

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

291 641

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: 1998 - 834

(22) Přihlášeno: 19.06.1997

(30) Právo přednosti:

19.06.1996 KR 1996/9622417

14.03.1997 KR 1997/978750

(40) Zveřejněno: 15.07.1998

(Věstník č. 7/1998)

(47) Uděleno: 18.02.2003

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 16.04.2003

(Věstník č. 4/2003)

(86) PCT číslo: PCT/EP97/03213

(87) PCT číslo zveřejnění: WO 97/048410

(13) Druh dokumentu: B6

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 38/13

A 61 K 47/14

A 61 K 47/08

//(A 61 K 9/48)

(73) Majitel patentu:

NOVARTIS AG, Basle, CH;

(72) Původce vynálezu:

Woo Jong Soo, Suwon-shi, KR;

(74) Zástupce:

Kubát Jan Ing., Přístavní 24, Praha 7, 17000;

(54) Název vynálezu:

Přípravek obsahující cyklosporin

(57) Anotace:

Předpokládané řešení se týká měkkých želatinových tobolek obsahujících cyklosporin, které zahrnují prostředky obsahující (i) cyklosporin jako aktivní složku; (ii) hydrofilní složku polyethylenglykol nebo nehydrofilní složku propylenkarbonát nebo jejich směs; (iii) směs esterifikované sloučeniny mastné kyseliny a primárního alkoholu, triglyceridu mastné kyseliny se středním řetězcem a monoglyceridu mastné kyseliny jako olejové složky; a (iv) povrchově aktivní látku, která má hodnotu HLB (hydrofilně lipofilní rovnováha) 8 až 17 v želatinovém obalu obsahujícím polyethylenglykol a propylenglykol jako změkčovaadlo.

CZ 291641 B6

Přípravek obsahující cyklosporin

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká například měkkých tobolek obsahujících jako aktivní složku cyklosporin. Přesněji se předkládaný vynález týká měkkých tobolek, které obsahují stabilní cyklosporinové prostředky v obalu z želatinové tobolky obsahující určitou změkčující látku, a způsobu jejich přípravy.

Dosavadní stav techniky

Cyklosporin je specifická makromolekulární (molární hmotnost 1 202,64 g/mol) cyklická peptidická sloučenina obsahující 11 aminokyselin, která má široké rozmezí využitelných farmakologických aktivit, zejména imunosupresivní aktivitu a protizánětlivou aktivitu. Proto se cyklosporin používá pro potlačení vrozených imunologických reakcí organismů, které jsou způsobeny transportovanými orgány a tkáněmi, například při transplantaci srdce, plic, jater, ledvin, slinivky břišní, kostní dřeně, kůže a rohovky a zejména při transplantaci cizích tkání a orgánů. Dále je cyklosporin využitelný při potlačení hematologických poruch jako je chudokrevnost, různá autoimunní onemocnění jako je systémový lupus erythematosus, idiopatický malabsorpční syndrom, atd., a zánětlivých onemocnění jako je artritida, revmatické poruchy, atd. Cyklosporin je využitelný při léčbě onemocnění způsobených prvky, například malárie, schistosomózy atd., a dále byl nedávno použit v chemoterapii.

Cyklosporin je vysoce lipofilní a hydrofilní. Proto je cyklosporin málo rozpustný ve vodě a také v organických rozpouštědlech jako je methanol, ethanol, aceton, ether, chloroform apod. Kvůli této nízké rozpustnosti cyklosporinu ve vodě je při orálním podávání cyklosporinu jeho biologická využitelnost výrazně nízká a může být silně ovlivněna stavem každého jednotlivého pacienta. Proto je velmi obtížné zachovat účinnou léčebnou koncentraci. Dále může cyklosporin vykazat značné vedlejší účinky jako je nefrotoxicita. Protože je cyklosporin málo rozpustný ve vodě, je tedy velmi obtížné jej upravit do prostředků pro orální podávání. Proto se mnoho studií obšírně zabývalo přípravou prostředků, které jsou vhodné pro účinné orální podávání cyklosporinu, a které poskytnou jednotnou dávku a vhodnou biologickou využitelnost.

Prostředky vhodné pro orální podávání cyklosporinu, který je málo rozpustný ve vodě, byly obvykle upraveny do formy emulgovaného koncentrátu.

Jeden typický způsob použití této kombinace je popsán v US patentu číslo 4 388 307, který byl uveřejněn 14. června 1983. Tento patent popisuje kapalně prostředky obsahující cyklosporin s využitím ethanolu. V souladu se způsobem, který je popsán v tomto US patentu, se cyklosporin spojí s nosičem skládajícím se z ethanolu jako další povrchově aktivní látky; olivového oleje jako rostlinného oleje a produktu transesterifikace triglyceridu přírodního rostlinného oleje a polyalkenpolyolu jako povrchově aktivní látky, za vzniku kapalného prostředku.

Výsledný kapalně prostředek se podává jako vodný roztok, který se velmi obtížně upravuje pro podávání a pro získání jednotné dávky pro orální podávání.

