



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 305 396**

51 Int. Cl.:

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 38/13 (2006.01)

A61K 47/14 (2006.01)

A61K 47/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **03029109 .0**

86 Fecha de presentación : **19.06.1997**

87 Número de publicación de la solicitud: **1413297**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **28.04.2004**

54 Título: **Preparaciones que contienen ciclosporina.**

30 Prioridad: **19.06.1996 KR 96-022417**
14.03.1997 KR 97-008750

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.11.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.11.2008

73 Titular/es: **Novartis AG.**
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH

72 Inventor/es: **Woo, Jong Soo**

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 305 396 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Preparaciones que contienen ciclosporina.

5 La presente invención se refiere a una preparación, por ejemplo, en forma de cápsula blanda, que contiene ciclosporina como ingrediente activo. De una manera más específica, la presente invención se refiere a una preparación en forma de cápsula blanda, que contiene una composición estable de ciclosporina en una vaina de cápsula de gelatina que contiene un cierto plastificante y a un proceso para su preparación.

10 La ciclosporina es un compuesto péptido cíclico macromolecular, específico (peso molecular 1202,64) que está compuesto por 11 aminoácidos, que tiene un amplio espectro de actividades farmacéuticamente empleables, en particular tiene actividad inmunosupresora y actividad antiinflamatoria. Por lo tanto, la ciclosporina ha sido usada para la supresión de respuestas inmunológicamente inherentes de un cuerpo vivo, que están provocadas por el trasplante de tejidos y de órganos, por ejemplo por el trasplante de corazón, de pulmón, de hígado, de riñón, de páncreas, de
15 médula ósea, de piel y de córnea y, de manera especial por el trasplantes de tejidos y de órganos extraños. De manera adicional, la ciclosporina es adecuada para la supresión de los desórdenes hematológicos tales como la anemia, para diversas enfermedades autoinmunes, tales como el lupus sistémico eritematoso, para el síndrome de malabsorción idiopática, etc., y para las enfermedades inflamatorias tales como la artritis, los desórdenes reumatoides, etc. La ciclosporina es adecuada para el tratamiento de enfermedades protozoicas tales como la malaria, la esquistosomiasis, etc., y, de la misma manera, recientemente se utiliza también en quimioterapia.

La ciclosporina es altamente lipófila e hidrófoba. Por lo tanto, la ciclosporina es poco soluble en agua y se disuelve bien en un disolvente orgánico tal como el metanol, el etanol, la acetona, el éter, el cloroformo y similares. Como consecuencia de la baja solubilidad en agua de la ciclosporina, con las propiedades precedentemente citadas, cuando
25 la ciclosporina es administrada por vía oral, su biodisponibilidad es extremadamente baja y puede quedar ampliamente influenciada por las condiciones de cada paciente individual. Por lo tanto, es muy difícil retener una concentración terapéuticamente efectiva. Por otra parte, la ciclosporina puede presentar efectos locales considerables tal como la neurotoxicidad. Por lo tanto, la ciclosporina es muy difícilmente formulable en una preparación para administración oral debido a su baja solubilidad en agua. Por lo tanto, se han realizado extensamente numerosos estudios para descubrir una preparación adecuada para la administración oral efectiva de la ciclosporina, que pueda proporcionar una
30 dosificación uniforme adecuada y una biodisponibilidad apropiada.

En el estado de la técnica, las preparaciones adecuadas para la administración oral de ciclosporina poco soluble en agua han sido formuladas, usualmente, en forma de un preconcentrado en emulsión.

35 Un método típico, que utiliza esta combinación, ha sido descrito en la patente norteamericana U.S. No. 4,388,307, que ha sido concedida el 14 de junio de 1983. La patente describe una formulación líquida de ciclosporina, que utiliza etanol. De conformidad con el método descrito en esta memoria descriptiva de patente norteamericana, la ciclosporina está combinada con un excipiente constituido por etanol como cotensioactivo; aceite de oliva como aceite vegetal, y un producto de transesterificación de un triglicérido de aceite vegetal natural y un polialquilenglicol como un tensioactivo para formar la formulación líquida.

Sin embargo, la formulación líquida resultante es administrada en forma de dilución acuosa, que dificulta en gran medida la adaptación del sujeto para su administración y para proporcionar una dosificación uniforme para la
45 administración oral.

Con el fin de mitigar el inconveniente de tener que diluir la composición líquida de ciclosporina en agua, como paso previo a la administración oral, se ha formulado una composición líquida en forma de un preconcentrado en emulsión dentro de una preparación en forma de cápsula blanda, que está disponible ahora comercialmente con el
50 nombre de Sandimmune (marca registrada). En este caso, la cápsula blanda de ciclosporina contiene etanol, debido a los requisitos de solubilidad de la ciclosporina. Sin embargo, puesto que el etanol puede pasar a través de la vaina de gelatina de la cápsula, dado que es volátil, incluso a temperatura normal, puede envolverse la preparación en forma de cápsula blanda en un material de envoltura especial, tal como un envoltorio en forma de burbujas (blister) de aluminio-aluminio para evitar la volatilización del etanol a partir de las preparaciones en forma de cápsula blanda durante el
55 almacenamiento y la distribución.

