



(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **328722**

(13) **B1**

NORGE

(51) Int Cl.

A61K 9/107 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)
A61K 31/216 (2006.01)
A61K 31/232 (2006.01)
A61K 38/00 (2006.01)
A61K 38/13 (2006.01)
A61K 45/00 (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 5/14 (2006.01)
A61P 5/24 (2006.01)
A61P 7/02 (2006.01)
A61P 7/04 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 9/02 (2006.01)
A61P 9/06 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
Flere klasser finnes

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20002991	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	1998.12.10 PCT/US98/26329
(22)	Inng.dag	2000.06.09	(85)	Videreføringsdag	2000.06.09
(24)	Løpedag	1998.12.10	(30)	Prioritet	1997.12.10, US, 988270 1998.05.07, US, 84516
(41)	Alm.tilgj	2000.08.09			
(45)	Meddelt	2010.05.03			
(73)	Innehaver	Cyclosporine Therapeutics Ltd, 2 Harbourmaster Place, Custom House Dock, Dublin 1, IE-, Irland			
(72)	Oppfinner	Awadhesh K Mishra, Nuns Island, QC, CA-, Canada Zeibunnissa Ramtoola, Dublin, IE-, Irland Iskandar Moussa, Montreal, QC, CA-, Canada Nuala M Clarke, Dublin, IE-, Irland			
(74)	Fullmektig	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge			
(54)	Benevnelse	Farmasøytiske sammensetninger, i form av selvemulgerende prekonsentrater, som inneholder en omega-3-fettsyreolje, mikroemulsjon eller farmasøytisk sammensetning i form av mikroemulsjon samt hard- eller bløtgelkapselformulering.			
(56)	Anførte publikasjoner	US 5589455, US 5589508, WO 8706463, WO 8706463			
(57)	Sammendrag				

Selv-emulgerende mikroemulsjon eller emulsjonsprekonsentrat farmasøytiske sammensetninger som inneholder en omega-3 fettsyreolje slik som en fiskeolje og et dårlig vannløselig terapeutisk middel slik som cyklosporing blir formulert for administrering, spesielt oral administrering til et menneske. Prekonsentratene, som i det vesentlige er fri for eller inneholder kun små mengder av et hydrofilt løsningsmiddelsystem, inneholder en farmasøytisk effektiv mengde av en omega-3 fettsyreolje; en terapeutisk effektiv mengde av et dårlig vannløselig terapeutisk middel som i det vesentlige er løselig i omega-3 fettsyreoljen; og et surfaktantsystem som omfatter minst en surfaktant. Mikroemulsjonene eller emulsjonene dannet ved fortynning av det selv-emulgerende prekonsentratet med en vandig løsning er også tilveiebrakt.

Foreliggende oppfinnelse vedrører farmasøytiske sammensetninger i form av selv-emulgerende prekonsentrater som inneholder en omega-3 fettsyreolje og et terapeutisk middel. Nærmere bestemt vedrører foreliggende oppfinnelse slike sammensetninger som inneholder omega-3 fettsyreolje og et dårlig vannløselig terapeutisk middel, for eksempel, cyklosporin. Fortrinnsvis utviser omega-3 fettsyreolje og terapeutisk middel et additiv eller synergistisk terapeutisk effekt eller omega-3 fettsyreolje formilder de negative bivirkningene til det terapeutiske middelet. Oppfinnelsen vedrører videre en mikroemulsjon eller emulsjonsfarmasøytisk sammensetning som fant en hard- eller bløtgelkapselformulering.

10

Omega-3 fettsyreoljer utviser egenskaper som kan brukes med mange terapeutiske fordeler, inklusiv behandling av autoimmune og inflammatoriske sykdommer, slik som reumatoid artritt, psoriasis, inflammatoriske tarmsykdommer slik som Chrons sykdom og ulkerøs kolitt; immunosuppressiv behandling; hypertensjonprofylakse i normale mennesker og i hjertetransplantatpasienter; koronar hjertesykdom; hyperlipidemi; hypertriglyceridemi; forbedring av nyrefunksjon og nefrotoksisitetsreduksjon. US-PS 4.678.808 beskriver anvendelsen av disse oljene for å behandle sykdommer assosiert med arachidonsyremetabolitter, inklusive autoimmune syndromer, akutte og kroniske inflammatoriske sykdommer, aterosklerose, slag, myokardial infarkt, dyp vev trombose, kirurgi, hyperlipidemiske tilstander, hypertensjon, økt plate responsivitet, vaskulære lesjoner og okklusjoner, vaskulære spasmer og diabetes. Ifølge US-PS 5.225.441, som beskriver sammensetninger for å behandle gingivitt og periodonitt, konkurrerer omega-3 polyumettede fettsyrer med omega-6 polyumettede fettsyrer som et substrat i arachidonsyrekaskaden og kan derfor endre syntese av prostaglandin og leukotriener, som begge er kraftfulle mediatorer i inflammasjon og immunrespons. Andre anvendelser av omega-3 fettsyreoljer er beskrevet i US-PS 5.034.415 (diabetes mellitus), US-PS 4.843.095 (reumatoid artritt), JP-PS 2253629 (anticancer), US-PS 4.879.312 (økning i angiogenese), JP-PS 1290625 (forbedring av cerebral funksjon), EP 378,824 (anti-cachexia, kolesterol og triglyceridnivåreduksjon, plateaggregerings inhibering, kolon adenocarcinomer vekstinhibering), US-PS 5.457.130 (cancer cachexia, maligne tumorer, unormale cAMP nivåer i fettvev, lipolytisk aktivitetshibering) og US-PS 5.436.269 (hepatitt).

Cyklosporiner er et eksempel på en klasse av medikamenter som er løselige i omega-3 fettsyreolje og i stand til å utvise en additiv eller synergistisk terapeutisk effekt med omega-3 fettsyreolje. Alternativt, motvirker omega-3 fettsyreolje de negative bivirkninger, slik som nefrotoksisitet, av et cyklosporin slik som cyklosporin A.

Cyklosporin A (CyA) er et lipofilt syklisk undecapeptid som kan isoleres fra soppen *Tolypoclodium inflatum* Gams og som produserer kalsiumavhengig, spesifikk og reversibel inhibering av transkripsjon av interleukin-2 og flere andre cytokiner, mest merkbart i T-hjelpelymfocytter. På grunn av dets immunosuppressive egenskaper, er den mye brukt som førstelinjeterapi i profylakse og behandling av transplantasjonsavstøtning (for eksempel allo- eller xeno-transplantatavstøtning slik som i pasienter som mottar hjerte, lunge, kombinerte hjerte-lunge, lever, nyre, pancreas, hud eller korneale transplantater) og forskjellige autoimmune og inflammatoriske sykdommer. CyA blir brukt i behandling av multimedikamentresistens syndrom, for eksempel i pasienter som gjennomgår kjemoterapi eller etter organtransplantasjoner. I pasienter med alvorlige sykdommer som er motstandsdyktig til standardbehandling, er CyA en effektiv terapi i akutt okulær Bechets syndrom; endogen uveitt; psoriasis; atopisk dermatitt, artritt, spesielt rheumatoid artritt; aktiv Chrons sykdom og nefrotisk syndrom. Andre tilstander inkluderer artritt chronica progriente og artritt deformans, autoimmune hematologiske sykdommer inkluderer hemolytisk anemi, aplastisk anemi, ren røddcellanemi og idiopatisk trombocytopeni, systemisk lupus erythematosus, polychondroitt, skleroderma, Wegener granulamtosis, dermamyositt, kronisk aktiv hepatitt, myasthenia gravis, Steven-John syndrom, idiopatisk sprue, autoimmun inflammatorisk tarmsykdom, for eksempel ulcerativ kolitt, endokrin oftalmologi, Graves sykdom, sarkoidose, multippel sklerose, primær biliær cirrhose, juvenil diabetes, keratokonjunktivitt sicca og vernal keratokonjunktivitt, indre lungefibrose, psoriasis artritt, glomeruleneffrit, juvenil dermatitt, astma, tumorer, hyperproliferative hudsykdommer og soppinfeksjoner. Dette medikamentet har også blitt brukt for å behandle pasienter med moderat eller alvorlig aplastisk anemi som ikke kan motta benmargstransplantasjon og de med primær biliær cirrhose. CyA kan være effektiv i pasienter med pyoderma gangrenosum som er vanskelig å behandle, polymyositt/dermatomyositt eller alvorlig, kortikosteroid avhengig astma. CyA er kjent å ha svært spesifikk effekt på T-celle proliferering skjønt den nøyaktige mekanismen forblir uklar. Et antall av ikke-immunosuppressive analoger til cyklosporin A har vist seg å ha resistens modifiseringsaktivitet og noen er mer potente enn utgangsforbindelsen. Nefrotoksisitet, hepatotoksisitet, hypertensjon, hodepine, hypertrikose, gingival hyperplasi, neurologiske og gastro intestinale effekter, trombocytopeni og mikroangiopatisk hemolytisk anemi, hyperkalemi og hyperuricemi og utvikling av hud og lymfoproliferative maligniteter er de mest vanlige bivirkninger i cyklosporin mottakere.