Aby se snížily obtíže ředění cyklosporinových kapalných prostředků ve vodě před orálním podáváním, kapalně prostředky ve formě emulgovaného prekoncentrátu se upraví do měkkých tobolek, které jsou nyní komerčně dostupné pod názvem Sandimmune (registrovaná obchodní značka). Aby se splnila podmínka rozpustnosti cyklosporinu, v tomto případě cyklosporinové měkké tobolky obsahují ethanol. protože ethanol může jako těkavá látka dokonce při teplotě místnosti prostoupit želatinový obal tobolky, preventivně se těkavost ethanolu z měkké tobolky

v průběhu skladování a distribuce předchází tak, že se měkké tobolky mohou zabalit do speciálního obalového materiálu, jako je hliník–hliníkové bublinové balení.

- 5 Nedávno byly vyvinuty cyklosporinové prostředky, které jsou stabilní v průběhu skladování a dále poskytují stabilní biologickou dostupnost látek a překonávají rozdíl mezi jednotlivými pacienty, takže biologický účinek cyklosporinu je jednotně zachován. Jeden z prostředků, které byly vyvinuty pro tento účel, je popsán v korejské patentové přihlášce číslo 93–113. Tento prostředek se prodává pod registrovanou obchodní známkou Sandimmun Neoral. Protože se v tomto prostředku také využívá ethanol, může mít stejné nevýhody jako dřívější prostředky, 10 které obsahovaly ethanol, například stabilitu při skladování a změny v obsahu ethanolu.

Podstata vynálezu

- 15 Studovali jsme mnoha kombinací různých povrchově aktivních látek, olejových složek, dalších povrchově aktivních látek atd., abychom našli cyklosporinový prostředek, který je stabilní a který má vyšší biologickou využitelnost a nižší rozdíl v úrovni množství v krvi mezi jednotlivými pacienty než dřívější prostředky obsahující cyklosporin, vzhledem k jeho farmakokinetickým vlastnostem. Nakonec jsme zjistili, že určité cyklosporinové prostředky obsahující složky definované níže mohou uspokojit výše zmíněné požadavky, a to nám umožnilo vytvořit tento vynález. 20

- Proto aspekt podle předkládaného vynálezu poskytuje prostředky, které jsou vhodné pro přípravu měkkých tobolek, které obsahují cyklosporin jako aktivní složku; polyethylenglykol jako hydrofilní látku nebo propylenkarbonát jako nehydrofilní látku nebo jejich směs; olejovou složku, která je definována níže a povrchově aktivní látku. 25

- Další aspekt podle předkládaného vynálezu poskytuje měkké tobolky obsahující prostředky, které obsahují cyklosporin jako aktivní složku; polyethylenglykol jako hydrofilní látku nebo propylenkarbonát jako nehydrofilní látku nebo jejich směs; směs esterifikovaných mastných kyselin a primárních alkoholů, triglyceridu mastných kyselin se středním řetězcem (pokud je to nutné) 30 a jako olejovou složku monoglycerid mastné kyseliny; povrchově aktivní látku, která má hodnotu HLB (hydrofilně lipofilní rovnováha) 8 až 17.

- Dále jiný aspekt podle předkládaného vynálezu poskytuje způsob přípravy měkkých želatinových tobolek, které jsou definovány výše. 35

- Přestože je předkládaný vynález popsán zejména s ohledem na měkké želatinové tobolky, mělo by být poznamenáno, že předkládaný vynález zahrnuje také samotné prostředky, které mohou být použity například jako roztoky pro pití, například jako Sandimmun Neoral, nebo prostředky 40 v jiných jednotných dávkových formách.

- V jednom aspektu se předkládaný vynález týká tobolek obsahujících cyklosporin, které mají vysokou stálost při skladování, například vykazují malé změny prostředku v čase a mají zvýšenou biologickou využitelnost, a skládají se z prostředků, ve kterých je obsažen cyklosporin jako 45 aktivní složka; polyethylenglykol jako hydrofilní látka nebo propylenkarbonát jako nehydrofilní látka nebo jejich směs; olejová složka, která je popsána níže; a povrchově aktivní látka.

- Pro úpravu těchto prostředků obsahujících cyklosporin do měkkých tobolek se musí použít želatinový obal. Když se připravuje měkká tobolka s běžným obalem obsahujícím glycerol jako změkčovač, má měkká tobolka nevýhody, například se emulgovaný stav prekoncentrované 50 emulze může měnit z důvodu cyklosporinu výrazně nižší, což způsobí, že se cyklosporin z emulze sráží.

Proto se v předkládaném vynálezu s výhodou jako změkčovadlo měkkých obalů tobolek používá želatinový obal, který obsahuje propylenglykol a polyethylenglykol, na glycerol. Tím se vyřeší problém spojený s vtékáním glycerolu.

- 5 Když se obal tobolky obsahující propylenglykol a polyethylenglykol v souladu s předkládaným vynálezem připraví pomocí způsobu chlazení vodou, pro který se běžně používá chladicí válec, špatně se tento obal z válce odstraňuje. Tato odstranitelnost obalu tobolky z chladicího válce může být zlepšena pomocí chlazení chladicího válce nepřetržitě cirkulující chladicí vodou, čímž se sníží teplota obalu na asi 17 °C. Obal tobolky, který se ochladí na nižší teplotu má ale nižší
10 lepidlost v průběhu obalovacího procesu a může způsobit snížení produktivity.

