



УКРАЇНА

ДЕРЖАВНЕ
ПАТЕНТНЕ
ВІДОМСТВО

(19) UA (11) 26730 (13) C1

(51)6 A 61 K 38/13, A 61 K 47/10, A 61 K 47/14,
A 61 K 9/48ОПИС ДО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІД(54) ПРЕПАРАТ ЦИКЛОСПОРИНУ ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ Й СПОСІБ ЙОГО
ОДЕРЖАННЯ

1

(21) 97062565
(22) 19.07.95
(24) 12.11.99
(31) P4438861.6
(32) 03.11.94
(33) DE
(86) PCT/DE95/00951 (19.07.95)
(46) 12.11.99. Бюл. № 7
(56) 1. Патент GB № 222270.
2. Патент DE № 3924207.
(72) Ольбріх Матіас (DE), Петтер Гайнріх (DE)
(73) НОВАРТИС АГ (CH)
(57) 1. Препарат циклоспорина для перорального введения в виде растворов для питья или капсул, содержащий циклоспорин в качестве действующего ингредиента, один или несколько сложных моноэфиров, один или несколько одно- или многоатомных спиртов в качестве соразтворителей, отличающийся тем, что он содержит один или несколько циклоспоринов в аморфном состоянии при следующем соотношении компонентов: а) 0,5–2 вес.ч., предпочтительно 1 вес.ч. упомянутых циклоспоринов; б) 6–9 вес.ч., предпочтительно 7,5 вес.ч. упомянутых полиэтиленгликолевых сложных моноэфиров насыщенных C_{10} – C_{22} жирных оксикис-

2

лот, предпочтительно полиэтиленгликолевый сложный эфир 12 оксистеариновой кислоты (SOLUTOL® HS15); в) 1–3 вес.ч., предпочтительно 2 вес.ч. упомянутых одно- или многоатомных спиртов, предпочтительно этанола и пропиленгликоля, в качестве соразтворителей.

2. Препарат по п. 1, отличающийся тем, что в качестве действующего ингредиента он содержит циклоспорин А или циклоспорин G в аморфной форме.

3. Способ получения препарата циклоспорина для перорального введения в виде растворов для питья или капсул по пп. 1 и 2, предусматривающий непрерывное перемешивание исходных компонентов, отличающийся тем, что при комнатной температуре 100 г аморфного циклоспорина, в частности циклоспорина А, растворяют в 127 мл этанола, после добавляют 96 мл пропиленгликоля и затем добавляют 750 мл полиэтиленгликолевого сложного эфира 12 оксистеариновой кислоты (SOLUTOL® HS15), получая при этом прозрачный вязкий раствор циклоспорина А, который расфасовывают в капсулы или во флаконы как раствор для питья.

Изобретение относится к жидким медикаментозным формам для перорального введения, содержащим циклоспорин, в частности циклоспорин А.

Циклоспорины представляют собой нейтральные циклические пептиды, про-

дуцируемые микроорганизмами. Наиболее важным представителем циклоспоринов является циклоспорин А, используемый в трансплантационной терапии для подавления реакции отторжения трансплантированного органа и при пересадке костного

(19) UA (11) 26730 (13) C1

мозга. Циклоспорин А, его получение методами микробиологии, равно как и его выделение и очистка до аморфного бесцветного порошка, изложены в целом в патенте Германии № 2455859.

Кроме того, циклоспорин А находит все более широкое применение в лечении аутоиммунных заболеваний, таких как псориаз, увеит, нефротический синдром, и других.

В литературе описаны противовоспалительные и противопаразитарные свойства циклоспоринов.

Из-за гидрофобной природы циклоспорина затруднено получение фармацевтических составов, обладающих высокой биологической доступностью активного компонента. В частности, известные лекарственные формы обнаруживают широкий разброс фармакокинетических параметров как между различными лекарственными формами, так и в пределах конкретных лекарственных форм. При одной и той же дозировке уровень содержания циклоспорина в крови колеблется от пациента к пациенту в пределах до 50%. Ресорбция колеблется в значительной степени даже у одного и того же пациента. В то же время, иммуносупрессивная терапия жестко ограничивается терапевтическими требованиями в узком интервале показателей взаимозависимости между зависящими от дозировки побочными эффектами и реакцией отторжения трансплантированного органа.