- CyA og fiskeoljer har blitt administrert samtidig til organtransplantatpasienter i forskjellige kliniske utprøvnings. For eksempel rapporterer Andreassen et al. (JAAC, 29(6):1324-31 (1997) effektiv hypertensjonprofylakse i hjertetransplantatpasienter som ble gitt cyklosporin A og 4 g fiskeolje. Cyklosporin A-behandlet og fiskeoljetilførte
- 5 nyretransplantatresipienter hadde forbedrede nyrefunksjoner etter en avstøtningsepisode (Transplantation, 54:257 (1992)). US-PS 5.118.493 beskriver administrering av CyA sammen med omega-3 fettsyreolje for å formilde de nefrotoksiske effektene til cyklosporin.
- 10 Visse oljeblandinger av lipofile medikamenter, slik som et cyklosporin med vegetabiliske oljer eller andre lipidiske substanser, overflateaktive midler, løsningsmidler og andre eksipienter er kjent for spontant å gi dispersjoner av svært lav gjennomsnittspartikkelstørrelse (slik som <200 nm) når de ble blandet med et vandig medium. Disse dispersjonene er kjent som mikroemulsjoner og oljeblandingene som
- 15 produserer mikroemulsjoner blir populært referert til som mikroemulsjonsprekonsentrater. Ved oral avlevering, er mikroemulsjonsprekonsentratene antatt å gi lignende dispersjoner av svært lav partikkelstørrelse med gastrisk og andre fysiologiske væsker.
- 20 Cyklosporiner er svært lipofile, dårlig vannløselige og har derfor blitt tilført som en olivenolje eller peanøttoljeløsning for klinisk anvendelse. Imidlertid er biotilgjengeligheten av cyklosporin fra oljeløsninger svært lav og gir opphav til store interindividvariasjoner med rapportert systemisk tilgjengelighet varierende fra 4 til 25% (Takada, K. et al, J. Pharmacobio-Dyn., 11:80-7 (1988)). Biotilgjengeligheten av
- 25 cyklosporin har blitt rapportert å være avhengig av mat, galle og andre innvirkende faktorer (Clin. Pharmacokinetics, 24:472-95 (1993)). En mye brukt kommersiell formulering av CyA, SANDIMMUNE® for oral administrering er en løsning av cyklosporin i vegetabiliske oljederivater som inneholder noen andre inaktive eksipienter. Svært høye inter- og intra-pasient- og matavhengige variabiliteter i biotilgjengeligheten
- 30 av CyA er blitt observert fra denne formuleringen. Den kommersielle mikroemulsjonsprekonsentratformuleringen NEORAL® har blitt angitt å ha høyere biotilgjengelighet for CyA med lavere inter- og intra-pasient variabilitet. Imidlertid har risikoen for bivirkningsreaksjoner vært indikert ved å bytte til Neoral® (se for eksempel Drug Saf, 16:366-73 (1996); Lancet, 348:205 (1996)).
- 35 Mange mikroemulsjons-prekonsentratformuleringer er kjente, inklusiv mykgelformuleringer, for å øke oppløseligheten og den orale biotilgjengeligheten av dårlig

vannløselige medikamentforbindelser, slik som cyklosporin. Disse formuleringene inkluderer et aktivt middel, en oljekomponent, en surfaktant for å emulgere formuleringen og et hydrofilt løsningsmiddel/ko-surfaktantsystem for å løseliggjøre det aktive middelet. Typiske løsningsmiddel/ko-surfaktantsystemer inkluderer etanol, polyetylglykol, propylenkarbonat, dimetylisorbid, Transcutol og/eller Glycofurol. Ulempene med disse formuleringene inkluderer stabilitet eller presipiteringsproblemer forårsaket ved migrering av flyktige hydrofile løsningsmidler eller ko-løsningsmidler (for eksempel etanol kan permeere et gelatinskall ved normale lagringstemperaturer), stabilitet eller presipiteringsproblemer forårsaket av hygroscopiske løsningsmidler eller ko-surfaktanter (for eksempel propylenglykoler, Transcutol, Glycofurol), og toksisitetsproblemer forårsaket ved tilsetning av visse løsningsmidler eller ko-surfaktanter (for eksempel dimetylisorbid).

Oljekomponenten av en konvensjonell mikroemulsjon består av fettsyre mono-, di- eller triglycerider fra en vegetabilsk olje; medium kjedetriglycerider og/eller mono- eller diglycerider; blandinger av glycerider og polyglykoliserte glycerider; tokol, tokoferoler, og/eller tokotrienoler; eller hydrofobe alkoholer. US-PS 5.603.951 beskriver et mikroemulsjonskonsentrat som inneholder cyklosporin som en effektiv ingrediens, dimetylisorbid som en påkrevd ko-surfaktant, en surfaktant, og en olje som kan være foredlet fiskeolje, disse komponenter er tilstede i forhold på 1:1-5:2-10:1-5. Oppfinnerne av '951 patentet tilsatte dimetylisorbid, som er et løsningsmiddel tilgjengelig under merkenavnet ARLASOVE®, til formuleringen for å motvirke ulempene angitt over for tidligere løsningsmidler/surfaktantsystemer, slik som etanol, Transcutol, eller Glycofurol. '951 prekonsentratene er dannet ved å løse cyklosporin i dimetylisorbid ved en temperatur på omtrent 60°C etterfulgt av tilsetning av oljekomponenten og surfaktanten.

Det er et mål for den foreliggende oppfinnelse å tilveiebringe en stabil, selv-emulgerende mikroemulsjon eller emulsjonsprekonsentratformulering og/eller en mikroemulsjon eller emulsjon som inneholder en omega-3 fettsyreolje som er i stand til å øke biotilgjengeligheten av et dårlig vannløselig terapeutisk middel mens den minimaliserer inter- og intrapatient eller matvariabilitet i biotilgjengeligheten av det terapeutiske middelet. Et ytterligere mål er å tilveiebringe selv-emulgerende prekonsentrater eller korresponderende mikroemulsjoner og emulsjoner som har økt reproduserbarhet ved dosering av det terapeutiske middel sammenlignet med konvensjonelle formuleringer. Et ytterligere mål er å tilveiebringe selv-emulgerende prekonsentrater eller korresponderende mikroemulsjoner eller emulsjoner som

inneholde en omega-3 fettsyreolje og dårlig vannløselig terapeutisk middel hvori biotilgjengeligheten og dose-reproduserbarheten av både omega-3 fettsyreolje og det terapeutiske middelet er høy.

- 5 Et ytterligere mål for oppfinnelsen er å tilveiebringe en stabil selv-emulgerende mikroemulsjon eller emulsjonsprekonsentratformulering og/eller en mikroemulsjon eller emulsjon hvori omega-3 fettsyreoljen og det terapeutiske middelet utviser en additiv eller synergistisk terapeutisk effekt eller omega-3 fettsyreolje formilder de negative bivirkningene av det terapeutiske middelet.

10

Et ytterligere mål for denne oppfinnelsen er å tilveiebringe stabile selv-emulgerende prekonsentrater og/eller en mikroemulsjon eller emulsjon hvori det dårlige vannløselige terapeutiske middelet er i det vesentlige løselig i omega-3 fettsyreolje, for derved å eliminere eller å drastisk redusere behovet for vesentlige mengder av et hydrofilt

15 løsningsmiddelsystem.

- Et ytterligere mål for denne oppfinnelsen er å tilveiebringe en stabil selv-emulgerende mikroemulsjon eller emulsjonsprekonsentratformulering og/eller en mikroemulsjon eller emulsjon som inneholder en omega-3 fettsyreolje og et dårlig vannløselig
20 terapeutisk middel som er egnet for formulering i myke eller harde kapsler for oral administrering.

- Enda et ytterligere mål for denne oppfinnelsen er å tilveiebringe en stabil selv-emulgerende mikroemulsjon eller emulsjonsprekonsentrat i form av myk- eller hard-
25 kapselformulering som inneholder en omega-3 fettsyreolje og et dårlig vannløselig terapeutisk middel som har relative høye terapeutiske mengder av både omega-3 fettsyreolje og det dårlige vannløselige terapeutiske middelet.

- Overraskende, har det blitt funnet at stabil, selv-emulgerende mikroemulsjon eller
30 emulsjonsprekonsentrater som omfatter et dårlig vannløselig medikament kan bli dannet ved å bruke en omega-3 fettsyreolje for i det vesentlige å løse det dårlig vannløselige medikamentet. Oppløselighetsegenskapene til omega-3 fettsyreolje eliminerer eller drastisk reduserer behovet for vesentlige mengder av et hydrofilt løsningsmiddel/ko-løsningsmiddelsystem, som også tillater formulering av prekonsentrater som er i det
35 vesentlige frie for et hydrofilt løsningsmiddel/ko-løsningsmiddelsystem eller inneholder kun små mengder av et hydrofilt løsningsmiddel/ko-løsningsmiddelsystem. Det ble også funnet at løseligheten til et dårlig vannløselig medikament ble forsterket i oljer som

inneholder en blanding av omega-3 fettsyreolje, for derved å tillate formulering av prekonsentrater som inneholder relativt høye kvantiteter av dårlig vannløselig medikament. Selv-emulgeringsmikroemulsjonen og emulsjonskonsentratene ifølge den foreliggende oppfinnelsen tar form av et dårlig vannløselig terapeutisk middel i det

5 vesentlige oppløseliggjort i en omega-3 fettsyreolje som er i stand til å være selv-emulgerende med et surfaktantsystem som omfatter minst en surfaktant når prekonsentratet er fortynnet med et vandig medium.

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer følgelig en farmasøytisk sammensetning i form

10 av et selvemulgerende prekonsentrat i stand til å danne en olje-i-vann mikroemulsjon eller emulsjon ved fortynning med en vandig løsning, kjennetegnet ved at den omfatter

a) en farmasøytisk effektiv mengde av en omega-3 fettsyreolje; der omega-3 fettsyreoljen omfatter en komponent av en fiskeolje eller en blanding av fiskeoljer, fortrinnsvis er omega-3 fettsyrekomponenten i fiskeoljen eller blandingen av fiskeoljer

15 minst 50 vekt-%,

b) en terapeutisk effektiv mengde av et dårlig vannløselig terapeutisk middel, hvori det dårlige vannløselige terapeutiske middelet er i det vesentlige løselig i omega-3 fettsyreolje; og

20

c) et surfaktantsystem som omfatter minst en surfaktant; hvori sammensetningen inneholder mindre enn 5% av et hydrofilt løsningsmiddelsystem.

Foreliggende oppfinnelse omfatter videre en mikroemulsjon eller

25 emulsjonsfarmasøytisk sammensetning, kjennetegnet ved at den omfatter det selvemulgerende prekonsentratet omtalt ovenfor fortynnet med en vandig løsning.

Endelig vedrører oppfinnelsen en hard- eller bløtgelkapselformulering som omfatter den ovenfor omtalte sammensetningen.

30

Sammensetninger ifølge oppfinnelsen som inneholder mindre enn 5% av et hydrofilt løsningsmiddelsystem unngår ulempene ved de tidligere kjente systemene omtalt ovenfor.