- Proto způsob pro přípravu želatinových obalů, které neobsahují jako změkčovadlo glycerol podle předkládaného vynálezu, využívá způsob chlazení vzduchem místo dříve používaného způsobu chlazení vodou, při kterém se může obal tobolky ochladit na optimální teplotu pomocí proudu
15 vzduchu z fénu, a proto se obal snadno odstraní z chladicího válce a dále se udržuje při optimální teplotě asi 21 °C, aby se zvýšila lepidlost při procesu obalování a zajistila se vysoká produktivita.

- Jak bylo uvedeno výše, látky v souladu s předkládaným vynálezem mohou být připraveny za použití želatinových obalů tobolek neobsahujících glycerol a za použití způsobu chlazení vzduchem za vzniku prostředků, které neobsahují ethanol jako nízkovroucí těkavé rozpouštědlo,
20 a proto mají vyšší stálost při skladování, například vykazují malé změny prostředku v čase, a mají zvýšenou biologickou využitelnost.

Podrobněji se předkládaný vynález týká cyklosporinových prostředků, které obsahují:

- 25 1) cyklosporin jako aktivní složku;
- 2) polyethylenglykol nebo propylenkarbonát nebo jejich směs;
- 30 3) směs esterifikované mastné kyseliny a primárního alkoholu, a monoglyceridu mastné kyseliny, a popřípadě triglycerid mastné kyseliny se středím řetězcem, jako olejovou složku a
- 4) povrchově aktivní látku, která má hodnotu HLB (hydrofilně lipofilní rovnováha) 8 až 17, a
35 například želatinový obal obsahující polyethylenglykol a propylenglykol jako změkčovadlo. Další aspekt podle předkládaného vynálezu poskytuje cyklosporinový prostředek, který obsahuje:
- 1) cyklosporin jako aktivní složku; a
- 40 2) propylenkarbonát.

Pokud je to nutné, mohou tyto prostředky, které jsou také prostředky v souladu s předkládaným vynálezem, popřípadě dále obsahovat jakékoli další složky, které jsou popsány v předkládaném vynálezu.

- 45 Cyklosporin, který se používá jako farmaceuticky aktivní složka v prostředcích v souladu s předkládaným vynálezem, je cyklická peptidická sloučenina, která má využitelnou imunosupresivní aktivitu a protizánětlivou aktivitu, jak je popsáno výše. Jako cyklosporinová složka prostředků v souladu s předkládaným vynálezem může být využit také cyklosporin A, B, C, D, G,
50 a podobně. Nejvýhodnější je cyklosporin A, protože má pevně stanovenou léčebnou účinnost a farmakologické vlastnosti.

Jako druhá složka prostředků v souladu s předkládaným vynálezem, která může působit jako další povrchově aktivní látka vedle polyethylenglykolu, který má vysokou teplotu varu, je natěkavá látka, která neprostupuje želatinovým obalem měkké tobolky a má vysokou rozpustnost pro
55

cyklosporin, a může být použita jako hydrofilní složka. V prostředcích podle předkládaného vynálezu může být také použit jakýkoli polyethylenglykol který je možné zkapalnit, například polyethylenglykol (PEG) a molární hmotnosti 200 až 600 g/mol, s výhodou PEG 200.

- 5 Alternativně se může jako nehydrofilní složka použít propylenkarbonát (teplota varu 242 °C). V souladu s předkládaným vynálezem se může použít směs nehydrofilní látky a hydrofilní látky, která je definována výše. Pokud se jako složka podle předkládaného vynálezu použije směs polyethylenglykolu a propylenkarbonátu, obvykle se mísí v hmotnostním poměru 1:0,5–5, s výhodou 1:0,1–3, nejvýhodněji 1:0,1–2.

- 10 V souladu s předkládaným vynálezem má použití polyethylenglykolu a propylenkarbonátu určité výhody. Je to například zvýšená stabilita prostředků v souladu s předkládaným vynálezem při skladování, v důsledku které je obsah složen v prostředku udržován na stejné úrovni. Dále může použití propylenkarbonátu zvýšit rozpustnost aktivní složky cyklosporinu a inhibovat pronikání
15 vody z obalu želatinové tobolky do prostředku, což zvýší stabilitu prostředku.

V prostředcích v souladu s předkládaným vynálezem se druhá složka používá s výhodou v hmotnostním poměru 0,1 až 10, výhodněji 0,5 až 8 a nejvýhodněji 1 až 5 hmotnostních dílů na 1 hmotnostní díl cyklosporinu.

- 20 Třetí složkou používanou v prekoncentrované emulzi v souladu s předkládaným vynálezem je olejová složka. Jako olejová složka v souladu s předkládaným vynálezem se používá směs esterifikovaných sloučenin mastných kyselin a primárního alkoholu, triglyceridu mastné kyseliny se středním řetězcem (pokud je přítomna) a monoglyceridu mastné kyseliny. Esterifikovaná
25 sloučenina mastné kyseliny a primárního alkoholu, která může být použita v souladu s předkládaným vynálezem, může obsahovat esterifikovanou mastnou kyselinu, která má 8 až 20 atomů uhlíku a primární alkohol, který má 2 až 3 atomy uhlíku, například izopropylmyristát, izopropylpalminát, ethyllinoleát, ethyloleát, atd., výhodná je zejména sloučenina kyseliny linolové a ethanolu. Dále jako triglycerid mastné kyseliny se středním řetězcem, (pokud je přítomen) může
30 být použit triglycerid nasycené mastné kyseliny, která obsahuje 8 až 10 atomů uhlíku, jako triglycerid rostlinného oleje nasycené mastné kyseliny bývá nejvýhodněji triglycerid kyseliny kaprylové/kaprinové. Monoglycerid mastné kyseliny, který může být také použit jako olejová složka v souladu s předkládaným vynálezem, je monoglycerid mastné kyseliny, který obsahuje 18 až 20 atomů uhlíku, s výhodou monoglycerid kyseliny olejové.