Recientemente ha sido posible desarrollar una preparación de ciclosporina, que tiene una estabilidad durante el período de almacenamiento y que, además, proporciona, substancialmente, una ausencia de cambios en la biodisponibilidad y de su diferencia entre los sujetos individuales de tal manera, que puede mantenerse uniforme el efecto
60 biológico de la ciclosporina. Una de las preparaciones desarrolladas con esta finalidad ha sido descrita en la solicitud de patente coreana publicada, no examinada No. 93-113. Esta preparación se comercializa bajo la marca registrada Sandimmun Neoral. Sin embargo, puesto que esta preparación utiliza también el etanol, pueden existir ciertos inconvenientes, como ocurre en las preparaciones que contienen etanol, anteriores, en cuanto a la estabilidad durante el almacenamiento y a los cambios en el contenido en etanol.

65 La publicación EP 0 539 319 A2 divulga una composición farmacéutica, que comprende una ciclosporina, 1,2-propilenglicol, un monoglicérido, diglicérido y triglicérido mezclados y un tensioactivo hidrófilo.

ES 2 305 396 T3

La publicación WO 91/15210 divulga composiciones que contienen un agente citotóxico, una mezcla para reforzar la permeación que incluye un alcohol inferior, propilenglicol o una mezcla de polietilenglicoles y de un tercer agente para reforzar la permeación.

5 Por lo tanto, los inventores de la presente invención han estudiado numerosas combinaciones de diversos tensioactivo, componentes oleaginosos, cotensioactivos, etc. para encontrar una composición de ciclosporina que sea estable y que proporcione una biodisponibilidad mayor y una diferencia menor de niveles en sangre entre los sujetos individuales, que en el caso de las preparaciones de ciclosporina anteriores, desde el punto de vista de sus propiedades farmacocinéticas. Como resultado, hemos identificado que una determinada composición de ciclosporina, que consiste
10 en los componentes definidos más adelante, puede satisfacer los requisitos precedentemente citados y entonces hemos completado la presente invención.

Por lo tanto, un aspecto de la presente invención consiste en proporcionar una composición adecuada para la formulación en forma de cápsulas blandas, que comprende (1) ciclosporina en forma de un ingrediente activo; (2) carbonato
15 de propileno; (3) una mezcla de un compuesto esterificado de ácido graso y alcohol primario y monoglicérido de ácido graso como componente oleaginoso; y (4) un tensioactivo que tenga un valor del balance hidrófilo lipófilo HLB (Hydrophilic-Lipophilic Balance) comprendido entre 8 y 17.

De la misma manera, otro aspecto de la presente invención consiste en proporcionar un procedimiento para la
20 preparación de una preparación que contenga ciclosporina, como se ha definido precedentemente.

Aún cuando la presente invención ha sido descrita aquí, en particular, con respecto a las cápsulas de gelatina blanda, debe entenderse que la invención cubre la composición en sí misma, que puede ser empleada como tal, por ejemplo, como solución bebible, por ejemplo como Sandimmun Neoral, o puede encontrarse en otras formas de dosificación
25 unitarias.

Según un aspecto, la presente invención se refiere a una cápsula que contiene ciclosporina, que tiene una elevada estabilidad al almacenamiento de tal manera, que se presenta una pequeña variación de la composición a través del tiempo, y que tiene una biodisponibilidad acrecentada, y que contiene una composición como se ha definido prece-
30 dentemente.

Para formular una composición de este tipo, que contiene ciclosporina en una preparación en forma de cápsula blanda, debe emplearse una vaina de gelatina. Sin embargo, cuando la cápsula blanda se formula con la vaina de cápsula general, que contiene glicerina como plastificante, la preparación en forma de cápsula blanda presenta algunos
35 inconvenientes debido a que el estado emulsionado del preconcentrado en emulsión puede cambiar como consecuencia de la penetración de glicerina en la emulsión y, por lo tanto, la solubilidad de la ciclosporina se reduce significativamente como resultado de la precipitación de la ciclosporina a partir de la emulsión.

Por lo tanto, en la presente invención se selecciona, de manera preferente, una vaina de gelatina, que utiliza una
40 mezcla de propilenglicol y de polietilenglicol, sin glicerina, como plastificante para la vaina de la cápsula blanda, que puede resolver el problema relacionado con la penetración de la glicerina.

Sin embargo, cuando la banda de la vaina de la cápsula, que contiene propilenglicol y polietilenglicol de conformidad con la presente invención, se prepara con ayuda de un método de enfriamiento con agua, que se utiliza
45 convencionalmente para un tambor de enfriamiento, ésta no se desprende fácilmente a partir del tambor. Puede mejorarse dicha aptitud al desprendimiento de la banda de la vaina de la cápsula a partir del tambor de enfriamiento mediante un sobreenfriamiento del tambor de enfriamiento mediante circulación continua de agua de enfriamiento, para reducir la temperatura de la banda hasta 17°C aproximadamente. Sin embargo, la banda de la vaina de la cápsula, que se enfría a temperatura mas baja, puede proporcionar una baja extensión del sellado durante el proceso de encapsulación y puede provocar una disminución de la productividad.
50

Por lo tanto, el proceso para la preparación de la banda de la vaina de gelatina, que no contiene plastificante de glicerina, de conformidad con la presente invención, adopta un método de enfriamiento con aire, en lugar del método anterior de enfriamiento con agua, en el que puede enfriarse la banda de la vaina de la cápsula por debajo de la
55 temperatura óptima mediante la aplicación de un flujo de aire a partir de un ventilador y, por lo tanto, puede retirarse fácilmente a partir del tambor de enfriamiento y, además, se mantiene a la temperatura óptima de 21°C para aumentar la extensión del sellado en el proceso de encapsulación y asegurar una elevada productividad.