35 Det terapeutiske middelet, som i det vesentlige er løselig i omega-3 fettsyreolje, blir med fordel samadministrert med omega-3 fettsyreolje for å oppnå, for eksempel, større biotilgjengelighet eller mindre variasjon i biotilgjengelighet av det terapeutiske

middelet, en additiv terapeutisk effekt med omega-3 fettsyreolje, en synergistisk terapeutisk effekt med omega-3 fettsyreolje, eller en reduksjon i minst en bivirkning av det terapeutiske middelet. Derfor muliggjør foreliggende oppfinnelse metoder for å senke den terapeutisk effektive mengden av et dårlig vannløselig terapeutisk middel ved å administrere, til et menneske med behov for dette, en terapeutisk effektiv mengde av det terapeutiske middelet i form av selvemulgerende prekonsentrater eller mikroemulsjoner/emulsjoner ifølge den foreliggende oppfinnelsen. Dessuten muliggjør foreliggende oppfinnelse metoder for å redusere bivirkninger til et dårlig vannløselig terapeutisk middel ved å administrere til et menneske med behov for en terapeutisk effektiv mengde av det terapeutiske middelet de selvemulgerende prekonsentrater eller mikroemulsjoner/emulsjoner ifølge foreliggende oppfinnelse.

Et foretrukket terapeutisk middel er et cyklosporin, spesielt cyklosporin A. Foretrukne omega-3 fettsyreoljer inkluderer omega-3 fettsyrer, omega-3 fettsyretiglycerider og omega-3 fettsyreetylestere slik som EPA, DHA, triglycerider fra EPA, triglycerider fra DHA, etylestere fra EPA, etylestere fra DHA og blandinger derav.

Oljer som inneholder høye konsentrasjoner av omega-3 fettsyreoljer i form av fiskeoljer og deres blandinger er spesielt nyttige for å danne selv-emulgerende prekonsentrater, mikroemulsjoner eller emulsjoner ifølge den foreliggende oppfinnelsen. Den anvendte fiskeoljen inneholder minst 50%, fortrinnsvis minst 70%, mer foretrukket på minst 80% omega-3 fettsyreolje for å gi en farmasøytisk effektiv mengde av en omega-3 fettsyreolje i et minimalt volum. På grunn av løseligheten til det terapeutiske middelet i oljen eller blandingen av oljer som inneholder omega-3 fettsyreolje, kan selvemulgerende prekonsentrat, mikroemulsjon eller emulsjonssammensetninger som inneholder både en terapeutisk effektivt mengde av det terapeutiske middelet og en mengde av omega-3 fettsyreolje som behøves for å oppnå fordelaktig samadministrering med det terapeutiske middelet kan formuleres med minimale tilsetninger av eksipienter.

30

KORT BESKRIVELSE AV TEGNINGENE

Figur 1 viser et pseudo-ternært fasediagram for placebosystemet beskrevet i eksempel 8 ved en 1 til 20 fortykning av prekonsentratet med vann. Diagrammet plotter den relative konsentrasjonen av Labrasol (0 til 100%), konsentrasjonen av omega-3 fettsyreoljen K85TG (0 til 100%), og konsentrasjonen av Cremophor RH40: Tween 80 i et forhold på 2:1 (0-100%) for placebosystemet. Den relative konsentrasjonen av Labrasol øker fra

35

0% ved nedre høyre marg i diagrammet til 100% i det nedre venstre hjørnet; den relative konsentrasjonen av Cremophor RH40: Tween 80 i et 2:1 forhold øker fra 0% i baselinjen av diagrammet til 100% ved toppen; og den relative konsentrasjonen til K85TG øker fra 0% ved spissen til 100% i høyre hjørne av diagrammet. Det skraverte område identifiserer de sammensetningene som har C1, C1/C2 eller C2 klarhet som mikroemulsjonsområdet for en 1 til 20 fortynning av prekonsentratet med vann; og

Figur 2 viser et pseudo-ternært fasediagram for 100 mg CyA systemet beskrevet i eksempel 8 ved en 1 til 20 fortynning av prekonsentratet med vann. Diagrammet plottes den relative konsentrasjonen av Labrasol (0 til 100%), konsentrasjonen av omega-3 fettsyreolje K85TG (0 til 100%), og konsentrasjonen av Cremophor RH40: Tween 80 i et forhold på 2:1 (0 til 100%) for sammensetninger som inneholder 100 mg CyA. Den relative konsentrasjonen av Labrasol øker fra 0% på høyre side nede av diagrammet til 100% i det nedre venstre hjørnet; den relative konsentrasjonen av Cremophor RH40: Tween 80 i et 2:1 forhold øker fra 0% ved baselinjen av diagrammet til 100% ved toppen; og den relative konsentrasjonen av K85TG øker fra 0% ved toppen til 100% ved nedre høyre hjørne av diagrammet. De skraverte områdene identifiserer de sammensetningene som har C1, C1/C2 eller C2 klarhet som mikroemulsjonsområdet for en 1 til 20 fortynning av prekonsentratet med vann.

Som brukt heri betyr betegnelsen "omega-3 fettsyreolje" en naturlig eller syntetisk omega-3 fettsyre, og farmasøytisk akseptable estere, derivater, forløpere eller salter derav og blandinger derav. Eksempler på omega-3 fettsyreoljer inkluderer omega-3 polyumettet, langkjedede fettsyrer slik som eicosapenta-5, 8, 11, 14, 17-ensyre (heretter "EPA"), docosahexa-4, 7, 10, 13, 16, 19-ensyre (heretter "DHA"), og α -linolensyre; estere av en omega-3 fettsyre med glycerol slik som mono-, di- og triglycerider; estere av omega-3 fettsyre og en primær alkohol slik som fettsyremetylestere og fettsyrectylestere; forløpere av en omega-3 fettsyreolje, slik som EPA og DHA forløper α -linolensyre; og derivater slik som polyglykoliserte derivater eller polyoksyetylenderivater. Foretrukne omega-3 fettsyreoljer er EPA eller DHA, triglycerider derav, etylestere derav og blandinger derav. Omega-3 fettsyrer omfatter en komponent av en fiskeolje (ellers kjent som marin olje), fortrinnsvis høyrensede fiskeoljekonsentrater, eller perillaolje eller marin mikroalgeolje. Egnede fiskeoljer er, for eksempel, de typer som blir gjenvunnet i vesentlige kvantiteter fra kaldtvannsfisk, slik som småsildolje, menhaden olje, peruansk fiskeolje, sardinolje, lakseolje, ørretolje og makrellolje. Fortrinnsvis har fiskeoljen et høyt omega-3 fettsyreoljeinnhold, slik som 50% eller høyere, mer foretrukket 70% eller høyere, mest foretrukket 80% eller høyere.

Eksempler på egnede omega-3 fettsyreoljer inkluderer følgende oljer tilgjengelig fra Croda Oleochemicals (England): Incromega TG3525 (35:25 EPA:DHA) ratio; triglycerider), Incromega E5015 (50:15 EPA:DHA ratio; etylestere) og følgende oljer tilgjengelig fra Pronova Biocare (Sandefjord, Norway): EPAX6000FA, EPAX5000TG, EPAX4510TG, EPAX2050TG, K85TG, K85EE, K80EE og EPAX7010EE (ytterligere detaljer er listet opp i tabell 1 heri). Foretrukne blandinger inkluderer blandinger av fettsyreetylstere og fettsyrer; fettsyreetylstere og fettsyretriglycerider; fettsyrer og fettsyretriglycerider; og fettsyreestere, fettsyretriglycerider og fettsyrer slik som blandinger som inneholder K85EE og EPAX6000FA: EPAX5000TG og EPAX6000FA; K85EE og EPAX5000TG; og K85EE, EPAX6000FA og EPAX5000TG.

Som brukt heri, betyr betegnelsen "terapeutisk middel" et dårlig vannoppløselig medikament eller en blanding av dårlig vannoppløselige medikamenter som kan være fordelaktige når de samadministreres med en omega-3 fettsyreolje til et pattedyr, spesielt et menneske. Ved "dårlig vannoppløselig medikament" forstås et medikament som er uløselig i vann eller som har vandig løselighet på mindre enn omtrent 5 deler pr 1000 deler vann uttrykt ved vekt ved 20°C. Eksempler på fordelaktig samadministrering inkluderer samadministrering som resulterer i minst en synergistisk terapeutisk effekt eller minst en additiv terapeutisk effekt mellom det terapeutiske middelet og omega-3 fettsyreoljen; samadministrering hvori omega-3 fettsyreoljen medvirker til at minst en negativ bivirkning av det terapeutiske middelet og samadministreringen hvori omega-3 fettsyreoljen løses i det terapeutiske middelet for å tillate større biotilgjengelighet og/eller redusere variasjon i biotilgjengeligheten av det terapeutiske middelet. I tillegg til andre fordelaktige samadministreringseffekter, reduserer for eksempel omega-3 fettsyreolje nefrotoksisitet av cyklosporin når det samadministreres, hvilket tillater behandling med høyere nivåer av cyklosporin og gir en større klinisk respons ved et gitt dose av cyklosporin.

Eksempler på terapeutiske midler inkluderer nefrotoksiske medikamenter slik som cyklosporiner og amfotericin B; kardiotoxiske medikamenter slik som amfotericin B og FK506; medikamenter med immunosuppressive effekter eller anti-inflammatoriske medikamenter slik som medikamenter for å behandle rheumatologiske lidelser, artritt, psoriasis, inflammatorisk tarmsykdom, Chrons sykdom eller demyelineringssykdommer inklusive multipel sklerose; anti-tumor medikamenter slik som melafalan, klometin, ekstramustinfosfat, uramustin, ifosfamid, mannomustin, trifosfamid, streptozotocin, mitobronitol, metotreksat, fluoruracil, cytarabin, tegafur, idoksid, taksol, paklitaksel,