- 35 V prekoncentrátu mikroemulze v souladu s předkládaným vynálezem může být olejová složka použita v hmotnostním poměru 1 až 10, s výhodou 2 až 6, na jeden hmotnostní díl cyklosporinu.

- 40 S výhodou jsou monoglycerid mastné kyseliny a ester mastné kyseliny přítomny v olejové složce například v hmotnostním poměru 1:1 až 1:2, například 1:1 až 1:1,2.

Popřípadě je také přítomen triglycerid kyseliny kaprylové/kaprinové například v poměru k ethyllinoleátu 1:0,1 až 0,2.

- 45 Ve směsi olejů, které se používají jako olejová složka v souladu s předkládaným vynálezem, je poměr mísení monoglyceridu mastné kyseliny: esterifikované sloučenině mastné kyseliny a primárního alkoholu: triglyceridu mastné kyseliny se středním řetězcem (pokud je přítomen) obvykle v hmotnostním poměru 1:0,1–5:0,1–10, s výhodou 1:0,1–3:0:0,1–3,0.

- 50 Čtvrtou složkou použitou v souladu s předkládaným vynálezem je povrchově aktivní látka. Vhodnou povrchově aktivní látkou pro použití v souladu s předkládaným vynálezem je jakákoli farmaceuticky přijatelná povrchově aktivní látka, která má hodnotu HLB (hydrofilně lipofilní rovnováha) 8 až 17, která je schopna stabilně emulgovat lipofilní složky prostředku obsahujícího cyklosporin–olejovou složku a hydrofilní část obsahující další povrchově aktivní složku ve vodě
55 za vzniku stabilní mikroemulze. Příklady výhodných povrchově aktivních látek v souladu s před-

- kládaným vynálezem jsou polyoxyethylenové produkty hydrogenovaných rostlinných olejů, estery polyoxyethylensorbitanu a mastných kyselin, apod., například NIKKOL HCO-50, NIKKOL HCO-40, NIKKOL HCO-60, TWEEN 21, TWEEN 40, TWEEN 60, TWEEN 80, TWEEN 81, atd. S výhodou může být použit zejména polyoxyethylen (50) hydrogenový ricinový olej, který je komerčně dostupný pod obchodním názvem NIKKOL HCO-50 (NIKKO Chemical Co., Ltd.) a polyoxyethylen (20) sorbitanmonolaurát, který je komerčně dostupný pod obchodním názvem TWEEN 20 (ICI Chemicals), který má kyselou hodnotu 1, saponifikační hodnotu 48 až 56, hydroxylovou hodnotu asi 45 až 55 a hodnotu pH (5 %) 4,5 až 7,0.
- Povrchově aktivní látka může také obsahovat jakoukoli výše zmíněnou povrchově aktivní látku samotnou nebo, s výhodou, jako směs dvou nebo více povrchově aktivních látek, které jsou vybrané z výše uvedených látek. V prostředcích v souladu s předkládaným vynálezem se povrchově aktivní látka používá v poměru 1 až 10 dílů hmotnosti, s výhodou v poměru 2 až 8 dílů hmotnosti, na 1 díl hmotnosti cyklosporinu.
- Dále, když se v prostředku v souladu s předkládaným vynálezem použije směs dvou povrchově aktivních látek, například polyoxyethylen (50) hydrogenovaný ricinový olej a polyoxyethylen (20) sorbitanmonolaurát, je hmotnostní poměr polyoxyethylen (50) hydrogenovaného ricinového oleje: polyoxyethylen (20) sorbitanmonolaurátu s výhodou 1:0,5-5, výhodněji 1:0,5-4.
- V prostředcích v souladu s předkládaným vynálezem jsou čtyři složky s výhodou přítomny v hmotnostním poměru cyklosporin: druhá složka: olejová složka: povrchově aktivní složka = 1 : 0,1-10 : 1-10 : 1-10, a výhodněji v poměru cyklosporin: druhá složka: olejová složka: povrchově aktivní složka = 1 : 0,5-8 : 2-6 : 2-8.
- Dále k těmto prostředkům, prostředky ilustrované pomocí následujících příkladů mohou být považovány za další výhodné prostředky v souladu s předkládaným vynálezem.
- Pro orální podávání mohou být prostředky v souladu s předkládaným vynálezem obsahující výše uvedené složky upraveny do formy měkkých tobolek. protože se při přípravě měkkých tobolek v souladu s předkládaným vynálezem nepoužívá ethanol jako nízkovroucí těžké rozpouštědlo, jsou tobolky farmaceuticky stabilní a poskytují požadované zlepšení včetně zvýšení biologické využitelnosti. Pomocí běžných způsobů pro přípravu měkkých tobolek může být obtížné připravit obal měkkých tobolek. Když se měkké tobolky připravují pomocí běžného způsobu pro přípravu tobolek obsahujících glycerol jako změkčovadlo, takto připravené měkké tobolky mohou mít některé nevýhody, jako například, že emulgovaný stav prekoncentrované emulze se může vlivem pronikání glycerolu do emulze měnit, a tak se rozpustnost cyklosporinu výrazně sníží, protože se cyklosporinu z emulze sráží.
- Proto dalším aspektem v souladu s předkládaným vynálezem je zjištění, že pokud se obal tobolky připraví za použití směsi polyethylenglykolu a propylenglykolu, a ne glycerolu, jako změkčovadlo, získají se měkké tobolky, které jsou stabilní po dlouhou dobu. Jako změkčovadlo může být použit jakýkoli dlouhou dobu. Jako změkčovadlo může být použit jakýkoli polyethylenglykol, který může být zkapalněn, s výhodou polyethylenglykol, který má molární hmotnost 200 až 600 g/mol.
- Popřípadě může být použit polyethylenglykol 200. V obalech měkkých tobolek v souladu s předkládaným vynálezem se s výhodou používá směs polyethylenglykolu a propylenglykolu s výhodou v poměru 0,1 až 0,5 dílů hmotnosti, výhodněji 0,1 až 0,4 dílů hmotnosti a nejvýhodněji 0,2 až 0,3 dílů hmotnosti vzhledem k jednomu dílu hmotnosti želatiny, která se použije při přípravě obalu tobolky. Ve směsi polyethylenglykolu a propylenglykolu jako změkčovadla se propylenglykol mísí s výhodou v poměru 1 až 10 dílů hmotnosti, výhodněji 3 až 8 dílů hmotnosti a nejvýhodněji 3 až 6 dílů hmotnosti vzhledem k jednomu dílu hmotnosti polyethylenglykolu.