Tal como se ha mencionado precedentemente, los productos de la presente invención pueden ser producidos mediante el empleo de vaina para la cápsula de gelatina exenta de glicerina y aplicándose el método de enfriamiento con
60 aire a la composición que no contiene etanol como disolvente volátil, de bajo punto de ebullición y, por lo tanto, tiene una elevada estabilidad al almacenamiento de tal manera, que se produce una pequeña variación de la composición a través del tiempo, y tiene una biodisponibilidad incrementada.

De una manera más específica, la presente invención se refiere a una preparación de ciclosporina, que comprende una composición que contiene

a) ciclosporina como un ingrediente activo;

ES 2 305 396 T3

- b) poli o carbonato de propileno;
- c) una mezcla de un compuesto esterificado de ácido graso y alcohol primario, y monoglicérido de ácido graso, como componente oleaginoso y
- d) un tensioactivo que tenga un valor del balance hidrófilo lipófilo HLB (Hydrophilic Lipophilic Balance) comprendido entre 8 y 17,

por ejemplo en una vaina de gelatina, que contenga polietilenglicol y propilenglicol como plastificante.

Además, una composición de este tipo, que es, por lo tanto, una composición de la invención, puede comprender, opcionalmente, cualquier otro componente de los que han sido aquí descritos, en caso deseado en las cantidades aquí descritas.

La ciclosporina, que es empleada como el ingrediente farmacéuticamente activo en la composición, de conformidad con la presente invención, es un compuesto péptido cíclico, que tiene una actividad inmunosupresora conveniente y una actividad antiinflamatoria conveniente, como se ha descrito precedentemente. Aún cuando la ciclosporina, A, B, C, D, G y similares puede ser empleada como el componente ciclosporina en la presente invención, la ciclosporina A es la más preferida puesto que se encuentran perfectamente establecidas en la práctica su eficacia clínica y sus propiedades farmacológicas.

A título de otro componente puede emplearse en la composición de acuerdo con la presente invención, en concepto de sustancia hidrófila, y que puede actuar como cotensioactivo, el polietilenglicol, que tiene un elevado punto de ebullición, que no es volátil, que no pasa a través de la vaina de gelatina de la cápsula blanda y que tiene una elevada solubilidad para la ciclosporina. En la composición, de conformidad con la presente invención, aún cuando puede emplearse cualquier polietilenglicol que pueda ser licuado, puede emplearse, de manera preferente, el polietilenglicol (PEG) que tenga un peso molecular comprendido entre 200 y 600, en particular el PEG de 200.

Se utiliza a título de componente no hidrófilo el carbonato de propileno (punto de ebullición 242°C aproximadamente). En la presente invención puede emplearse también la mezcla de sustancia no hidrófila y de sustancia hidrófila como se ha definido precedentemente. Cuando se utilice en la presente invención, como componente, la mezcla de polietilenglicol y de carbonato de propileno, podrán combinarse en general en la proporción de 1:0,1-5, de manera preferente en la proporción de 1:0,1-3, de manera más preferente en la proporción de 1:0,2-2 tomándose como base el peso.

En la presente invención, el empleo del polietilenglicol y del carbonato de propileno proporciona ciertas ventajas. Es decir, que se mejora durante el almacenamiento la estabilidad de la composición, que contiene ciclosporina y, por lo tanto, se mantienen de manera substancialmente uniforme las concentraciones de los componentes, contenidos en la misma. De igual modo, el empleo de carbonato de propileno puede incrementar, también, la solubilidad del ingrediente activo constituido por la ciclosporina y puede inhibir la penetración de agua hasta la composición, a partir de la vaina de la cápsula de gelatina, para proporcionar una composición más estable.

En la composición de la presente invención, el segundo componente se emplea, de manera preferente, en una proporción comprendida entre 0,1 y 10 partes en peso, de manera más preferente comprendida entre 0,5 y 8 partes en peso y, de una manera especialmente preferente, comprendida entre 1 y 5 partes en peso, por 1 parte en peso de ciclosporina.

El tercer componente, empleado en el preconcentrado en emulsión, de conformidad con la presente invención, es un componente oleaginoso. Como componente oleaginoso puede emplearse en la presente invención una mezcla de compuestos esterificados de ácido graso y de alcohol primario, y de monoglicéridos de ácido graso. El compuesto esterificado de ácido graso y de alcohol primario, que puede ser empleado en la presente invención, puede incluir un compuesto esterificado de ácido graso con 8 hasta 20 átomos de carbono y alcohol primario con 2 hasta 3 átomos de carbono, por ejemplo el miristato de isopropilo, el palmitato de isopropilo, el linoleato de etilo, el oleato de etilo, etc., de manera particularmente preferente con un compuesto esterificado de ácido linoleico y etanol. El monoglicérido de ácido graso, que puede ser empleado también como componente oleaginoso en la presente invención, incluye un monoglicérido de ácido graso con 18 a 20 átomos de carbono, de manera particular el monoglicérido del ácido oleico.

En un preconcentrado en microemulsión, de conformidad con la presente invención, el componente oleaginoso puede ser empleado en una proporción de 1 a 10 partes en peso, preferentemente de 2 a 6 partes en peso, por 1 parte en peso de ciclosporina.