Низкие показатели биологической доступности в особенной степени обусловлены низкой растворимостью циклоспорина в смеси циклоспоринов в лекарственных формах, содержащих воду.

К настоящему времени предпринимались многократные попытки решить эти фармацевтические проблемы.

Известные в практике лекарственные средства соответственно используют сложные системы из липофильных и гидрофильных растворителей и солюбилизующих детергентов, предназначенных для растворения циклоспоринов и удерживанием их в растворенном состоянии в водных системах. Эти лекарственные формы состоят по меньшей мере из четырех компонентов, а именно из активного действующего вещества, растительного масла, этанола и поверхностно-активного вещества.

В патенте США № 4388307 описывается использование (растительного) масла и этанола в качестве носителя во взаимодействии с сорастворителями. В соот-

ветствии с указанным патентом выпускаемые, предназначенные для перорального введения, растворы циклоспорина содержат оливковое масло, этанол и, в качестве поверхностно-активного вещества, лабрафил (Labrafil®). Такая композиция лекарственной формы, однако, не свободна от недостатков. Масла и поверхностно-активные вещества-носители часто имеют неприятный запах и/или вкус. Кроме того, масла с ненасыщенными жирными кислотами способны прогоркнуть.

Во-вторых, в составах, содержащих масла, необходимо довольно высокое содержание этанола. Однако такое высокое содержание этанола обуславливает сложности в применении таких препаратов для детей и порождает проблемы хранения.

При подготовке лекарственной формы в виде заполненных капсул необходимо, в целях предотвращения испарения, увеличивать затраты на упаковку за счет упаковки в алюминиевую фольгу.

Новые лекарственные формы, описанные в патенте Великобритании № 222270, предлагают пути получения растворов за счет подготовки микроэмульсий. Эти системы содержат от 4 до 6 компонентов, образующих сложную систему из действующего (активного) ингредиента, липофильной и гидрофильной фаз, и поверхностно-активного вещества. Системы такого типа связаны с повышенным риском перекрестных реакций, а также с риском возможной непереносимости организмом пациента какого-либо из используемых компонентов.

В патенте Германии № 3924207 описывается способ получения устойчивых водных растворов для внутривенного введения, применимых также и перорально, где:

- а) 1 весовая часть циклоспорина;
- б) 8-13 весовых частей одного или нескольких сложных моноэфиров соответственно одной из насыщенных жирных оксикислот с полиэтиленгликолем, и
- в) 1-3 весовые части одного или нескольких одно- и/или многоатомных спиртов смешиваются друг с другом.

Лекарственные препараты, пригодные для перорального применения, в этом патенте не предусматриваются. Попытки разбавления этих препаратов водой приводят к выпадению циклоспорина в осадок, что существенно снижает биологическую доступность действующего ингредиента.

Все имеющиеся в практике лекарственные формы содержат маслянистые, ли-

пофильные компоненты (кукурузное масло, косточковое масло, моно-, ди-, триглицериды кукурузного масла) и один или несколько детергентов и одно- или многоатомные спирты.

Из выложенной заявки Германии № 3843054 очевидно, что орторомбические кристаллические формы, такие как CY-A/X-II и, прежде всего, CY-A/X-III, особенно пригодны для получения фармацевтических форм. Такие препараты должны содержать циклоспорин в устойчивой и мелкодисперсной форме и/или иметь более высокую стабильность или более приемлемые показатели высвобождения. Эти препараты предпочтительно применяются для местного терапевтического использования в дерматологии и в офтальмологии. Описанный процесс получения не содержащих сольватов орторомбических кристаллических форм с использованием ультразвука труден в реализации в промышленном масштабе.

Аналогичным образом показано, что циклоспорин в аморфной форме менее пригоден для получения лекарственных препаратов.