- daunomycin, bleomycin, amfotericin, hyperlipidemi eller hyperkolesterolemi medikamenter slik som fenifibrat; dioplar sykdomsmedikamenter; medikamenter som øker lipid- og/eller triglyceridnivåene; og medikamenter for å behandle Alzheimers sykdom. Det terapeutiske middelet kan velges fra mange forskjellige klasser av
- 5 medikamenter, omfattende analgesika, anti-allergiske midler, anti-soppmidler, anti-inflammatoriske midler, anti-arytmiske midler, antibiotika, antikoagulanter, antidepressiver, antidiabetiske midler, anti-epilepsimidler, anti-hypertensive midler, anti-gikt midler, anti-malaria midler, anti-migrene midler, antimuskarinmidler, antineoplastiske midler, antiprotozol midler, anxiolytiske midler, thyroider, anti-
- 10 thyroider, anti-virale midler, anorektika, biofosfonater, kardialinotropiske midler, kardiovaskulære midler, kortikosteroider, diuretika, dopaminergiske midler, intestinale midler, hemostatika, histamin reseptorantagonister, hypnotiske midler, immunosuppresanter, nyrebeskyttende midler, fettregulerende midler, muskel avslapningsmidler, neuroleptika, neurotropiske midler, opioidagonister og antagonister;
- 15 parasympato etterlignere, proteaseinhibitorer, prostaglandiner, beroligende midler, kjønnshormoner, stimulansmidler, sympatmimetika, vasodilatorer og xantiner. Det terapeutiske middelet kan omfatte en blanding av dårlig vannløselige medikamenter som med fordel samadministreres med en omega-3 fettsyreolje.
- 20 Som brukt heri, betyr betegnelsen "en farmasøytisk effektiv mengde av en omega-3 fettsyreolje, en mengde effektiv enten 1) til å oppløse en terapeutisk effektiv enhetsdosemengde av det dårlige vannløselige terapeutiske middelet; 2) til å utøve en additiv terapeutisk effektiv i kombinasjon med dårlig vannløselig terapeutisk middel; 3) til å utøve en synergistisk terapeutisk effekt i kombinasjon med dårlig vannløselig
- 25 terapeutisk middel; eller 4) å formilde, slik som en reduksjon, i minst en negativ bivirkning av det terapeutiske middelet. Mengden av omega-3 fettsyreolje i en enhetsdose av selv-emulgerende mikroemulsjon eller emulsjonsprekonsentrat og/eller mikroemulsjon eller emulsjon som kan justeres slik at den daglige dosen av omega-3 fettsyreolje er fra omtrent 1,0 g til omtrent 6,0 g i mennesker pr dag, fortrinnsvis fra
- 30 omtrent 2,0 g til omtrent 5,0 g, mest foretrukket omtrent 2,5 g til omtrent 4,0 g pr dag. Alternativt, varierer den typiske dosen av omega-3 fettsyreolje fra omtrent 14 til 86 mg/kg/dag; og den typiske dosen er en fiskeolje inneholdende en ekvivalent mengde av omega-3 fettsyreolje. Fortrinnsvis er enhetsdosemengden av en olje som inneholder omega-3 fettsyreolje i området fra omtrent 5% til 70% av mikroemulsjonen eller
- 35 emulsjonsprekonsentratet.

Som anvendt heri, betyr betegnelsen "surfaktant" en ikke-ionisk eller ionisk surfaktant som har en HLB mindre enn omtrent 20. Egnede surfaktanter inkluderer polyoksyetylen glykolert naturlig eller hydrogenerte vegetabiliske oljer; polyoksyetylen sorbitan fettsyreestere; polyoksyetylen fettsyreestere, polyoksyetylenalkyletere; polyetylenglykol
 5 mono- og di-fettsyreestere; transforestringsprodukt av naturlig vegetabilisk oljetriglycerid med polyalkylenpolyol; og fettalkoholetoksylater. Eksempler på egnede surfaktanter inkluderer Cremophor-RH40, Cremophor-RH60, Cremophor-EL, Tween-20, Tween-40, Tween-60, Tween-65, Tween-80, Tween-85, Labrasol, Nikkol HCO-50, Nikkol HCO-40, Nikkol HCO-60, Brij 40, Gelucire 44/14, Gycerox 767, Imwitor 742,
 10 Imwitor 308, Imwitor 375, Labrafac Lipophile, Labrafac CM10, Tagat TO, Myrj 52, Myvacet 9-45 og vitamin E-TPGS.

Som brukt heri, refererer betegnelsen "i det vesentlige løselig" seg til løseligheten av det dårlige vannløselige terapeutiske middel i omga-3 fettsyreoljen og betyr at det dårlige
 15 vannløselige terapeutiske middelet er løselig i omega-3 fettsyreoljen og har en løselighet på mer enn 1 vekt-del pr 100 vektdeler av omega-3 fettsyreolje med vekt ved 20°C.

Som brukt heri, betyr betegnelsen "hydrofilt løsningsmiddelsystem" et system som
 20 omfatter et løsningsmiddel eller et samløsningsmiddel (et annet enn omega-3 fettsyreolje) med hensyn til det dårlige vannløselige terapeutiske middelet og/eller en ko-surfaktant som har en HLB større enn omtrent 20. Eksempel på hydrofilt løsningsmiddelsystemskomponenter inkluderer etanol, alkylenglykoler slik som propylenglykol, polyetylenglykol, polyoksypropylenblokk-kopolymerer, Glycofurol,
 25 Transcutol, dimetylisosorbid og blandinger derav. Foretrukne hydrofile løsningsmiddelsystemskomponenter er 1,2-propylenglykol, etanol og polyetylenglykol som har en midlere molekylvekt på mindre enn eller lik 1000, individuelt eller i kombinasjon. Mer foretrukne hydrofile løsningsmiddelsystemskomponenter er 1,2-propylenglykol og etanol, individuelt eller i kombinasjon. Som brukt heri, blir
 30 betegnelsen "små mengder" brukt med referanse til et hydrofilt løsningsmiddelsystem betyr en mengde mindre enn omtrent 10 vekt-% av komponentene tilstede i prekonsentratet, fortrinnsvis mindre enn omtrent 5 vekt-%, mest foretrukket mindre enn mengden av terapeutisk middel tilstede i formuleringen.

35 Den selvemulgerende mikroemulsjonen og emulsjonsprekonsentratet og mikroemulsjon- og emulsjonsformuleringene ifølge den foreliggende oppfinnelse inkluderer mindre enn 5% av et hydrofilt løsningsmiddelsystem for å øke holdbarheten

eller stabiliteten til prekonsentratene. Andre tilsetninger, slik som antioksidanter eller konserveringsmidler, kan også være tilstede. Eksempler inkluderer tokoferol, tokoferoleksipienter, askorbylpalmitat, bytylert hydroksyanisol eller andre antioksidanter og konserveringsmidler listet opp i USP XXII, Pharmaceutic Ingredients.

5

Selvemulgerende prekonsentrater og mikroemulsjoner og emulsjoner ifølge foreliggende oppfinnelse kan tilpasses oral administrering. Foretrukne orale doseformer for prekonsentratene inkluderer harde og myke gelkapsler. Foretrukne mikroemulsjoner og emulsjoner er foretrukne orale doseformer for mikroemulsjoner og emulsjoner.

- 10 Formuleringsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan bli administrert på andre måter, inklusiv topisk administrering eller parenteral administrering slik som i.v. eller i.p. administrering.

Eksempel 1 – Løselighet av cyklosporin i fiskeoljer ved romtemperatur.

15

Løseligheten ved romtemperatur for cyklosporin A (CyA) ble bestemt ved romtemperatur for fiskeoljer som inneholdt polyumettete omega-3 fri fettsyreolje som fri fettsyre (EPAX6000FA), omega-3 fettsyreglycerider (EPAX5000TG, EPAX4510TG, EPAX2050TG og K85TG), omega-3 fettsyreylestere (K85EE, EPAX7010EE og K80EE) og i en blanding av frie fettsyrer og etylestere (EPAX6000FA/K85EE) (Pronova Biocare, Sandefjord, Norway). K85TG er en blandet glyceridform herdet ved transforestring av K85EE med glycerol hvilket ga den resulterende blandingen: K85 monoglycerid: 5-15%; K85 diglycerid: 20-30%; K85 triglycerid 50-70% og K85EE rester: <5%. Ytterligere detaljer om disse omega-3 fettsyreoljene og CyA løseligheten er gitt i tabell 1.

25

Løseligheten av CyA i forskjellige oljer ble funnet å være variabel. En blanding av K85EE med EPAX6000FA økte løsningskraften for CyA kraftig sammenlignet med enhver omega-3 fettsyreolje i seg selv. Dessuten, forble denne CyA løsningen i en blanding av K85EE og EPAX 6000 i form av en klar løsning ved lave og høye temperaturer, slik som 2-8°C og omtrent 40°C. Ingen presipitering eller krystallisering forekom ved avkjøling til omtrent -20°C i mer enn 24 timer. Derfor indikerer disse initielle funnene at CyA mikroemulsjonsprekonsentrater fremstilt fra fiskeoljeblanding kan ha svært god termisk stabilitet over et bredt temperaturområde.

35

Tabell 1							
Fiskeolje	Kjemisk form	ω -3 Innhold %	EPA %	DHA %	EPA til DHA forhold	Additiver mg/g	Løselighet mg CyA pr g løsningsmiddel
EPAX6000FA	fri fettsyre	55-60	33	22	3:2	Vit A: 1IU VitD: 1 IU VitE: 3-4,5	557 mg/g
EPAX5000TG	Glycerider	50	30	20	3:2	VitE: 3,0-4,5	584 mg/g
EPAX4510TG	glycerider	55	45	10	9:2	VitE: min 3,0	443 mg/g
EPAX2050TG	glycerider	70	20	50	2:5		459 mg/g
K85TG	glycerider	80	45,9	33,3	1,38 1	VitE:4,0	366 mg/g
K85EE	etylester	84	46	38	1,2:1	VitE:3,2-4,8	225 mg/g
K80EE	etylester	81	45	36	1:0,8	VitE:3,2-4,8	
EPAX7010EE	etylester	82	70	12	5,8:1	VitE: 2,1-3,2	265 mg/g
K85EE + EPAX6000FA (2:1 vekt/vekt)	etylester + fri fettsyre	73-76			~3:2		731 mg/g

Løseligheten av CyA i forskjellige oljer ble funnet å være variabel. En blanding av K85EE med EPAX6000FA økte løsningskraften for CyA sammenlignet med enhver omega-3 fettsyreolje i seg selv. Dessuten forble denne CyA løsningen i blanding av K85EE og EPAX 6000 i form av en klar løsning ved lave og høye temperaturer, slik som 2-8°C og omtrent 40°C. Ingen presipitering eller krystallisering forekom ved avkjøling til omtrent -20°C i mer enn 24 timer. Derfor indikerer disse initiale funnene at CyA mikroemulsjonsprekonsentrater fremstilt fra denne fiskeoljeblandingen kan ha svært god termisk stabilitet over et bredt temperaturområde.