De manera preferente, el monoglicérido de ácido graso y el éster de ácido graso están presentes como componente oleaginoso, por ejemplo en la proporción de 1:1 hasta 1:2, por ejemplo desde 1:1 hasta 1:1,2.

De manera opcional, está presente también el triglicérido del ácido caprílico/cáprico, por ejemplo en una proporción, con respecto al linoleato de etilo, comprendida entre 1:0,1 hasta 0,2.

En la mezcla oleaginosa, empleada como componente oleaginoso, de conformidad con la presente invención, la proporción de mezcla entre el monoglicérido de ácido graso : un compuesto esterificado de ácido graso y alcohol primario puede encontrarse, de manera general, en el intervalo comprendido entre 1:0,1-5 : 0,1-10, preferentemente en el intervalo comprendido entre 1:0,1-3,0 : 0,1-3,0, tomándose el peso como base.

El cuarto componente, empleado en la composición de conformidad con la presente invención, es un tensioactivo. Los tensioactivos, adecuados para ser empleados en la presente invención, incluyen cualquier tensioactivo farmacéuticamente aceptable que tenga un valor del balance hidrófilo lipófilo HLB (Hydrophilic Lipophilic Balance) comprendido entre 8 y 17, que sea capaz de emulsionar de manera estable la porción lipófila de la composición, que comprende el componente oleaginoso, que contiene la ciclosporina, y la porción hidrófila, que comprende el cotensioactivo, en agua para formar una microemulsión estable. Ejemplos de los tensioactivos preferentes, de conformidad con la presente invención, incluyen los productos del óxido de polietileno de aceites vegetales hidrogenados, los ésteres de óxido de polietileno-sorbitán de ácidos grasos y similares, por ejemplo NIKKOL HCO-50, NIKKOL HCO-40, NIKKOL HCO-60, TWEEN 20, TWEEN 21, TWEEN 40, TWEEN 60, TWEEN 80, TWEEN 81, etc. En particular, puede emplearse, de manera preferente, un aceite de ricino hidrogenado (50) óxido de polietileno, que es comercializado bajo la marca registrada NIKKOL HCO-50 (NIKKO Chemical Co., Ltd.) y un monolaurato de sorbitán (20) óxido de polietileno, que es comercializado bajo la marca registrada TWEEN 20 (ICI Chemicals), que tiene un índice de acidez menor que 1, un índice de saponificación de aproximadamente 48-56, un índice de hidroxilo de aproximadamente 45-55 y un valor del pH (5%) de 4,5-7,0.

El tensioactivo puede incluir cualquiera de los tensioactivos precedentemente citados solo o, preferentemente, en combinación con dos o más tensioactivos elegidos entre los tensioactivos precedentemente indicados. El tensioactivo puede ser empleado en la composición, de conformidad con la presente invención, en la proporción de 1 a 10 partes en peso, preferentemente en la proporción de 2 a 8 partes en peso, por 1 parte en peso de ciclosporina.

Además, cuando se utilice en la composición de la presente invención la mezcla de dos tensioactivos, por ejemplo aceite de ricino hidrogenado (50) óxido de polietileno y monolaurato de sorbitán (20) óxido de polietileno, la proporción constituyente de aceite de ricino hidrogenado (50) óxido de propileno : monolaurato de sorbitán (20) óxido de polietileno, se encontrará, de manera preferente, en el intervalo comprendido entre 1:0,1-5, de una manera más preferente en el intervalo comprendido entre 1:0,5-4, tomándose el peso como base.

En la composición, de conformidad con la presente invención, el cuarto componente está presente, de manera preferente, en la proporción de ciclosporina : segundo componente : componente oleaginoso : tensioactivo = 1 : 0,1 - 10 : 1 - 10 : 1 - 10 y, de una manera más preferente, en la proporción entre ciclosporina : segundo componente : componente oleaginoso : tensioactivo = 1 : 0,5 - 8 : 2 - 6 : 2 - 8 en peso.

Además de esta composición, puede mencionarse la composición ilustrada en los ejemplos siguientes como otras composiciones preferentes de conformidad con la presente invención.

Para la administración oral, la composición de la presente invención, que contiene los componentes precedentemente citados, puede ser formulada en forma de una cápsula blanda.

Puesto que la preparación en forma de cápsula blanda, de conformidad con la presente invención, no utiliza etanol como disolvente volátil de bajo punto de ebullición, ésta es farmacéuticamente estable y pueden establecerse las mejoras deseadas que incluyen la mejora de la biodisponibilidad.

Sin embargo, pueden presentarse dificultades a la hora de la preparación reproducible como vaina de cápsula blanda convencional por medio de un método convencional para la preparación en forma de cápsulas blandas. Cuando la cápsula blanda se formule con la vaina de la cápsula convencional, que contenga glicerina como plastificante, la cápsula blanda, preparada de este modo, puede presentar algunos inconvenientes debido a que puede cambiar el estado emulsionado del preconcentrado en emulsión, como consecuencia de la penetración de la glicerina en la emulsión y, por lo tanto, la solubilidad de la ciclosporina es significativamente menor, lo cual puede dar como resultado la precipitación de la ciclosporina a partir de la emulsión.

