaat daarvan, welke geen hydrosol volgens de uitvinding zijn omdat zij geen betrekking hebben op cyclosporine A, maar voor het overige op overeenkomstige wijze zijn uitgevoerd als bij de bereiding van een hydrosol volgens de uitvinding het geval zou kunnen zijn.

25

Bereiding A

Men loste 1 g ethylcellulose N7 (Dow Chemical) en 0,4 g darodipine op in 40 ml 94%-ige ethanol. Deze oplossing werd onder krachtig roeren snel uitgegoten in 200 ml gedestilleerd water van 20°C. In een roterende verdampingsinrichting verdampte men de ethanol gedurende 5 minuten onder een verminderde druk bij 50°C. Eventuele grote deeltjes die neersloegen werden door filtreren afgescheiden (papierfilter met een poriëngrootte van 5 micrometer, Schleicher & Schüll).

30

De gemiddelde middellijn van de deeltjes bedroeg 0,116 micrometer. De polydispersiteitsfactor bedroeg 28%. De metingen werden uitgevoerd met een Malvern Submicron deeltjes-analyseerinrichting type 4600 SM.

35

Bereiding B

Men loste 0,8 g ethylcellulose (N22 Hercules) op in 29 ml 94%-ige ethanol, die 0,2 g proquazon bevatte en goot deze oplossing, onder roeren, daarna uit in 100 ml gedestilleerd water van 70°C. De ethanol werd vervolgens gedurende 5 minuten onder verminderde druk, in een roterende verdampingsinrichting, verdampt bij 50°C. De gemiddelde middellijn van de deeltjes bedroeg 0,152 micrometer en de polydispersiteitsfactor was 2. De meting werd uitgevoerd onder toepassing van de "Nanosizer" van de firma Coulter, die hetzelfde meetprincipe had als de hiervoor genoemde meetinrichting.

40

In deze inrichting is de polydispersiteitsfactor een dimensieloze meeteenheid voor de mate van de verdeling van de deeltjesgrootte, waarbij 0 mono-dispers is en 9 een zeer grote variatie van de deeltjesgrootte betekent.

45

Bereiding C

Men loste 1 g ethylcellulose N7 (Dow Chemical) en 0,4 g isradipine op in 40 ml 94%-ige ethanol. Daarna goot men de oplossing snel uit in een krachtig geroerde oplossing bestaande uit 10,0 g mannitol en 2,0 g citroenzuur in 200 ml van een plasma-expander op gelatinebasis.

50

Vervolgens werd het mengsel verder behandeld op de wijze als beschreven in Bereiding A. De gemiddelde deeltjesgrootte bedroeg 0,320 micrometer, gemeten op de wijze als beschreven in Bereiding B.

Vervolgens werden geschikte houders gevuld met geschikte hoeveelheden vloeistof, waarna werd gelyofiliseerd.

55

Voor het gebruik worden de gelyofiliseerde producten weer in gedestilleerd water gedispergeerd.

De uitvinding heeft verder betrekking op een farmaceutisch preparaat dat een hydrosol van vaste deeltjes van een farmaceutisch actieve stof alsmede een stabilisator omvat, met het kenmerk, dat de hydrosol een

hydrosol van cyclosporine A is zoals gedefinieerd in verband met de hierboven in de aanhef omschreven uitvinding.

- 5 Het farmaceutisch preparaat volgens de uitvinding kan bijvoorbeeld worden bereid door een uit een hydrosol volgens de uitvinding verkregen lyofilisaat te herdispergeren met gedestilleerd water, onder vorming van een suspensie van hydrosoldeeltjes met dezelfde grootteverdeling als de oorspronkelijke hydrosol. In suspensievorm kan ze intraveneus worden toegediend. De dosis van het cyclosporine A is in het algemeen van dezelfde orde als die welke voor het cyclosporine A in gebruikelijke intraveneuze oplossing wordt toegepast.

- 10 Het farmaceutisch preparaat volgens de uitvinding is geschikt voor toepassing als een immunosuppressivum of ter behandeling van auto-immuunziekten, ontstekingen of ziekten met een auto-immuunbestanddeel of van parasitaire infecties.

De uitvinding wordt toegelicht door de hiernavolgende voorbeelden. Voor technische aspecten zij tevens gewezen op de eerdergenoemde Bereidingen A, B en C.

15 Voorbeeld 1

Men loste 0,2 g cyclosporine A op in 8 ml 94%-ige ethanol. De oplossing werd gefiltreerd door een membraan van 0,2 micrometer en werd via een injectienaald geïnjecteerd in een krachtig geroerde oplossing die bestond uit 10,0 g mannitol, 4,0 g gelatine (Stoess) van een kwaliteit die oplosbaar is in koud water en 2,0 g citroenzuur in gedestilleerd water met een temperatuur van 20°C.

- 20 Geschikte hoeveelheden werden daarna in geschikte houders gebracht en gelyofiliseerd.

Voorbeeld 2

- Men diende infusies van 20 ml van een hergesuspendeerd lyofilisaat, bereid volgens voorbeeld 1, bevattende 20,4 mg cyclosporine A, en van 20 ml van een oplossing bevattende 30 ml cyclosporine A en 25 gepolyoxyethyleerde ricinusolie en alcohol als oplossende middelen toe aan Beagle-honden, volgens een kruislings uitgevoerd onderzoek.

Na beide infusies werden de plasmaconcentraties van cyclosporine A gedurende 48 uren geregistreerd.

- 30 Voor een echte vergelijking werden de gemeten plasmawaarden van de 20,4 mg cyclosporine-infusie berekend overeenkomende met een 30 mg infusie. De verkregen uitkomsten zijn weergegeven in de grafiek van de bijgesloten figuur, waarin de plasmaconcentraties zijn uitgedrukt in ng/ml en de tijd in uren en waarin

□ is de plasmaconcentratie van de cyclosporine-A-hydrosol,

△ is de overeenkomstige concentratie van de cyclosporine-A-oplossing.

Er werden geen significante verschillen in de plasmaconcentraties van beide infusievormen gevonden.

- 35 De gemiddelde waarden van elke plasmaconcentratieserie viel binnen de standaard afwijkingstrajecten van de andere serie.

Conclusies

- 40 1. Hydrosol die vaste deeltjes van een farmaceutisch actieve stof alsmede een stabilisator die de grootteverdeling van de deeltjes constant houdt, bevat, met het kenmerk, dat de farmaceutisch actieve stof cyclosporine A is en de vaste deeltjes daarvan een gemiddelde statistische diameter tussen 1 nm en 1 µm hebben, waarbij de gewichtsverhouding tussen de vaste deeltjes cyclosporine A en water van 1:300 tot 1:1500 en tussen deze deeltjes en stabilisator van 1:1 tot 1:50 bedraagt.
- 45 2. Hydrosol volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat de stabilisator een farmaceutisch aanvaardbaar gelatine omvat.
3. Hydrosol volgens conclusies 1 of 2, met het kenmerk, dat hieraan een zuur is toegevoegd.
4. Farmaceutisch preparaat dat een hydrosol van vaste deeltjes van een farmaceutisch actieve stof alsmede een stabilisator omvat, met het kenmerk, dat de hydrosol een hydrosol van cyclosporine A volgens 50 een van de conclusies 1-3 is.
5. Farmaceutisch preparaat volgens conclusie 4, met het kenmerk, dat de hydrosol in een injecteerbare vorm is.