Изложенные проблемы решаются в предлагаемом изобретении благодаря неожиданно обнаруженному явлению, заключающемуся в том, что в циклоспоринсодержащих лекарственных формах для перорального введения, имеющих простой состав и высокую биологическую доступность и производимых в форме раствора для питья или капсул, и содержащих:

а) от 0,5 до 2, предпочтительно 1, весовых частей одного или нескольких аморфных циклоспоринов в качестве действующего ингредиента,

б) от 6 до 9, предпочтительно 7,5, весовых частей одного или нескольких сложных моноэфиров полиэтиленгликоля насыщенных C_{10} - C_{22} жирных оксикислот, предпочтительно SOLUTOL®HS15,

в) от 1 до 3, предпочтительно 2, весовых частей одного или нескольких одно- или многоатомных спиртов в качестве соразтворителей, предпочтительно этанола или пропиленгликоля, растворимость циклоспоринов (циклоспоринов) в значительной степени повышаются, в особенности в разбавлении водой при поддержании указанных конкретных значений величин соотношения количества компонентов.

Исходное предположение возможности такого явления представляются маловероятным, поскольку сопоставимые лекарственные формы используют полиэти-

ленгликолевые эфиры жирных кислот только в качестве дополнительных солюбилизаторов между гидрофобной и гидрофильной фазами.

5 Тем более удивительным оказался тот факт, что такая новая композиция проявила себя биологически эквивалентной в сопоставлении с известными в практике средствами (см. выше).

10 В частности, непредсказуемым оказалось то, что такая простая по составу композиция, не содержащая многопрофильных компонентов, смогла проявить столь высокий уровень биологической доступности.

15 В дополнение было выявлено, что именно использование аморфного циклоспоринов в предназначенной для перорального введения лекарственной форме обеспечивает наличие особенно хороших характеристик растворимости в составах с содержанием циклоспоринов > 5%, которые и при разбавлении водой сохраняются в виде устойчивых прозрачных растворов.

20 Изобретение, таким образом, относится к пероральным лекарственным средствам, которые, будучи приготовлены в виде растворов для питья или в виде капсул, содержат нижеприводимые ингредиенты в указанных ниже пропорциях:

30 а) 0,5-2 весовые части, предпочтительно одну весовую часть, одного или нескольких циклоспоринов, в частности, циклоспоринов А или G, используемых в аморфной форме,

35 б) 6-9 весовых частей, предпочтительно 7,5 весовых частей, одного или нескольких сложных моноэфиров полиэтиленгликоля со связанными в молекуле компонентами насыщенных C_{10} - C_{22} жирных оксикислот, предпочтительно SOLUTOL®HS15,

40 в) 1-3 весовые части, предпочтительно 2 весовые части, одного или нескольких одно- или многоатомных спиртов в качестве соразтворителей, предпочтительно этанола и пропиленгликоля.

45 В ходе процесса получения состава в соответствии с настоящим изобретением следует тщательно следить за тем, чтобы поддерживались значения соотношений компонентов и чтобы циклоспорин исходно полностью растворялся в этаноле при непрерывном перемешивании при комнатной температуре, а затем, 50 также при непрерывном перемешивании и при комнатной температуре, добавляются пропиленгликоль и SOLUTOL®HS15. Полученные по настоящему способу растворы содержат 100 мг/мл действующего ингредиента.

Расфасовка в виде раствора для питья или в виде капсул осуществляется известным способом, например, в капсулы, содержащие соответственно 100 мг, 50 мг, или 25 мг действующего ингредиента каждая.

Получение состава по настоящему изобретению подробно излагается в нижеследующих примерах:

Пример 1. 100 г аморфного циклоспорина А растворяют при непрерывном перемешивании при комнатной температуре в 127 мл этанола. Затем при непрерывном перемешивании при комнат-

ной температуре добавляют 96 мл пропиленгликоля. После получения прозрачного раствора циклоспорина А добавляют при продолжающемся перемешивании 750 г SOLUTOL®HS15. В результате получают прозрачный вязкий раствор, содержащий 100 мг/мл циклоспорина А.

Пример 2. Раствор циклоспорина А, полученный в соответствии с примером 1, разбавляют водой в соотношении 1:40. Полученный раствор остается прозрачным и устойчивым в течение нескольких месяцев.

Упорядник

Техред М. Келемеш

Коректор М. Самборська

Замовлення 527

Тираж

Підписне

Державне патентне відомство України,
254655, ГСП, Київ-53, Львівська пл., 8

Відкрите акціонерне товариство "Патент", м. Ужгород, вул. Гагаріна, 101