Aby se zlepšila odstranitelnost pásu měkkého obalu tobolky z chladicího válce, používá se při způsobu přípravy obalu želatinové tobolky v souladu s předkládaným vynálezem způsob chlazení vzduchem místo způsobu chlazení vodou. Protože se v souladu s touto metodou chlazení vzduchem obal tobolky nepřehřívá a může se dobře odstranit z chladicího válce při optimální teplotě asi 21 °C, lepivost při procesu obalování je vyšší, což zajistí vysokou produktivitu, a velkou účinnost tohoto postupu.

Při přípravě měkkých tobolek v souladu s předkládaným vynálezem je vhodný průtok vzduchu pro chladicí válec pro chlazení obalu tobolek s výhodou 15 m³/min, nejvýhodněji 10 m³/min.

Při úpravě prostředků v souladu s předkládaným vynálezem do měkkých tobolek mohou tobolky dále, pokud je to nutné, obsahovat farmaceuticky přijatelné přísady, které se běžně používají při přípravě měkkých tobolek. Mezi takové přísady patří například lecitin, látky upravující viskozitu, vůně (například mátovou silici, atd.), antioxidační látky (například tokoferol, vitamin E, atd.), konzervační látky (například paraben, atd.), barviva, aminokyseliny, atd.

Měkké tobolky v souladu s předkládaným vynálezem se mohou připravit pomocí jednotného smísení další povrchově aktivní látky, olejové složky a povrchově aktivní látky, ve kterých se za míchání a opatrného zahřívání na teplotu asi 60 °C rozpustí cyklosporin a potom se vzniklý koncentrát, s nebo bez výše uvedených farmaceuticky přijatelných přísad běžně používaných při přípravě měkkých tobolek, upraví společně s želatinovým obalem, obsahujícím polyethylen-glykol a propylenglykol jako změkčovač, v přístroji pro přípravu měkkých tobolek pomocí chlazení vzduchem do požadovaných měkkých tobolek obsahujících cyklosporin.

Prostředky a způsoby v souladu s předkládaným vynálezem jsou využitelné pro stejné indikace a mohou být podávány stejným způsobem a ve stejných dávkách jako známé prostředky obsahující cyklosporin, pokud je to nutné, upraví se dávkování na základě standardních pokusů na zvířatech pro zjištění biologické využitelnosti, například na zvířatech nebo lidech, jak je například popsáno níže.

Pokud zde nebudou detailně popsány excipienty prostředků v souladu s předkládaným vynálezem, jsou také popsány například v H. P. Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe, Editio Cantor Verlag, Aulendorf, Německo, 4. vydání, 1996, Handbook of pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association, Washington, a The Pharmaceutical Society, Londýn, 2. vydání, 1994 a Korejský patent 94-29 208, vydaný 9. 11. 1994.