Eksempel 2 – fremstilling av mikroemulsjon/emulsjonsprekonsentrater

For å fremstille prekonsentratformuleringer, ble en løsning som inneholdt det dårlige vannløselige terapeutiske middelet og oljekomponenten som inneholdt omega-3 fettsyreoljen fremstilt i egnede forhold ved å tilsette det terapeutiske middelet i små tillegg under omrøring. Surfaktantsystemet ble fremstilt ved å blande separat de valgte surfaktantene i deres bestemte forhold. Løsningen av oljekomponenten/terapeutisk middel løsning ble deretter kombinert med surfaktantsystemløsningen for å danne

prekonsentratet, med omrøring i omtrent 5 minutter med eller uten oppvarming til 30-40°C inntil det var homogent. Alternativt ble formuleringene ifølge den foreliggende oppfinnelsen fremstilt ved å ganske enkelt kombinere de gitte mengdene av det terapeutiske middelet, de gitte mengdene av oljekomponent og de gitte mengdene av surfaktantsystemer med omrøring inntil en homogen løsning ble dannet. Alternativt kan det terapeutiske middelet bli tilsatt til en blanding av oljekomponenten og surfaktantsystemet og omrørt inntil en homogen løsning dannes. For å teste oppførselen av prekonsentrater ved kontakt med et vandig system, ble prekonsentratet fortynnet, slik som 1:1, 1:10, 1:20, 1:50 eller 1:100 v/v fortynninger, med vann for å simulere tilstander i magen.

Som det er gitt i eksemplene under, ble forskjellige surfaktantsystemer kombinert med forskjellige omega-3 fettsyreoljer med varierende forhold mellom komponenter og de resulterende løsningene ble fortynnet 1:20 for å bestemme komponent forholdene som tilveiebringer egnet mikroemulsjon- og emulsjonskonsentratformuleringer. Renheten av de resulterende løsningene ble klassifisert som følger: C1 beskriver en transparent løsning; C2 beskriver en gjennomskinnelig løsning; C3 beskriver en noe opak løsning; og C4 beskriver en melkehvit løsning. Generelt, korresponderer selv-emulgeringsmikroemulsjonssystemene til C1 til C2 løsningene og selv-emulgeringsemulsjonssystemene korresponderer til C3 til C4 løsningene. Et pseudo-ternært fasediagram som kartlegger forskjellige renhetsregioner for spesielle omega-3 fettsyreolje/surfaktantsystemer kan fremstilles for å visualisere de egnede forholdene av komponenten som behøves for å danne mikroemulsjonsprekonsentrat eller en emulsjons-prekonsentratformulering.

25

Eksempel 3 – K85EE /Cremophor RH40/Labrasol

Prøvene ble fremstilt i samsvar med eksempel 2 for omega-3 fettsyreoljen K85EE og et surfaktantsystem som omfatter Labrasol og Cremophor RH40 med forskjellige prosentandeler for alle disse tre komponentene. Tabell 2 viser klarhetsverdier for dette systemet (placebo) ved 1 til 20 fortynning med vann mens tabell 3 viser 1 til 20 fortynningsklarhetsverdier for korresponderende systemer hvori 25, 50, 100 og 150 milligram CyA pr milliliter løsning ble tilsatt. Fra en analyse av placebo systemet, ser det ut til at den høyeste mengde av olje som er mulig i en mikroemulsjonsprekonsentrat-formulering formulert ifølge dette systemet er rundt 4-45% K85EE.

35

Tabell 2				
K85EE%	Labrasol %	Cremophor RH40%	CyA mg/ml	Klarhet
5	62	33	n/a	C1
10	15	75	n/a	C1
12	45	43	n/a	C1
15	79	6	n/a	C4
20	38	42	n/a	C1/C2
22	65	13	n/a	C4
27	20	53	n/a	C1/C2
30	56	14	n/a	C4
40	10	50	n/a	C2
50	5	45	n/a	C4
55	10	35	n/a	C4

Tabell 3				
K85EE%	Labrasol %	Cremophor RH40%	CyA mg/ml	Klarhet
5	62	33	25	C1
10	15	75	25	C1
12	45	43	25	C1
20	38	42	25	C1
5	62	33	50	C1
10	15	76	50	C1
12	45	43	50	C1
20	38	42	50	C1
5	62	33	100	C3
12	45	43	100	C1
20	38	42	100	C1
5	62	33	150	C4
12	45	43	150	C3
20	38	42	150	C2/C3

Eksempel 4 – K85EE / Tween 80 / Labrasol

- Prøvene ble fremstilt i samsvar med eksempel 2 for omega-3 fettsyreoljen K85EE og et surfaktantsystem som omfatter Labrasol og Tween 80 med forskjellige prosentandeler
- 5 for alle tre av disse komponentene. Tabell 4 viser klarhetsverdiene ved 1 til 20 fortynning med vann for dette systemet (placebo) mens tabell 5 viser 1 til 20 fortynningsklarhetsverdier for korresponderende systemer hvori 25 og 50 mg av CyA pr ml løsning ble tilsatt.

Tabell 4				
K85EE%	Labrasol %	Tween 80%	CyA mg/ml	Klarhet
5	62	33	n/a	C1
10	15	75	n/a	C1
12	45	43	n/a	C1/C2
15	79	6	n/a	C4
20	38	42	n/a	C1/C2
22	55	13	n/a	C4
27	20	53	n/a	C1/C2
30	56	14	n/a	C4
40	5	55	n/a	C2/C3
50	5	45	n/a	C2/C3
53	12	35	n/a	C4

Tabell 5				
K85EE%	Labrasol %	Tween 80%	CyA mg/ml	Klarhet
5	62	33	25	C2
10	15	75	25	C1
12	45	43	25	C1/C2
20	38	42	25	C2
27	53	20	25	C2
40	5	55	25	C2/C3
50	5	45	25	C4
5	62	33	50	C4
10	15	75	50	C1/C2
12	45	43	50	C2/C3
20	38	42	50	C3
27	53	20	50	C2/C3

- Sammenligning mellom K85EE/Cremophor RH40/Labrasol systemet fra eksempel 3 og K85EE/Tween 80/Labrasol systemet fra eksempel 4 viser at når placebosystemene er
- 5 like, ettersom cyklosporin blir tilsatt til systemet, tilveiebringer K85EE/Cremophor RH40/Labrasol systemet et større mikroemulsjonsområde når den blir plottet på et pseudo-ternært fasediagram.

Eksempel 5 – K85EE / Cremophor RH40 / Tween 80 / Labrasol

- 10 Prøvene ble fremstilt i samsvar med eksempel 2 for omega-3 fettsyreoljen K85EE og et surfaktantsystem som omfattet Labrasol, Tween 80 og Cremophor RH40 (som hadde forholdet mellom Cremophor RH40 og Tween 80 ved 2:1) med forskjellige prosentandeler av K85EE, Labrasol og Tween 80/Cremophor RH40. Tabell 6 viser 1 til 20 fortynningsklarhetsverdier for dette systemet (placebo) så vel som det
- 15 korresponderende systemet med 5% etanol inkludert. Tabell 7 viser 1 til 20 fortynningsklarhetsverdier for de korresponderende systemene hvori 100 mg av CyA pr ml løsning har blitt tilsatt.

Tabell 6					
K85EE%	Labrasol%	Cremophor RH40: Tween 80 (2:1) %	Etanol %	CyA mg/ml	Klarhet
21,7	0	78,3	n/a	n/a	C1
21,7	12,6	66,7	n/a	n/a	C1
21,7	20,8	67,5	n/a	n/a	C1
31	0	69	n/a	n/a	C1/C2
31	11	68	n/a	n/a	C1/C2
31	18,4	60,6	n/a	n/a	C1/C2
38,8	0	61,2	n/a	n/a	C1/C2
38,8	9,9	51,3	n/a	n/a	C1/C2
38,8	16,2	48	n/a	n/a	C1/C2
42,5	10,5	47	n/a	n/a	C1/C2
44	5	51	n/a	n/a	C2
48,5	0	51,5	n/a	n/a	C2
48,5	8,2	43,3	n/a	n/a	C2
48,5	13,7	37,8	n/a	n/a	C2
21,7	0	78,3	5%	n/a	C1
21,7	12,6	66,7	5%	n/a	C1
21,7	20,8	67,5	5%	n/a	C1
31	0	69	5%	n/a	C1/C2
31	11	68	5%	n/a	C1/C2
31	18,4	60,6	5%	n/a	C1/C2
38,8	0	61,2	5%	n/a	C1/C2
38,8	9,9	51,3	5%	n/a	C1/C2
42,5	10	47,5	5%	n/a	C1/C2
44	5	51	5%	n/a	C1/C2
48,5	0	51,5	5%	n/a	C1/C2
48,5	8,2	43,3	5%	n/a	C2
48,5	13,7	37,8	5%	n/a	C2
52,5	5	42,5	5%	n/a	C2

Tabellene 6 og 7 viser at inklusjon av 5% etanol sammenlignet med samme system uten etanol tilveiebringer samme mikroemulsjonsområdestørrelse for begge

placebosystemene (20% til 50% olje) og de korresponderende 100 mg/ml CyA systemene.

Tabell 7					
K85EE%	Labrasol%	Cremophor RH40: Tween 80 (2:1) %	Etanol %	CyA mg/ml	Klarhet
42,5	10	47,5	n/a	100	C1/C2
44	6	51	n/a	100	C1/C2
46	5	49	n/a	100	C1/C2
46,5	11,5	42	n/a	100	C1/C2
47	0	53	n/a	100	C1/C2
53	8	42	n/a	100	C2/C3
42,5	10	47,5	5%	100	C1/C2
44	6	51	5%	100	C1/C2
46	5	49	5%	100	C1/C2
46,5	11,5	42	5%	100	C2
47	0	53	5%	100	C1/C2
52	8	42	5%	100	C2/C3

5 Eksempel 6 – EPAX5000TG /Cremophor RH40 / Labrasol

Prøvene ble fremstilt i samsvar med eksempel 2 for omega-3 fettsyreoljen

EPAX5000TG og et surfaktantsystem som omfattet Labrasol og Cremophor RH40 med forskjellige prosentandeler for alle tre av disse komponentene. Tabell 8 viser klarhetsverdiene for dette systemet (placebo) ved 1 til 20 fortynning med vann så vel

- 10 som 1 til 20 fortynningsklarhetsverdier for korresponderende systemer hvori 25, 50, 100 og 150 mg av CyA pr ml av løsning ble tilsatt.