Por lo tanto, en otro aspecto de la presente invención, se ha encontrado que, cuando la vaina de la cápsula es formulada con la utilización de una mezcla de polietilenglicol y de propilenglicol, sin glicerina, como plastificante, puede obtenerse la preparación en forma de cápsula blanda, que es estable durante un período prolongado. Aún cuando pueda ser empleado a título de plastificante cualquier polietilenglicol, que pueda ser licuado, es preferente emplear un polietilenglicol que tenga un peso molecular comprendido entre 200 y 600.

De manera particular, se utiliza, preferentemente, el polietilenglicol 200. La mezcla de polietilenglicol y de propilenglicol es empleada de manera preferente en la vaina de la cápsula blanda, de conformidad con la presente invención, en la relación de 0,1 a 0,5 partes en peso, de una manera más preferente de 0,1 a 0,4 partes en peso y, de manera especialmente preferente, de 0,2 a 0,3 partes en peso, con respecto a una parte en peso de gelatina, empleada para la preparación de la vaina de la cápsula. De manera preferente, el propilenglicol se combina en la mezcla de polietilenglicol y de propilenglicol, a título de plastificante, en la relación de 1 a 10 partes en peso, de una manera más preferente de 3 a 8 partes en peso y, de manera especialmente preferente, de 3 a 6 partes en peso, con respecto a una parte en peso de polietilenglicol.

ES 2 305 396 T3

Con el fin de aumentar la aptitud al desprendimiento de la banda de la vaina de la cápsula blanda a partir del tambor de enfriamiento, el proceso para la preparación de la banda de la vaina de la cápsula de gelatina, de conformidad con la presente invención, puede adoptar el método de enfriamiento con aire, en lugar del método de enfriamiento con agua. De conformidad con este método de enfriamiento con aire, la extensión del sellado en el proceso de encapsulación es elevada para asegurar una productividad elevada y, por lo tanto, el proceso puede ser conducido de manera eficiente puesto que la banda de la vaina de la cápsula no está sobrecalentada y puede desprenderse fácilmente a partir del tambor de enfriamiento, manteniéndose la temperatura óptima de 21°C aproximadamente.

Cuando se prepara la cápsula blanda, de conformidad con la presente invención, un flujo volumétrico de aire, adecuado para el tambor de enfriamiento, destinado al enfriamiento de la vaina de la cápsula, está comprendido, de manera preferente, entre 5 y 15 m³/minuto, siendo, de una manera más preferente, de 10 m³/minuto aproximadamente.

Cuando se efectúa la formulación de la composición, de conformidad con la presente invención, en forma de cápsulas blandas, la preparación en forma de cápsula puede contener, además, en caso necesario, aditivos farmacéuticamente aceptables que se utilizan de manera convencional en la preparación de cápsulas blandas. Tales aditivos incluyen, por ejemplo, la lecitina, los reguladores de la viscosidad, los perfumes (por ejemplo la esencia de menta, etc.), los antioxidantes (por ejemplo el tocoferol, la vitamina E, etc.), los agentes conservantes (por ejemplo los parabenos, etc.), los agentes colorantes, los aminoácidos, etc.

La preparación en forma de cápsula blanda, de conformidad con la presente invención, puede obtenerse por mezcla uniforme del cotensioactivo, del componente oleaginoso y del tensioactivo, disolviéndose la ciclosporina en los mismos bajo agitación y suave calentamiento hasta la temperatura de 60°C aproximadamente y formulación, a continuación, del concentrado resultante, con o sin los aditivos farmacéuticamente aceptables precedentemente mencionados, utilizados de manera convencional en la preparación de cápsulas blandas, con la vaina de gelatina, que contiene polietilenglicol y propilenglicol como plastificante, en una máquina para la preparación de cápsulas blandas, por medio del método de enfriamiento con aire, para dar la cápsula blanda deseada de ciclosporina, adecuada.

Las composiciones y las preparaciones de la presente invención son adecuadas para las mismas indicaciones y pueden administrarse por la misma vía y con los intervalos de dosificación que las composiciones conocidas de ciclosporina, ajustándose, en caso dado, la dosis en base a los ensayos de biodisponibilidad patrón en animales, por ejemplo en perros, o en seres humanos, por ejemplo como se ha descrito a continuación.

En tanto en cuanto no se hayan descrito aquí, de manera específica, en detalle las composiciones de cualquier excipiente o componente, éstos se encuentran descritos en la literatura, por ejemplo en las publicaciones H.P. Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe, Editio Cantor Verlag, Aulendorf, Alemania, 4ª edición 1996, Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association, Washington, y The Pharmaceutical Society, Londres, 2ª edición, 1994, y en la solicitud de patente coreana 94-29208, depositada el 9.11.94.

La presente invención se ilustra de manera más detallada por medio de los ejemplos siguientes. Sin embargo, debe entenderse que la presente invención no está limitada en modo alguno por estos ejemplos.

