

(19)



(10)

LT 4306 B

(12)

PATENTO APRAŠYMAS

- (11) Patent numeris: **4306**
- (51) Int. Cl.⁶: **A61K 38/13**
A61K 47/14
A61K 47/10
A61K 9/48
- (21) Paraiškos numeris: **97-002**
- (22) Paraiškos padavimo data: **1997 01 09**
- (41) Paraiškos paskelbimo data: **1997 11 25**
- (45) Patent paskelbimo data: **1998 03 25**
- (86) Tarptautinės paraiškos numeris: **PCT/DE95/00951**
- (86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: **1995 07 19**
- (85) Nacionalinės procedūros pradžia: **1997 01 09**
- (31, 32, 33) Prioritetas: **44 38 861.6, 1994 11 03, DE**
- (72) Išradėjas:
Matthias Olbrich, DE
Heinrich Poetter, DE
- (73) Patent savininkas:
Arzneimittelwerk Dresden GmbH, Meissner Strasse 34,
D-01445 Radebeul, DE
- (74) Patentinis patikėtinis:
Reda Žabolienė, 7, UAB "Metida", Pilies g. 8/1-2, 2600 MTP Vilnius, LT

- (54) Pavadinimas:
Naujos peroralinio vartojimo ciklosporino kompozicijos, turinčios paprastą sudėtį ir didelį bioprieinamumą ir jų gavimo būdas
- (57) Referatas:

Išradimas susijęs su naujomis peroralinio vartojimo ciklosporino kompozicijomis, turinčiomis didelį bioprieinamumą, kuriose yra 0,5-2 svorio dalys vieno arba daugiau amorfinių ciklosporinų, geriausia ciklosporino A ir/arba ciklosporino G, 6-9 svorio dalys vieno arba daugiau sočiųjų C₁₀-C₂₂ riebalų hidroksirūgščių polietilenglikolio esterių, ypač SOLUTOL® HS 15, ir 1-3 svorio dalys vieno arba daugiau mono- arba polihidroksilinių alkoholių, geriausia etanolio ir propilenglikolio.

Vaistinė forma pagaminama, iš pradžių ištirpinant amorfinį ciklosporiną etanolyje, ir maišant dedamas propilenglikolis ir Solutol®, kol susidaro skaidrus, klampus tirpalas, kuris gerai žinomu būdu išpilstomas į buteliukus kaip geriamasis tirpalas, arba juo užpildomos kapsulės.

Šis išradimas yra susijęs su ciklosporino, ypač ciklosporino A, turinčiomis skystomis kompozicijomis, skirtomis peroraliniam vartojimui.

Ciklosporinai yra neutralūs cikliniai peptidai, kuriuos gamina mikrobai. Svarbiausias ciklosporinų atstovas yra ciklosporinas A, kuris yra naudojamas transplantacijos terapijoje organų atmetimo slopinimui ir kaulų smegenų transplantacijoje. Pats ciklosporinas A, jo mikrobiologinis gavimas, išskyrimas ir išgryninimas iki amorfinių bespalvių miltelių yra aprašytas Vokietijos patente Nr. 2455859.

Ciklosporinas A vis plačiau naudojamas autoimuninių ligų, tokių kaip psoriazė, uveitas, nefrotinis sindromas ir kt., gydymui.

Aprašytos ciklosporinų priešuždegiminės ir priešparazitinės savybės.

Dėl ciklosporino hidrofobinės prigimties yra sunku pagaminti farmacinės kompozicijas, turinčias didelį veikliojo ingrediento bioprieinamumą. Be to, žinomos dozuotos formos rodo labai plačias farmakokinetinių parametrų inter- ir intraindividualias variacijas. Imant tą pačią dozę, ciklosporino kiekiai atskirų pacientų kraujyje keičiasi 50 %. Absorbcija plačiai kinta net ir vieno ir to paties paciento atveju. Vienok imunosupresinei terapijai būdingas labai siauras langas tarp nuo dozės priklausančių pašalinių efektų ir transplantuoto organo atmetimo.

Maži bioprieinamumai visų pirma yra priskiriami blogam ciklosporino tirpumui ciklosporinų mišinyje dozuotose vandenį turinčiose formose.

Todėl labai daug kartų buvo mėginta spręsti šias farmacinės problemas.

Žinomose ir prekybinėse dozuotose formose naudojamos atitinkamos komplikotos liofilinių ir hidrofilinių tirpiklių, bei tirpimą pagerinančių detergentų sistemos, norint ištirpinti ciklosporinus ir išlaikyti juos vandeninių sistemų tirpale. Jos susideda mažiausiai iš 4 ingredientų, būtent iš veikliojo ingrediento, augalinio aliejaus, etanolio ir paviršiaus aktyviosios medžiagos.

JAV patente Nr. 4388307 aprašomas aliejaus ir etanolio, kaip tirpiklių, panaudojimas kartu su kotirpikliais. Remiantis šiuo patentu, prekybiniai geriausi

ciklosporino tirpalai turi alyvų aliejų, etanolį ir Labrafil®, kaip paviršiaus aktyviąją medžiagą. Tačiau ši receptūra susijusi su problemomis. Aliejai ir paviršiaus aktyvieji tirpikliai dažnai turi nemalonų kvapą ir/arba skonį. Be to, aliejai su nesočiomis riebalų rūgštimis yra linkę apkarsti.