Tabell 8				
EPAX5000TG %	Labrasol %	Cremophor RH40%	CyA mg/ml	Klarhet
5	62	33	n/a	C1
10	15	75	n/a	C1
12	45	43	n/a	C1
15	79	6	n/a	C4
20	38	42	n/a	C1/C2
22	65	13	n/a	C4
27	20	53	n/a	C1/C2
30	56	14	n/a	C4
5	62	33	25	C1
10	15	75	25	C1
12	45	43	25	C1
20	36	42	25	C1
20	27	53	25	C1
5	62	33	50	C1
10	15	75	50	C1
12	45	43	50	C1
20	36	42	50	C1
20	27	53	50	C1
5	62	33	100	C1
10	15	75	100	C1
12	45	43	100	C1
20	36	42	100	C1
20	27	53	100	C1
5	62	33	150	C3
10	15	75	150	C1
12	45	43	150	C2
20	36	42	150	C1
20	27	53	150	C1

Eksempel 7 - EPAX6000FA / Cremophor RH40 / Labrasol

Prøvene ble fremstilt ifølge eksempel 2 for omega-3 fettsyreoljen EPAX6000FA og et surfaktantsystem som omfatter Labrasol og Cremophor RH40 med forskjellige prosentandeler for alle tre av disse komponentene. Tabell 9 viser klarhetsverdiene for dette systemet (placebo) ved 1 til 20 fortynning med vann så vel som 1 til 20 fortynningsklarhetsverdier for korresponderende systemer hvor i 25, 50, 100 og 150 mg av CyA pr ml løsning ble tilsatt. Fra analysene av placebosystemet, ser det ut til at den største mengden av olje som er mulig i et mikroemulsjonsprekonsentratformulering formulert ifølge dette systemet er rundt 27% EPAX6000FA.

10

Tabell 9				
EPAX5000FA %	Labrasol %	Cremophor RH40%	CyA mg/ml	Klarhet
5	62	33	n/a	C1
10	15	75	n/a	C1/C2
12	45	43	n/a	C1/C2
15	79	6	n/a	C2
20	38	42	n/a	C2
22	65	13	n/a	C4
27	20	53	n/a	C2
30	56	14	n/a	C4
40	5	55	n/a	C2/C3
50	5	45	n/a	C4
55	10	35	n/a	C4
50	20	30	n/a	C4
40	32	28	n/a	C4
5	62	33	25	C1
10	15	75	25	C1
12	45	43	25	C1
15	79	6	25	C4
20	38	42	25	C2
22	65	13	25	C4
27	20	53	25	C2
5	62	33	50	C1
10	15	75	50	C1

Tabell 9 (forts.)				
EPAX5000FA %	Labrasol %	Cremophor RH40%	CyA mg/ml	Klarhet
15	79	6	50	C4
20	38	42	50	C1
22	65	13	50	C4
27	20	53	50	C2
5	62	33	100	C4
10	15	75	100	C1
12	45	43	100	C1
15	79	6	100	C4
20	38	42	100	C2
22	65	13	100	C4
27	20	53	100	C3
5	62	33	150	C4
10	15	75	150	C2
12	45	43	150	C3
15	79	6	150	C4
20	38	42	150	C3
22	65	13	150	C4
27	20	53	150	C3

Eksempel 8 – K85TG / Cremophor RH40 / Tween 80 / Labrasol

- Prøvene ble fremstilt ifølge eksempel 2 for omega-3 fettsyreoljen K85TG og et
- 5 surfaktantsystem som omfatter Labrasol, Cremophor RH40 og Tween 80 (med Cremophor RH40 og Tween 80 holdt i en 2:1 forhold) med varierende prosentandeler for oljen Labrasol og Cremophor RH40 og Tween 80 blanding. Tabell 10 viser klarhetsverdiene for dette systemet (placebo) ved 1 til 20 fortykning med vann. Et
- 10 pseudo-ternær fasediagram viser mikroemulsjonsområdet (C1, C1/C2 og C2 klarhetsverdiene) for dette placebosystemet ved 1 til 20 fortykning vist i figur 1.

Tabell 10				
K85TG %	Labrasol %	Cremophor RH40%:Tween 80 (2:1) %	CyA mg/ml	Klarhet
48,5	0	51,5	n/a	C4
48,5	8,2	43,3	n/a	C4
48,5	13,7	37,8	n/a	C4
38,8	0	61,2	n/a	C1/C2
38,8	9,9	51,4	n/a	C3
38,8	16,2	45	n/a	C4
31	0	69	n/a	C2
31	11	58	n/a	C2
31	16,4	50,6	n/a	C4
21,7	0	78,3	n/a	C1/C2
21,7	12,6	65,7	n/a	C1/C2
21,7	20,8	57,5	n/a	C1/C2
40	30	30	n/a	C4
35	20	45	n/a	C2
5	10	85	n/a	C1
5	25	70	n/a	C1
5	50	45	n/a	C1
10	30	60	n/a	C1
10	40	50	n/a	C1/C2
15	10	75	n/a	C1
15	15	75	n/a	C2
15	60	25	n/a	C1/C2
20	25	55	n/a	C1/C2
25	35	40	n/a	C4
25	45	30	n/a	C2
35	20	45	n/a	C2
40	30	30	n/a	C4

Tabell 11 viser 1 til 20 fortynningsklarhetsverdier for korresponderende systemer hvori 25, 50, 100 og 150 mg av CyA pr ml av løsning blir tilsatt. Pseudo-ternært fasediagram gitt i figur 2 viser mikroemulsjonsområdet for systemet ved 1 til 20 fortynning som har 100 mg/ml CyA pr ml løsning.

5

Tabell 11				
K85TG %	Labrasol %	Cremophor RH40%:Tween 80 (2:1) %	CyA mg/ml	Renhet
21,7	0	78,3	100	C1
21,7	12,6	65,7	100	C1
21,7	20,8	57,5	100	C1/C2
31	0	69	100	C1/C2
31	22	58	100	C2
38,8	0	61,2	100	C2/C3
38,8	9,9	51,4	100	C1/C2
38,8	16,2	45	100	C3
48,5	0	51,5	100	C3
48,5	8,2	43,3	100	C3
48,5	13,7	37,8	100	C4

Eksempel 9 – K85TG / Cremophor RH40 / Labrasol

Prøvene ble fremstilt ifølge eksempel 2 for omega-3 fettsyreoljen K85TG og et surfaktantsystem som omfatter Labrasol og Cremophor RH40 med forskjellige prosentandeler for alle tre av disse komponentene. Tabell 12 viser klarhetsverdiene for dette systemet (placebo) ved 1 til 20 fortynning med vann så vel som 1 til 20 fortynningsklarhetsverdier for de korresponderende systemene hvori 25, 50, 100 og 150 mg av CyA pr ml løsning ble tilsatt. Fra en analyse av placebosystemet, ser det ut til at den største mengden av olje som er mulig i en mikroemulsjonsprekonsentratformulering formulert ifølge dette systemet er rundt 27% K85TG.

Mikroemulsjonsområdet i et pseudo-ternært fasediagram oppnådd ved å plote dataene fra K85EE/Cremophor/Labrasol systemet tilveiebrakt i dette eksempelet er tilsvarende den for det korresponderende EPAX5000TG system (eksempel 6) og EPAX6000FA system (eksempel 7) over et område fra 0 til 150 mg/ml CyA. Det korresponderende K85EE systemet (eksempel 3) ser ut til å danne et større mikroemulsjonsområde enn K85TG systemet.

20

Tabell 12				
K85TG %	Labrasol %	Cremophor RH40%:Tween 80 (2:1) %	CyA mg/ml	Klarhet
5	62	33	N/a	C1/C2
10	15	75	N/a	C1
12	45	43	N/a	C1
15	79	6	N/a	C4
20	38	42	N/a	C2/C3
22	65	13	N/a	C4
27	20	53	N/a	C2
30	56	14	N/a	C4
5	62	33	25	C1
10	15	75	25	C1
12	45	43	25	C1
20	38	42	25	C1
20	27	53	25	C2
5	62	33	50	C1
10	15	75	50	C1
12	45	43	50	C1
20	38	42	50	C2
20	27	53	50	C1
5	62	33	100	C1
10	15	75	100	C1
12	45	43	100	C1
20	38	42	100	C2
20	27	53	100	C1
5	62	33	150	C2
12	45	43	150	C3
20	38	42	150	C3
27	20	53	150	C1

Eksempel 10 – blandede fiskeoljer / Cremophor RH40 / Tween 80 / Labrasol

Prøvene ble fremstilt ifølge eksempel 2 for systemer som inneholdt en blanding av

- 5 K85EE og EPAX6000FA og et surfaktantsystem som omfatter Labrasol, Tween 80 og

Cremophor RH40 med forskjellige prosentandeler som beskrevet i tabell 13. Tabell 13 viser klarhetsverdiene for disse systemene (placebo) ved 1 til 20 fortynning med vann så vel som 1 til 20 fortynningsklarhetsverdier for de korresponderende systemer hvori 50 eller 100 mg av CyA pr ml løsning ble tilsatt.