(Tabla pasa a página siguiente)

ES 2 305 396 T3

Ejemplo 1

Componente	Contenido (mg/Cap.)
Ciclosporina	25
Polietilenglicol 200	45
Carbonato de propileno	25
Aceite de ricino hidrogenado (50) polioxietileno	35
monolaurato de sorbitán (20) polioxietileno	85
Linoleato de etilo	40
Triglicérido de ácido caprílico/ cáprico	5
Monoglicérido de ácido oleico	35
Total	295 mg

Ejemplo 3

Componente	Contenido (mg/Cap.)
Ciclosporina	25
Polietilenglicol 200	100
Carbonato de propileno	50
Aceite de ricino hidrogenado (50) polioxietileno	35
Monolaurato de sorbitán (20) polioxietileno	85
Linoleato de etilo	40
Triglicérido de ácido caprílico/cáprico	5
Monoglicérido de ácido oleico	35
Total	375 mg

ES 2 305 396 T3

Ejemplo 4

Componente	Contenido (mg/Cap.)
Ciclosporina	25
Polietilenglicol 200	45
Carbonato de propileno	25
(50) Aceite de ricino hidrogenado (50) polioxietileno	50
(20) Monolaurato de sorbitán (20) polioxietileno	100
Linoleato de etilo	40
Triglicérido de ácido caprílico/cáprico	5
Monoglicérido de ácido oleico	35
Total	325 mg

Ejemplo 5

Componente	Contenido (mg/Cap.)
Ciclosporina	25
Polietilenglicol 200	45
Carbonato de propileno	25
Aceite de ricino hidrogenado (50) polioxietileno	35
(20) Monolaurato de sorbitán (20) polioxietileno	85
Linoleato de etilo	80
Triglicérido de ácido caprílico/cáprico	10
Monoglicérido de ácido oleico	70
Total	375 mg

ES 2 305 396 T3

Ejemplo 6

Se llevó a cabo la preparación en forma de cápsula blanda a partir de la composición del ejemplo 1 empleándose la composición siguiente para la vaina de la cápsula y a continuación se observó a simple vista el cambio de propiedad y de la condición como consecuencia de la penetración de la glicerina.

6.1 (Grupo de control)

10	Componente	Proporción en peso
	Gelatina	20
15	Agua purificada	16
20	Glicerina	9

6.2 (Grupo de ensayo)

25	Componente	Proporción en peso
	Gelatina	20
30	Agua purificada	16
	Propilenglicol	4
35	Polietilenglicol 200	1

En la tabla 1 siguiente se han descrito los resultados tal como fueron observados.

TABLA 1

Estabilidad del contenido de la preparación de la cápsula de conformidad con la vaina de la cápsula

45	Composición de la cápsula	Inmediatamente después de la formulación	Al cabo de 1 día	Al cabo de 2 días	Al cabo de 5 días	Al cabo de 10 días	Al cabo de 30 días
50	Grupo de control	0	+	+	++	+++	+++
55	Grupo de ensayo	0	0	0	0	0	0
60	Nota: 0 = el contenido es estable						
	+ = emulsificación pobre						
	++ = ligera precipitación						
65	+++ = precipitación						

ES 2 305 396 T3

Como puede observarse por los resultados descritos en la tabla 1, la preparación en forma de cápsula, realizada mediante el empleo de la composición del grupo de control 6.1, que contiene glicerina en concepto de plastificante, provoca algunos problemas, con inclusión de la formación de precipitado como consecuencia de la penetración de glicerina, mientras que la preparación en forma de cápsula, llevada a cabo mediante el empleo de la composición del grupo de ensayo 6.2, que contiene polietilenglicol y propilenglicol en concepto de plastificante, mantiene la condición estable.

Ejemplo 7

Se efectuó la preparación en forma de cápsula blanda, que tiene la composición del ejemplo 1, mediante el empleo de la composición de la vaina de la cápsula del grupo de ensayo 6.2, empleado en el ejemplo 6 precedente, de conformidad con el método del enfriamiento con agua (temperatura del agua 12°C aproximadamente) y el método del enfriamiento con aire (flujo volumétrico aproximado del aire 10 m³/minuto), respectivamente.

En cada caso, se observó y se comparó la aptitud al desprendimiento de la banda de la vaina de la cápsula a partir del tambor de enfriamiento. En la tabla 2 se ha descrito el resultado, tal como fue observado.

TABLA 2

Aptitud al desprendimiento de la banda de la vaina de gelatina a partir del tambor de enfriamiento, en función del método de enfriamiento

		(Unidad: grados angulares)
Composición de la vaina	Método de enfriamiento con agua	Método de enfriamiento con aire
Ejemplo 6.2	> 100 grados (aptitud al desprendimiento pobre)	< 50 grados (aptitud al desprendimiento buena)

Como puede observarse por el resultado descrito en la tabla 2 precedente, la preparación en forma de cápsula blanda, realizada por el método del enfriamiento con aire, de conformidad con la presente invención, muestra una aptitud al desprendimiento a partir del tambor de enfriamiento mucho mejor que la que se ha realizado según el método de enfriamiento con agua. De manera específica, se considera, en general, que, si el grado angular para el desprendimiento de la banda de la vaina de gelatina a partir del tambor de enfriamiento toma un valor de 70 o por encima del mismo, la aptitud al desprendimiento es pobre, y que, si el grado angular para el desprendimiento de la banda de la vaina se encuentra por debajo de 70 aproximadamente, la aptitud al desprendimiento es buena. La preparación en forma de cápsula blanda, realizada de conformidad con el método de enfriamiento con agua, no se desprende de manera satisfactoria a partir del tambor de enfriamiento, incluso en el caso de que la preparación sea desprendida con un ángulo de 100 grados o por encima de este valor.

Por el contrario, la preparación en forma de cápsula blanda, realizada según el método de enfriamiento con aire, de conformidad con la presente invención, puede desprenderse fácilmente a partir del tambor de enfriamiento con un ángulo de 50 grados y por debajo de este valor y, por lo tanto, puede proporcionar una buena estabilidad de sellado y una buena productividad.