Předkládaný vynález bude dále ilustrován následujícími příklady. Tyto příklady však v žádném případě neomezuji rozsah předkládaného vynálezu.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

45

Složka	Obsah (mg/tob.)
Cyklosporin	25
polyethylen glykol 200	45
polyethylenkarbonát	25
polyoxyethylen (50) hydrogenovaný ricinový olej	35
polyoxyethylen (20) sorbitan monolaurát	85
ethylinoleát	40
triglycerid kyseliny kaprylové/kaprinové	5
monoglycerid kyseliny olejové	35
celkem	295 mg

Příklad 2

Složka	Obsah (mg/tob.)
Cyklosporin	25
polyethylenglykol 200	70
polyoxyethylen (50) hydrogenovaný ricinový olej	35
polyoxyethylen (20) sorbitan monolaurát	85
ethylinoleát	40
triglycerid kyseliny kaprylové/kaprinové	5
monoglycerid kyseliny olejové	35
celkem	295 mg

5

Příklad 3

Složka	Obsah (mg/tob.)
Cyklosporin	25
polyethylenglykol 200	100
polyethylenkarbonát	50
polyoxyethylen (50) hydrogenový ricinový olej	35
polyoxyethylen (20) sorbitan monolaurát	85
ethylinoleát	40
triglycerid kyseliny kaprylové/kaprinové	5
monoglycerid kyseliny olejové	35
celkem	375 mg

10

Příklad 4

Složka	Obsah (mg/tob.)
Cyklosporin	25
polyethylenglykol 200	45
polyethylenkarbonát	25
polyoxyethylen (50) hydrogenovaný ricinový olej	50
polyoxyethylen (20) sorbitan monolaurát	100
ethylinoleát	40
triglycerid kyseliny kaprylové/kaprinové	5
monoglycerid kyseliny olejové	35
celkem	325 mg

15

Příklad 5

Složka	Obsah (mg/tob.)
Cyklosporin	25
polyethylenglykol 200	45
polyethylenkarbonát	25
polyoxyethylen (50) hydrogenovaný ricinový olej	35
polyoxyethylen (20) sorbitan monolaurát	85
ethylinoleát	80
triglycerid kyseliny kaprylové/kaprinové	10
monoglycerid kyseliny olejové	70
celkem	375 mg

Příklad 6

- 5 Měkké tobolky se připraví z prostředků podle příkladu 1 za použití následujících prostředků pro obal tobolky, a potom se vizuálně pozoruje změna vlastností a stavu způsobená pronikáním glycerolu.

6.1 (kontrolní skupina)

10

Složka	Hmotnostní poměr
želatina	20
čistá voda	16
glycerol	9

6.2 (testovaná skupina)

Složka	Hmotnostní poměr
želatina	20
čistá voda	16
propylenglykol	4
polyethylenglykol 200	1

- 15 Výsledky, které byly pozorovány, jsou popsány v následující tabulce 1.

Tabulka 1: Stabilita obsahu tobolek podle obalu tobolky

Složení tobolky	Těsně po přípravě	Po 1 dni	Po 2 dnech	Po 5 dnech	Po 10 dnech	Po 30 dnech
Kontrolní skupina	0	+	+	++	+++	+++
Testovaná skupina	0	0	0	0	0	0

20

Vysvětlivky: 0 = obsah je stabilní
 + = nízká emulgace
 ++ = lehké srážení
 +++ = srážení

25

Jak je zřejmé z výsledků popsaných v tabulce 1, tobolky připravené za použití prostředku kontrolní skupiny 6.1 obsahující glycerol jako změkčovačlo působí některé problémy včetně vzniku srážení, který je způsobený pronikáním glycerolu, zatímco tobolky připravené za použití prostředku testované skupiny 6.2 obsahující polyethylenglykol a propylenglykol jako změkčovačlo udržují stabilní stav.

30

Příklad 7

- 35 Měkké tobolky obsahující prostředek z příkladu 1 se připraví za použití prostředku obalu tobolky testované skupiny 6.2 použité výše v příkladu 6 pomocí způsobu chlazení vodou (teplota vody 12 °C) a pomocí způsobu chlazení vzduchem (průtok vzduchu 10 m³/min).

V obou případech se pozorovala a porovnávala odstranitelnost obalu tobolky z chladicího válce.

40

Výsledky pozorování jsou popsány v následující tabulce 2.

Tabulka 2: Odstranitelnost želatinového obalu z chladicího válce v závislosti na způsobu chlazení.

(jednotka: stupeň úhlu)		
Prostředek obalu	Způsob chlazení vodou	Způsob chlazení vzduchem
Příklad 6.2	> 100 stupňů (nízká odstranitelnost)	< 50 stupňů (dobrá odstranitelnost)

5

Z výsledků uvedených v tabulce 2 výše je zřejmé, že měkké tobolky připravené pomocí způsobu chlazení vzduchem v souladu s předkládaným vynálezem vykazují daleko lepší odstranitelnost z chladicího válce ve srovnání s tobolkami připravenými pomocí způsobu chlazení vodou. Obecně se má za to, že pokud je úhel při odstranění želatinového obalu z chladicího válce asi 70° nebo více, je odstranitelnost nízká, a pokud je úhel při odstranění želatinového obalu z chladicího válce nižší než 70°, je odstranitelnost dobrá. Měkké tobolky připravené pomocí způsobu chlazení vodou se z chladicího válce uspokojivě neodstraní i když je prostředek odstraňován při úhlu 100 stupňů a více.

10

Naopak měkké tobolky připravené pomocí způsobu chlazení vzduchem v souladu s předkládaným vynálezem je možné lehce odstranit z chladicího válce při úhlu 50 stupňů a níže, a proto mají dobrou lepivost a produktivitu.

15

20 Příklad 8

Biologická využitelnost prostředků připravených pomocí opouzdření přípravku podle příkladu 1 želatinovým obalem, který má složení podle příkladu 6.2, jako testovaného prostředku se porovnávala s biologickou využitelností komerčně dostupného produktu obsahujícího ethanol, tobolky SANDIMMUN, jako kontrolního prostředku pro odhad vlivu cyklosporinového prostředku v souladu s předkládaným vynálezem na biologickou využitelnost cyklosporinu a pro zjištění rozdílu mezi těmito prostředky.