5

Tabell 13					
K85EE/ EPAX6000FA (2,5:1) %	Creophor RH40/ Tween 80 (2:1) (%)	Labrasol %	Klarhet (uten CyA)	Klarhet (med 100 mg CyA)	Klarhet (med 50 mg CyA)
21,7	65,7	12,6	C1	C1	C1
31	58	11	C1	C1	C1
38,8	61,2	0	C1/C2	C1/C2	C2
38,8	51,4	9,9	C1/C2	C1/C2	C1/C2
38,8	45	16,2	C1/C2	C1/C2	C1/C2
48,5	51,5	0	C2	C2	C3
48,5	43,3	8,2	C2	C2	C2/C3
48,5	37,8	13,7	C2	C2	C2/C3
50,9	49,1	0	C3	C3	C3
K85EE/ EPAX6000FA (5:1) %	Cremophor RH40/ Tween 80 (4:1) %	Labrasol %	Klarhet (uten CyA)	Klarhet (med 100 mg CyA)	Klarhet (med 50 mg CyA)
40	55	5	C2	C1/C2	C1
42,5	52,5	5	C1/C2	C1/C2	C1
45	50	5	C1/C2	C1/C2	C1
47	48	5	C2	C2	C1/C2
K85EE/ EPAX6000FA (5:1) %	Cremophor RH40 / Tween 80 (2:1) %	Labrasol %	Klarhet (uten CyA)	Klarhet (med 100 mg CyA)	Klarhet (med 50 mg CyA)
40	55	5	C1/C2	C1/C2	C1/C2
42,5	52,5	5	C2	C1/C2	C1/C2
45	50	5	C2	C1/C2	C2
47	48	5	C2	C2	C2

Eksempel 11 – formuleringer

Følgende mikroemulsjonsprekonsentratformuleringer ifølge foreliggende oppfinnelse ble fremstilt som følger. De gitte mengdene av cyklosporin, de gitte mengdene av olje som inneholder omega-3 fettsyreolje, og de gitte mengdene av surfaktantsystemet ble

10

omrørt inntil en homogen løsning ble dannet. Den resulterende cyklosporinholdige sammensetningen ble overført til en maskin for å fremstille mye kapsler og deretter innkapslet ifølge konvensjonelle metoder for å produsere myke kapsler. Disse produktene ble utformet for daglig administrasjon, for eksempel administrasjon av 3-8 kapsler daglig, for derved å tilveiebringe både en terapeutisk effektiv mengde av det terapeutiske middelet cyklosporin A (300-800 mg av formuleringene 1 og 2 eller 75 – 200 mg cyklosporin A for formulering 3) og en farmasøytisk effektiv mengde av en omega-3 fettsyreolje (1,03 – 2,74 g EPA + DHA for formuleringene 1 og 3 eller 1,39 – 3,70 g EPA + DHA for formulering 2) pr dag. Formulering 4 inneholder en blanding av omega-3 fettsyreoljer så vel som mindre mengder av et hydrofilt løsningsmiddelsystem. Selvfølgelig, kan en daglig dose inneholde kombinasjoner av kapsler som har forskjellig terapeutisk middel og/eller omega-3 fettsyreoljemengder slik som kapslene i formuleringene 1, 2, 3 og 4.

Formulering 1		
Komponent	% (vekt) av placebo	vekt/kapsel
	System	
Oljekomponent		407 mg
K85EE	37%	343 mg EPA + DHA)
Surfaktantsystem:		
Cremophor RH40 og	53%	583 mg
Tween 80 (2:1)		
Labrasol	10%	110 mg
Cyklosporin A		<u>100 mg</u>
		1200 mg totalt

Formulering 2		
Komponent	% (vekt) av placebo	vekt/kapsel
	System	
Oljekomponent	50%	550 mg
K85EE		462 mg EPA + DHA)
Surfaktantsystem:		
Cremophor RH40 og	40%	440 mg
Tween 80 (2:1)		
Labrasol	10%	110 mg
Cyklosporin A		<u>100 mg</u>
		1200 mg totalt

Formulering 3

	Komponent	% (vekt) av placebo System	vekt/kapsel
5	Oljekomponent K85EE	37%	407 mg 343 mg EPA + DHA)
	Surfaktantsystem: Cremophor RH40 og Tween 80 (2:1)	53%	583 mg
10	Labrasol Cyklosporin A	10%	110 mg <u>25 mg</u>
			1125 mg totalt

Formulering 4

	Komponent	% (vekt) av placebo system	vekt/kapsel
15	Oljekomponent K85EE og EPAX60000FA (2:1)	37,05%	407,55 g
20	Surfaktantsystem: Cremophor RH40 og Tween 80 (2:1)	49,05%	539,55 mg
	Labrasol	9,35%	102,85mg
	Hydrofilt løsningssystem		
25	Etanol Cyklosporing A	4,55%	<u>50,05 mg</u> 1200 mg totalt

Ytterligere mikroemulsjonsprekonsentratformuleringer ifølge den foreliggende oppfinnelse ble også fremstilt som gitt under i tabell 14. Mengden av cyklosporin A tilstede er gitt som mg pr 1.1 av prekonsentratet (placebo) og mengden av de andre komponentene er gitt som en vektprosent av prekonsentratet (placebo).

30

Tabell 14								
Formulering nr.	5	6	7	8	9	10	11	12
Cyklosporin A	25	25	25	100	25	100	25	100
K85EE	37							
K80EE		37	37	37	37	37	37	37
Cremophor RH40	35,33	35,33	38,67	35,33	38,7	38,7	35,3	35,3
Tween 80	17,67	17,67	19,33	17,67	19,3	19,3	17,7	17,7
Labrasol	10	5		5				
Inwitor 375					5	5	5	5
Etanol		5	5	5			5	5

Eksempel 12 – formuleringer som inneholder hydrofile løsningsmiddelsystemer

- 5 Prekonsentratformuleringer som inneholder omega-3 fettsyreolje, et surfaktantsystem og mer enn små mengder av et hydrofilt løsningsmiddelsystem er spesifisert i tabell 15. Klarhetsverdiene for 1 til 50 fortynninger av disse formuleringer i en blanding av vann og simulert mavevæske (1:1) er gitt i tabell 15.

Tabell 15								
	Formulering 13		Formulering 14		Formulering 15		Formulering 16	
	mg/kap	%	mg/kap	%	mg/kap	%	mg/kap	%
Terapeutisk middel Cyklosporin A	50	7,0%	50	7,8%	50	7,6%	50	7,4%
Oljekomponent EPAX6000FA	50	21,1%	50	23,3%	50	22,9%	50	22,1%
K85EE	100		100		100		100	
K85TG								
Surfaktantsystem Labrasol	90	51,5%	75	51,1%	75	50,4%	100	48,5%
Myrj-52	130		100		100		75	
Tween 80	75		80		80		80	
Vitamin E-TPGS	70		75		75		75	
Hydrofilt løsningsmiddelsystem		20,4%		17,8%		19,1%		22,1%
Etanol	50		40		50		50	
1,2-propylenglykol	95		75		75		100	
Klarhet	C1		C1		C2		C2	

10

Ytterligere prekonsentratformuleringer som inneholder omega-3 fettsyreolje, et surfaktantsystem og mer enn små mengder av et hydrofilt løsningsmiddelsystem er gitt under som formuleringene 17 og 18.

Formulering 17

	Komponent	% (vekt) av systemet	vekt/kapsel
	Oljekomponent:		
5	K85EE	5,9%	50 mg
	EPAX6000FA	11,8%	100 mg
	Surfaktantsystem:		
	Tween 20	27,9%	237,5 mg
	Tween 80	27,9%	237,5 mg
10	Hydrofilt løsnings- Middelsystem	20,6%*	175 mg
	Etanolisk NaOH (800 mg NaOH i 12 ml EtOH)		
15	Cyklosporin A	5,9%	<u>50 mg</u>
			850 mg totalt
	* 0,3% EtOH		

Formulering 18

	Komponent	% (vekt) av systemet	vekt/kapsel
20	Oljekomponent:		
	EPAX5000TG	8,3%	100 mg
	EPAX6000FA	16,5%	50 mg
	Surfaktantsystem:		
25	Tween 80	12,0%	72,7 mg
	Glycerol	19,2%	116,4 mg
	Vitamin E-TPGS	12,8%	77,3 mg
	Hydrofilt løsnings- Middelsystem	11,7%	70,9 mg
30	Etanol	11,3%	68,2 mg
	Etanolisk NaOH (66,7 mg NaOH i 1 ml EtOH)		
	Cyklosporin A	8,3%	<u>50 mg</u>
35			605,5 mg totalt

Formuleringer som inneholder fenofibrat, et potent lipidmodulatormiddel, blir fremstilt ved å blande omega-3 fettsyreoljekomponenten med medikamentpulveret etterfulgt av tilsetning av surfaktantsystemet og hydrofilt løsningsmiddelsystem. Sammensetningene kan fremstilles ved romtemperatur eller varmes opp til 40-50°C for å akselerere

5 løselighetsprosessen. Flere blandingsteknikker kan anvendes varierende fra mekanisk omrøring og risting til sonikering. Fenofibrat sammensetningene vist under tilveiebringer et flytende eller halvfast prekonsentrat ved romtemperatur.

In vitro testing av prekonsentratene ble utført ved å fortynne prekonsentratet i 50-100

10 ganger vann eller simulert magevæske med forsiktig blanding eller rysting. Temperaturen av det vandige mediet varierte mellom 20 og 37°C. Partikkelstørrelseanalyse ble deretter utført ved å bruke et Nicomp 370. Data som er rapportert for formulering 19 under korresponderer til volumvektede fordelinger.

15 **Formulering 19**

Komponent	Kvantum (mg)
Oljekomponent:	
EPAX4510TG	189
EPAX6000FA	95
20 Surfaktantsystem:	
Tween 80	136
Myrj 52	236
Vitamin E-TPGS	164
Labrasol	127
25 Hydrofilt løsnings- middelsystem	
Etanol	91
1,2-propylenglykol	182
Fenofibrat	100
30 (midlere partikkelstørrelse: 20 nm)	

Eksempel 13 – Evaluering av oral biotilgjengelighet

En to periode, to behandlingsrandomisert crossover-studie ble utformet. Ti (10) friske

35 frivillige menn ble rekruttert i studien og følgende behandlinger ble administrert under studien: formulering 5 (25 mg cyklosporin) og Neoral® (Novartis) (25 mg cyklosporin). Begge behandlinger ble dosert som fire 25 mg kapsler som gir en total dose på 100 mg

cyklosporin. Ni (9) individer utførte begge behandlingsperiodene i denne studien.

Tabell 16 sammenfatter de gjennomsnittlige primære farmakokinetikkparameterene for de to behandlingene.

- 5 Resultatene av denne studien viste at mikroemulsjonsformulering 5 har en relativ biotilgjengelighet på 0,81 sammenlignet med Neoral® med signifikant lavere topp av cyklosporin i blod. Visuell inspeksjon av individuelle plott antyder at den initielle raten av cyklosporinabsorpsjonen var langsommere etter administrering av omega-3 oljeproduktet.

10

Tabell 16		
Parameter	Formuleringer 5	Neoralkapsler
C _{max} (ng/ml)	392,76 ± 95,93	489,21 ± 98,08
90% CI vs Neoral	66-91	
AUC ₍₀₋₁₎ (ng(ml t))	1115,54 ± 302,74	1385,91 ± 244,50
90% CI vs Neoral	72-86	
F ratio	0,81 ± 0,16	

Kombinasjonen av reduserte toppblodkonsentrasjoner sammen med inklusjon av omega-3 olje i mikroemulsjonsformuleringen kan resultere i reduksjon av nefrotoksiske bivirkninger for cyklosporin. Den relative biotilgjengeligheten på omtrent 80% av

- 15 Neoral® for denne formuleringen er betraktelig høyere enn det som er rapportert for Sandimmun® cyklosporinformulering.