Ejemplo 8

Se comparó la biodisponibilidad de la preparación realizada por encapsulamiento de la composición del ejemplo 1 con la vaina de gelatina con la composición del ejemplo 6.2, en concepto de preparación de ensayo, con la biodisponibilidad del producto comercial, que contiene etanol, SANDIMMUN Capsule, en concepto de preparación de control, con objeto de determinar la influencia de la preparación de ciclosporina, de conformidad con la presente invención, sobre la biodisponibilidad de la ciclosporina y su diferencia entre sujetos respectivos.

En este experimento se administraron, tanto la preparación de ensayo así como, también, la preparación de control, en una cantidad de aproximadamente 300 mg como ciclosporina por kg de conejo.

Se alimentaron uniformemente conejos con la composición sólida, convencional, para la alimentación de conejos, durante 4 días o durante un tiempo mayor, bajo la misma condición, en jaulas de alambre. Una vez que se había administrado la preparación oral, se dejó en ayunas a los conejos durante 48 horas en una jaula de retención, realizada con acero, durante las cuales se permitió que los conejos tomaran agua libremente.

Se insertó un tubo de Levin, con un diámetro de 5 mm, a una profundidad de 30 cm, a través del esófago, una vez que la superficie del tubo de Levin había sido revestida con vaselina, con el fin de reducir la fricción. Se emulsionó cada una de las preparaciones de ensayo y la preparación de control con 50 ml de agua y, a continuación, se introdujo en una jeringuilla, que estaba unida con el tubo de Levin. Se dilataron las venas de las orejas del conejo, empleándose xileno y, a continuación, se extrajo sangre de cada vena de las orejas del conejo, antes del ensayo y al cabo de 0,5, de 1, de 1,5, de 2, de 3, de 4, de 6, de 10 y de 24 horas con ayuda de la jeringuilla disponible, tratada con heparina. Se añadieron 0,5 ml de solución acuosa, saturada, de cloruro de sodio y 2 ml de éter a 1 ml de la sangre, obtenida de este modo, y la mezcla se sacudió, a continuación, durante 5 minutos y se centrifugó con 5.000 rpm durante 10 minutos para separar el sobrenadante (capa de éter). Se recogió 1 ml de sobrenadante y seguidamente se reveló en un sep-pak^R de sílice activada (Waters). El sep-pak revelado se lavó con 5 ml de n-hexano y se eluyó con 2 ml de metanol. El eluato se evaporó a sequedad en nitrógeno gaseoso bajo presión reducida. El residuo se analizó por medio de cromatografía líquida de alto rendimiento HPLC (High Performance Liquid Chromatography) [condición de la HPLC: columna μ -Bondapak^R C₁₈ (Waters), fase móvil CH₃CN: MeOH; H₂O - 55: 15 : 30, detección 210 nm, velocidad de flujo 1,0 ml/minuto, temperatura de la columna 70°C, sensibilidad 0,01 unidades de absorbancia de escala total (Aufs.) volumen de inyección 100 μ l].

En la tabla 3 siguiente se han ilustrado los resultados obtenidos a partir de la preparación de ensayo y de la preparación de control:

TABLA 3

Biodisponibilidad de la preparación de ensayo de la presente invención y del producto comercial (SANDIMMUN^R)

Parámetro	Control	Preparación (A)	Preparación de ensayo (B)		P (B/A)
	M \pm S.D. (n = 6)	CV % (S.D./M)	M \pm S.D. (n = 6)	CV % (S.D./M)	
AUC (μ g.hr/ml)	13,5 \pm 10,0	74,0 %	57,0 \pm 17,0	29,8 %	4,1
C _{max} (μ g.hr/ml)	0,8 \pm 0,3	37,5 %	6,0 \pm 1,5	25,0 %	7,5
<p>Nota: AUC = Área por debajo de la curva de concentración en sangre</p> <p>C_{max} = Concentración máxima en sangre de ciclosporina</p> <p>M \pm S.D. = Valor medio \pm desviación patrón</p> <p>CV = Relación entre la desviación patrón y el valor medio</p> <p>P(B/A) = Relación entre el valor medio de la preparación de ensayo y el valor medio de la preparación de control</p>					

Como puede observarse, por medio de la tabla precedente, la preparación de ensayo muestra los valores del AUC incrementada y de la C_{max}, que son, respectivamente, aproximadamente 4 veces o más y, aproximadamente, 7 veces o más, mayores que los valores de la preparación de control. Por lo tanto, puede identificarse que la biodisponibilidad de la preparación de ensayo está significativamente acrecentada en comparación con la de la preparación de control. Así mismo, la preparación de ensayo, de la presente invención, muestra un efecto de disminución de la diferencia entre los sujetos de ensayo respectivos (CV %) aproximadamente de 2 veces o más en el valor del AUC y aproximadamente en 1,5 veces en el valor de la C_{max}, en comparación con la preparación de control.