25

Při tomto pokusu se testovaný prostředek i kontrolní prostředek podávaly v množství 300 mg cyklosporinu na kg králíka.

30

Králíci byli stejně krmeni běžným krmivem pro králíky 4 dny nebo více za stejných podmínek v drátěných klecích. Když se orálně podal prostředek, byli králíci drženi 48 hodin v kontrolní ocelové kleci a během této doby mohli volně pít vodu.

35

Přes jícen jim byly do hloubky 30 cm zasunuty Levinovy trubičky o průměru 5 mm, které byly předtím na povrchu pokryty vazelinou, aby se omezilo tření. Každý z testovaných a kontrolních prostředků se emulgoval s 50 ml vody a potom se převedl do stříkačky, která byla napojena na Levinovu trubičku. Za použití xyleny byly roztaženy ušní žilky králíků a z každého ucha byla králíkovi odebrána krev před testem a po 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 10 a 24 hodinách pomocí stříkačky opatřené heparinem. K 1 ml takto získané krve se přidalo 0,5 ml vodného nasyceného roztoku chloridu sodného a 2 ml etheru a směs se potom 5 minut třepala a odstředovala při 5000 otáčkách za minutu po dobu 10 minut, aby došlo k oddělení horní vrstvy (etherové vrstvy). Oddělil se 1 ml horní vrstvy a zakotvil se na aktivovaném oxidu křemičitém sep-pak^R (Waters). Tento sep-pak se promyl 5 ml n-hexanu a 2 ml methanolu. Eluát se odpařil do sucha a sušil v dusíkové atmosféře za sníženého tlaku. Tento zbytek se analyzoval pomocí HPLC (kapalinová chromatografie za vysokého tlaku) [podmínky HPLC: kolona μ -Bondapak^R C₁₈ (Waters), mobilní fáze acetonitril: methanol: voda – 55:15:30, detekce 210 nm, průtok 1,0 ml/minutu, teplota na koloně 70 °C, citlivost 0,01, nastříknutý objem 100 μ l].

40

50

Výsledky získané z testovaného a kontrolního prostředku jsou shrnuty v tabulce 3:

Tabulka 3: Biologická využitelnost testovaného prostředku podle předkládaného vynálezu a komerčně dostupného prostředku (SANDIMMUN^R)

Parametr	Kontrola	Prostř. (A)	Testovaný prostředek (B)		P (B/A)
	M ± S.D. (n=6)	CV % (S.D./M)	M ± S.D. (n=6)	CV % (S.D./M)	
AUC ($\mu\text{g.hod/ml}$)	13,5 ± 10,0	74,0 %	57,0 ± 17,0	29,8 %	4,1
C _{max} ($\mu\text{g.hod/ml}$)	0,8 ± 0,3	37,5	6,0 ± 1,5	25,0 %	7,5

Vysvětlivky: AUC = plocha pod křivkou koncentrace v krvi;

C_{max} = Maximální koncentrace cyklosporinu v krvi;

M ± S.D. = Střední hodnota ± směrodatná odchylka;

CV = poměr směrodatné odchylky ke střední hodnotě;

P (B/A) = poměr střední hodnoty testovaného prostředku k střední hodnotě kontrolního prostředku.

Jak je z tabulky uvedené výše zřejmé, testované prostředky vykazují zvýšené hodnoty AUC a C_{max}, které jsou asi čtyřikrát nebo vícekrát a sedmkrát nebo vícekrát vyšší (v tomto pořadí) než u kontrolních prostředků. Z toho je možné usoudit, že biologická využitelnost testovaných prostředků je výrazně vyšší ve srovnání s kontrolními prostředky. Dále, testované prostředky v souladu s předkládaným vynálezem vykazují účinek na snížení rozdílu mezi jednotlivými testovanými subjekty (CV %), což lze usoudit podle asi dvojnásobné nebo vícenásobné hodnoty AUC a podle jeden a půl násobné hodnoty C_{max}, ve srovnání s kontrolním prostředkem.

Z toho je možné usoudit, že když se měkké tobolky v souladu s předkládaným vynálezem podávají orálně, vykazují zvýšenou biologickou využitelnost cyklosporinu asi čtyřikrát vyšší než dřívější komerčně dostupný prostředek obsahující ethanol, tobolky SANDIMMUN^R, a také snížený rozdíl mezi biologickou využitelností cyklosporinu u jednotlivých subjektů, a zároveň zůstávají stabilní, bez jakékoli změny během dlouhé doby skladování. Je tedy zřejmé, že měkké tobolky v souladu s předkládaným vynálezem poskytují výrazné zlepšení v oblasti prostředků cyklosporinových měkkých tobolek.