- 20 Stabilitetsevalueringer ble utført for formulering 5 ved 25°C og 60% relativ fuktighet så vel som 40°C og 75% relativ fuktighet. Ingen krystallisering forekom under noen av disse betingelsene for formulering 5 gjennom 14 uker. Med fortynning av disse prekonsentratene, forble klarheten av de resulterende mikroemulsjonene C1/C2.

- 25 En annen biostudie ble utført for å evaluere oral biotilgjengelighet av formuleringene 6, 7 og 8 sammenlignet med Neoral oral løsning (100 mg). Formuleringene ble pakket i rør og fortynnet med appelsinjuice forut for administrering. De ti humane individene fullførte studien som besto av fire behandlingsperioder.

Tabell 17 sammenfatter de primære PK-parameterene for hver av de fire produktene administrert under studien.

30

Tabell 17				
Parameter	Formulering 6	Formulering 7	Formulering 8	Neoral løsning
C _{max}	313,86 ±	312,86 ±	335,97 ±	472,31 ±
(ng/ml)	68,96	73,25	47,38	89,00
AUC _(0-24 t)	1063,30 ±	1042,96 ±	1068,85 ±	1523,20 ±
(ng/ml t)	301,27	306,84	258,50	313,73
AUC _(0-∞)	1123,61 ±	1111,52 ±	1121,44 ±	1595,80 ±
	323,66	333,47	276,67	335,58
F ratio*	71,3 ± 19,1	70,2 ± 17,9	72,1 ± 21,5	

* Basert på AUC_(0-∞) data

- Alle tre produktene viste svært like biotilgjengeligheter relativ til Neoral løsning, omtrent 71%. Disse tre produktene ga gode mikroemulsjoner av C1/C2 klarhet ved
- 5 fortynning 1 til 20 med deionisert vann. Gjennomsnittspartikkelstørrelsene til disse mikroemulsjonene ble bestemt å være $38,7 \pm 0,3$ nm, $39,1 \pm 0,1$ nm og $39,1 \pm 0,4$ nm (intensitetsvekt) for formulering 6, 7 og 8, respektivt.

P a t e n t k r a v

1.

5 Farmasøytisk sammensetning i form av et selv-emulgerende prekonsentrat i stand til å danne en olje-i-vann mikroemulsjon eller emulsjon ved fortynning med en vandig løsning,
 k a r a k t e r i s e r t v e d at den omfatter

10 a) en farmasøytisk effektiv mengde av en omega-3 fettsyreolje; der omega-3 fettsyreoljen omfatter en komponent av en fiskeolje eller en blanding av fiskeoljer, fortrinnsvis er omega-3 fettsyrekomponenten i fiskeoljen eller blandingen av fiskeoljer minst 50 vekt-%,

15 b) en terapeutisk effektiv mengde av et dårlig vannløselig terapeutisk middel, hvori det dårlige vannløselige terapeutiske middelet er i det vesentlige løselig i omega-3 fettsyreolje; og

c) et surfaktantsystem som omfatter minst en surfaktant; hvori sammensetningen inneholder mindre enn 5% av et hydrofilt løsningsmiddelsystem.

20

2.

Sammensetning ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at omega-3 fettsyrekomponenten i fiskeoljen eller blandingen av fiskeoljer er minst 70%.

25 3.

Sammensetning ifølge krav 2, k a r a k t e r i s e r t v e d at omega-3 fettsyrekomponenten i fiskeoljen eller blandingen av fiskeoljer er minst 80%.

4.

30 Sammensetning ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at sammensetningen er mikroemulsjonsprekonsentrat eller et emulsjonsprekonsentrat.

5.

35 Sammensetning ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at sammensetningen er tilpasset oral administrering.

6.
Sammensetning ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at omega-3-fettsyreoljen er tilstede i en mengde i området fra 5 til 70 vekt-%.
- 5 7.
Sammensetning ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at det terapeutiske middelet er cyklosporin.
8.
10 Sammensetning ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at omega-3 fettsyreoljen omfatter en omega-3 fettsyreolje selektert fra gruppen bestående av EPA, salter fra EPA, DHA, salter fra DHA, triglycerider fra EPA, triglycerider fra DHA, etylestere fra EPA, etylestere fra DHA og blandinger derav.
- 15 9.
Sammensetning ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at omega-3 fettsyreoljen omfatter omega-3 fettsyretriglycerider eller omega-3 fettsyre-etylestere.
- 20 10.
Sammensetning ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at sammensetningen er tilpasset topisk administrering eller parenteral administrering.
11.
25 Mikroemulsjon eller emulsjon farmasøytisk sammensetning, k a r a k t e - r i s e r t v e d at den omfatter selv-emulgerende prekonsentrat ifølge krav 1 fortynnet med en vandig løsning.
12.
30 Sammensetning ifølge krav 11, k a r a k t e r i s e r t v e d at sammensetningen er en mikroemulsjon eller en emulsjon.
13.
35 Sammensetning ifølge krav 11, k a r a k t e r i s e r t v e d at sammensetningen er tilpasset oral administrering, og hvori det terapeutiske middelet er en cyklosporin.

14.

Sammensetning ifølge krav 11, k a r a k t e r i s e r t v e d at omega-3 fettsyreoljen omfatter en omega-3 fettsyreolje selektert fra gruppen bestående av EPA, salter av EPA, DHA, salter av DHA, triglycerider av EPA, triglycerider av
5 DHA, etylestere av EPA, etylestere av DHA og blandinger derav.

15.

Sammensetning ifølge krav 11, k a r a k t e r i s e r t v e d at omega-3 fettsyreoljen omfatter omega-3 fettsyretiglycerider eller omega-3 fettsyre-
10 etylestere.

16.

Sammensetning ifølge krav 11, k a r a k t e r i s e r t v e d at sammensetningen er tilpasset topisk administrering eller parenteral administrering eller
15 parenteral administrering.

17.

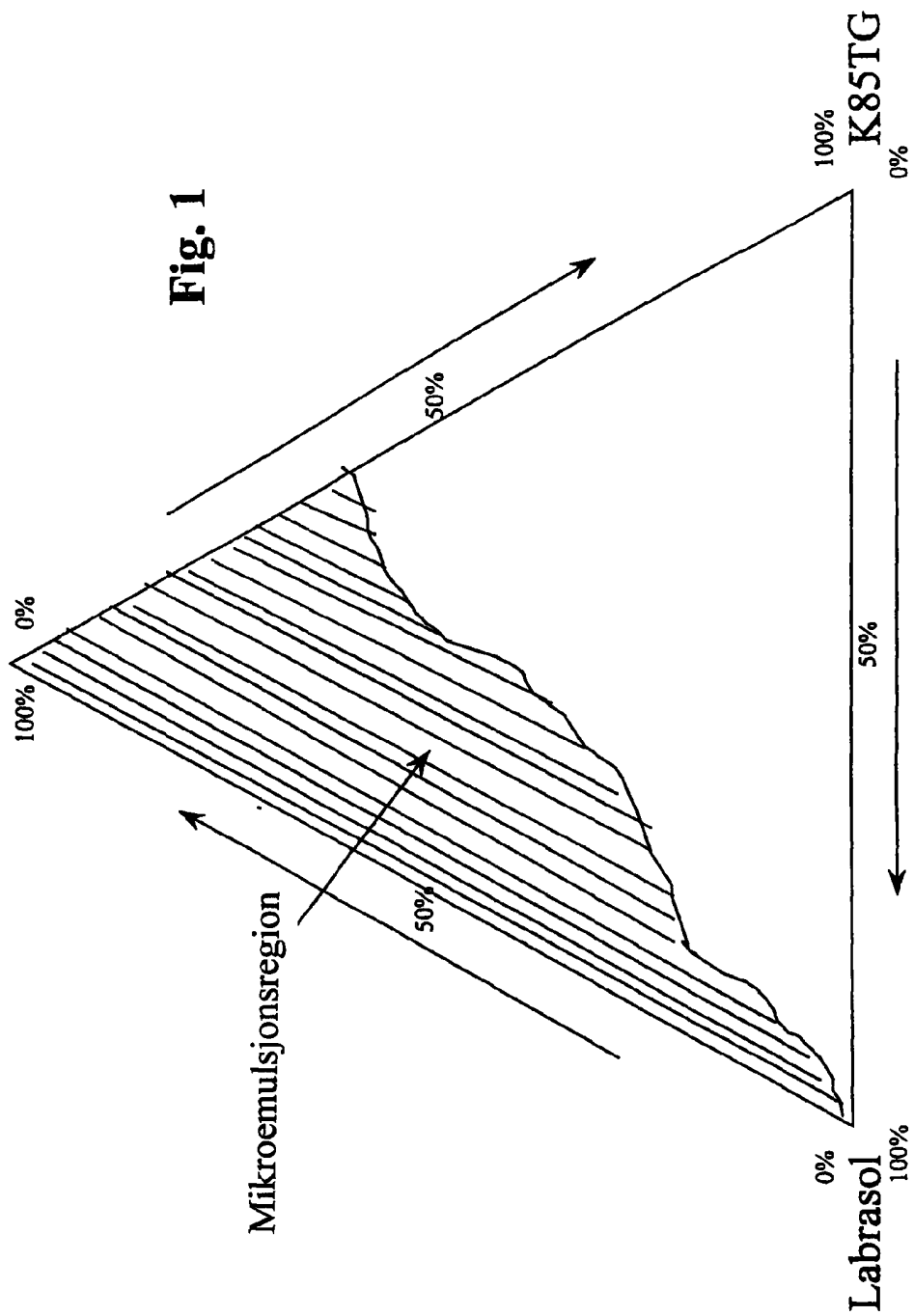
Sammensetning ifølge krav 11, k a r a k t e r i s e r t v e d at mengden av vandig løsning til prekonsentrat er 1:1 eller større.

20

18.

Hard eller bløtgelkapselformulering, k a r a k t e r i s e r t v e d at den omfatter sammensetningen ifølge krav 1.

Cremophor : Tween 80 [2:1]



Cremophor : Tween 80 [2:1]