Por lo tanto, puede determinarse que, cuando la preparación en forma de cápsula blanda, de conformidad con la presente invención, es administrada per oral, muestra un aumento de la biodisponibilidad de ciclosporina aproximadamente 4 veces mayor que la del producto comercial previo, que contiene etanol, SANDIMMUN^R Capsule y, de la misma manera, una disminución de la diferencia entre las biodisponibilidades en ciclosporina en sujetos respectivos

ES 2 305 396 T3

y, al mismo tiempo, permanece estable, sin cambio alguno, durante el periodo de almacenamiento prolongado. De este modo, es evidente que la preparación en forma de cápsula blanda, de conformidad con la presente invención, proporciona una mejora significativa en el campo de la preparación en forma de cápsulas blandas de ciclosporina.

5 Ejemplo 9

Se preparan geles blandos, que contienen:

	I	II
Ciclosporina A	25 mg	100 mg
Polietilenglicol 200	45 mg	180 mg
Carbonato de propileno	25 mg	100 mg
Polioxietileno 50-hidrogenado		
Aceite de ricino	40 mg	160 mg
Polisorbato 20	85 mg	340 mg
Linoleato de etilo	40 mg	160 mg
Monooleato de glicerilo	40 mg	160 mg
Vitamina E	1 mg	4 mg
Total	301 mg	1204 mg

REIVINDICACIONES

1. Una preparación, que contiene ciclosporina para administración oral, que comprende una composición, que
5 contiene:
- (1) ciclosporina como ingrediente activo,
 - (2) carbonato de propileno,
 - 10 (3) una mezcla de un compuesto esterificado de ácido graso y alcohol primario, y monoglicérido de ácido graso como componente oleaginoso, y
 - 15 (4) un tensioactivo con un valor del balance hidrófilo lipófilo HLB (Hydrophilic-Lipophilic Balance) comprendido entre 8 y 17.
2. La preparación que contiene ciclosporina de la reivindicación 1, en la que dicha ciclosporina es la ciclosporina A y se encuentra en una vaina de gelatina, que contiene polietilenglicol y propilenglicol como plastificante.
- 30 3. La preparación que contiene ciclosporina de la reivindicación 1 o 2, en la que dicho polietilenglicol es un polietilenglicol que tiene un peso molecular comprendido entre 200 y 600.
4. La preparación que contiene ciclosporina de la reivindicación 1, 2 o 3, en la que dicho polietilenglicol es polietilenglicol que tiene un peso molecular de 200.
- 25 5. La preparación de que contiene ciclosporina de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que dicho compuesto esterificado de ácido graso y alcohol primario en la mezcla oleaginoso es el linoleato de etilo.
6. La composición que contiene ciclosporina de cualquiera de las reivindicaciones precedentes que comprende, además, un triglicérido de ácido graso de cadena media en la mezcla oleaginoso que es, opcionalmente, triglicérido de ácido caprílico/cáprico.
- 30 7. La preparación que contiene ciclosporina de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que dicho monoglicérido de ácido graso es un monoglicérido de ácido oleico.
- 35 8. La preparación que contiene ciclosporina de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la proporción de mezcla entre el monoglicérido de ácido graso y el compuesto esterificado de ácido graso y alcohol primario, en la mezcla oleaginoso, es de 1 : 0,1-5 tomándose el peso como base.
- 40 9. La preparación que contiene ciclosporina de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que dicho tensioactivo es un producto polioxietileno de aceite vegetal hidrogenado o es polioxietileno-éster de sorbitán de ácido graso.
10. La preparación que contiene ciclosporina de la reivindicación 9, en la que dicho tensioactivo es un tensioactivo mezclado, constituido por un aceite de ricino hidrogenado (50) polioxietileno : un monolaurato de sorbitán (20) polioxietileno en una proporción de mezcla de 1:0,1-5.
- 45 11. La preparación que contiene ciclosporina de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que dicha ciclosporina, dicho componente (2), dicho componente oleaginoso y dicho tensioactivo están presentes en la relación de 1 : 0,1-10 : 1-10 : 1-10, tomándose el peso como base.
- 50 12. La preparación que contiene ciclosporina de la reivindicación 11, en la que dicha ciclosporina, dicho componente (2), dicho componente oleaginoso y dicho tensioactivo están presentes en la relación de 1 : 0,5-8 : 2-6 : 2-8, tomándose el peso como base.
- 55 13. La preparación que contiene ciclosporina de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la mezcla de polietilenglicol y de propilenglicol, como plastificante, es emplea en la relación de 0,1 a 0,5 partes en peso con respecto a una parte en peso de gelatina.
- 60 14. La preparación que contiene ciclosporina de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el propilenglicol plastificante está combinado en la relación de 1-10 partes en peso con respecto a una parte en peso de polietilenglicol.
15. Un proceso para la obtención de la preparación, que contiene ciclosporina de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, que comprende mezclar, de manera uniforme, el componente (2), el componente oleaginoso y el tensioactivo, disolver la ciclosporina en los mismos bajo agitación y calentamiento suave hasta la temperatura de 60°C aproximadamente, y, en caso deseado, encapsular el concentrado resultante en una vaina de gelatina, que contiene polietilenglicol y propilenglicol como plastificante, en una máquina para la preparación en forma de cápsulas
- 65

ES 2 305 396 T3

blandas y, a continuación, enfriamiento de la cápsula blanda, producida en el tambor de enfriamiento, por medio de un método de enfriamiento con aire.

5 16. El proceso según la reivindicación 15, en el que se lleva a cabo el enfriamiento, de conformidad con el método de enfriamiento con aire, con un caudal en volumen de aire comprendido entre 5 y 15 m³/min.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65