Příklad 9

Připravené měkké tobolky obsahují:

	I	II
Cyklosporin	25 mg	100 mg
Polyethylenglykol 200	45 mg	180 mg
Propylenkarbonát	25 mg	100 mg
Polyoxyethylen 50–hydrogenovaný ricinový olej	40 mg	160 mg
Polyserbát 20	85 mg	340 mg
Ethyllinoleát	40 mg	160 mg
Glyceryl–monooleát	40 mg	160 mg
Vitamin E	1 mg	4 mg
Celkem	301 mg	1 204 mg

Průmyslová využitelnost

Předkládaný vynález se týká měkkých želatinových tobolek obsahujících cyklosporin, které jsou stabilní při skladování, a které mají vyšší biologickou využitelnost a nižší rozdíl v úrovni množství v krvi mezi jednotlivými pacienty než dřívější prostředky obsahující cyklosporin. Cyklosporin se používá pro potlačení vrozených imunologických reakcí organismů, které jsou způsobeny transplantovanými orgány a tkáněmi, a také při potlačení různých hematologických poruch.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Měkká želatinová tobolka, obsahující farmaceutický prostředek, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se skládá z:

(i) cyklosporinu jako aktivního činidla,

(ii) propylenkarbonátu,

(iii) směsi triglyceridu mastné kyseliny se středním řetězcem a monoglyceridu mastné kyseliny jako olejové složky, a

(iv) povrchově aktivní látky, která má hodnotu HLB 8 až 17, obsahující polyoxyethylen hydrogenovaný rostlinný olej.

2. Měkká želatinová tobolka podle nároku 1, obsahující farmaceutický prostředek, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že uvedený cyklosporin je cyklosporin A.

3. Měkká želatinová tobolka podle kteréhokoli z nároku 1 nebo 2, obsahující farmaceutický prostředek, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že hmotnostní poměr složky (ii): cyklosporinu je 1 až 5 : 1.

4. Měkká želatinová tobolka podle kteréhokoli z nároků 1 až 3, obsahující farmaceutický prostředek, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že triglycerid mastné kyseliny se středním řetězcem zahrnuje triglycerid kyseliny kaprylové/kaprinové.

5. Měkká želatinová tobolka podle kteréhokoli z nároků 1 až 4, obsahující farmaceutický prostředek, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že monoglyceridem mastné kyseliny je monoglycerid kyseliny olejové.

6. Měkká želatinová tobolka podle kteréhokoli z nároků 1 až 5, obsahující farmaceutický prostředek, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že je dále přítomna esterifikovaná sloučenina mastné kyseliny a primárního alkoholu.

7. Měkká želatinová tobolka podle nároku 6, obsahující farmaceutický prostředek, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že esterifikovanou sloučeninou mastné kyseliny a primárního alkoholu je ethyllinoleát.

8. Měkká želatinová tobolka podle kteréhokoli z nároků 1 až 7, obsahující farmaceutický prostředek, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že hmotnostní poměr olejová složka : cyklosporin je 2 až 6 : 1.

9. Měkká želatinová tobolka podle nároku 6, 7 nebo 8, obsahující farmaceutický prostředek, **vyznačující se tím**, že hmotnostní poměr monoglycerid mastné kyseliny : esterifikovaná sloučenina mastné kyseliny a primárního alkoholu : triglycerid mastné kyseliny se středním řetězcem je 1 : 0,1 až 3,0 : 0,1 až 3,0.
- 5
10. Měkká želatinová tobolka podle kteréhokoli z nároků 1 až 9, obsahující farmaceutický prostředek, **vyznačující se tím**, že obsahuje směs polyoxyethylen hydrogenovaného rostlinného oleje a polyoxyethylen sorbitanu esteru mastné kyseliny.
- 10
11. Měkká želatinová tobolka podle kteréhokoli z nároků 1 až 10, obsahující farmaceutický prostředek, **vyznačující se tím**, že hmotnostní poměr povrchově aktivní látka : cyklosporin je 2 až 8 : 1.
- 15
12. Měkká želatinová tobolka podle nároku 10 nebo 11, obsahující farmaceutický prostředek, **vyznačující se tím**, že uvedená povrchově aktivní látka je směsí povrchově aktivní látky obsahující polyoxyethylen (50) hydrogenovaný ricinový olej : polyoxyethylen (20) sorbitanu monolaurátu v hmotnostním poměru 1 : 0,5 až 4.
- 20
13. Měkká želatinová tobolka podle kteréhokoli z nároků 1 až 12, obsahující farmaceutický prostředek, **vyznačující se tím**, že hmotnostní poměr cyklosporin : složka (ii) : olejová složka : povrchově aktivní látka je 1 : 0,5 až 8 : 2 až 6 : 2 až 8.
- 25
14. Měkká želatinová tobolka podle kteréhokoli z nároků 1 až 13, obsahující farmaceutický prostředek, **vyznačující se tím**, že neobsahuje ethanol.
- 30
15. Měkká želatinová tobolka, obsahující farmaceutický prostředek podle kteréhokoli z nároků 1 až 14, **vyznačující se tím**, že měkká želatinová tobolka obsahuje jako změkčovaadlo polyethylenglykol a propylenglykol.
- 35
16. Měkká želatinová tobolka, obsahující farmaceutický prostředek podle nároku 15, **vyznačující se tím**, že hmotnostní poměr polyethylenglykol a propylenglykol : želatina je 0,2 až 0,3 : 1.
- 40
17. Měkká želatinová tobolka, obsahující farmaceutický prostředek podle nároku 15 nebo 16, **vyznačující se tím**, že hmotnostní poměr změkčovaadla polyethylenglykol : propylenglykol je 1 : 3 až 6.

Konec dokumentu