Iš antros pusės, aliejaus turinčiose receptūrose yra reikalingas gana didelis etanolio kiekis. Tačiau didelis etanolio kiekis sukelia sunkumus, skiriant šiuos produktus vaikams, ir susijęs su laikymo problemomis.

Jeigu receptūra naudojama kapsulių užpildymui, norint išvengti nugaravimo, reikalingas papildomas baigiamasis apdorojimas, įpakuojant į formuotus paketus iš aliuminio.

Naujesnės dozuotos formos, aprašytos Didžiosios Britanijos patente Nr. 2222770, susiję su šios problemos sprendimo būdais, panaudojant mikroemulsijų pagaminimą. Šios sistemos susideda iš 4-6 komponentų, kurie sudaro sudėtingą veikliojo ingrediento, lipofilinės, hidrofilinės fazės ir paviršiaus aktyviosios medžiagos sistemą. Šio tipo sistemos pasižymi padidintu kryžminių reakcijų pavojumi ir pavojumi, kad pacientas netoleruos kurios nors iš panaudotų medžiagų.

Vokietijos patente Nr. 3924207 aprašomas stabilių vandeninių intraveninėms injekcijoms skirtų tirpalų gavimo būdas, kuriame sumaišoma:

- a) 1 svorio dalis ciklosporino,
 - b) 8-13 svorio dalių vieno arba daugiau sočiųjų riebalų hidroksirūgščių polietilenglikolio monoesterių ir
 - c) 1-3 svorio dalys vieno arba daugiau mono- ir/arba polihidroksilinio alkoholio.
- Šiame patente nebuvo pagamintos ir ištirtos vaistinės formos, kurios galėtų būti vartojamos peroraliniu būdu. Bandant praskiesti tokias receptūras vandeniu, ciklosporinas iškrenta į nuosėdas, o tai labai pablogina bioprieinamumą.

Visos prekybinėse dozuotose formose yra aliejiniai lipofiliniai ingredientai (kukurūzų aliejus, riešutų aliejus, kukurūzų aliejaus mono-, di-, trigliceridai) ir vienas arba daugiau detergentų bei mono- arba polihidroksiliniai alkoholiai.

Iš DE-A Nr.3843054 matoma, kad ortorombinės kristalinės formos, tokios kaip CY-A/X-II ir ypačiai CY-A/X-III, yra ypačiai tinkamos vaistinėms formoms gauti. Teigiama, kad tokiose kompozicijose yra stabilios, mažų dalelių formos ciklosporinas,

ir/arba jo stabilumas yra geresnis, arba jo išsilaisvinimo charakteristikos yra tinkamesnės. Tokios formos yra tinkamesnės vietiniam derminiam arba vietiniam oftalmologiniam vartojimui. Aprašytą nesolvatuotų ortorombinių kristalinių formų gavimo, panaudojant ultragarsą, būdą yra sunku įgyvendinti pramoniniu mastu. Taip pat parodyta, kad amorfinės formos ciklosporinas yra mažiau tinkamas dozuotų formų gamyboje.

Pagal šį išradimą, aprašytosios problemos gali būti išspręstos, remiantis netikėtu atradimu, kad peroraliniam vartojimui skirtose ciklosporino dozuotose formose, turinčiose paprastą sudėtį ir didelį bioprieinamumą, kurios turi geriamųjų tirpalų arba kapsulių formą, ir kuriose yra:

- a) 0,5-2, geriausia 1, svorio dalys vieno arba daugiau amorfinių ciklosporinų, kaip veikliųjų ingredientų,
 - b) 6-9, geriausia 7,5, svorio dalys vieno arba daugiau sočiųjų C_{10} - C_{22} riebalų hidroksirūgščių polietilenglikolio monoesterių, geriausia SOLUTOL® HS 15,
 - c) 1-3, geriausia 2, svorio dalys vieno arba daugiau mono- arba polihidroksilinių alkoholių, kaip kotirpiklių, geriausia etanolio ir propilenglikolio,
- ciklosporino(ų) tirpumas yra labai padidėjęs, jeigu išlaikomi šie specifiniai kiekių santykiai.

Paprastai to nebuvo galima numatyti, nes palyginamosiose dozuotose formose riebalų rūgščių polietilenglikolių esteriai naudojami tiksliai kaip papildomos tirpimą gerinančios medžiagos tarp hidrofobinės ir hidrofilinės fazės.

Tuo labiau stebėtina, kad tokia receptūra parodė bioekvivalentiškumą prekybiniams produktams (žr. aukščiau).

Ypatingai nebuvo galima iš anksto numatyti, kad tokia paprasta, be lipofilinio komponento receptūra galėtų turėti tokį didelį bioprieinamumą.

Be to, buvo rasta, kad tiksliai panaudojant amorfinį ciklosporiną peroralinio vartojimo formose, gaunamas ypatingai geras tirpumas receptūrose, turinčiose >5 % ciklosporino, kuris išsilaiko tirpale praskiedus vandeniu, ir gaunamas stabilus skaidrus tirpalas.

Taigi, šis išradimas yra susijęs su peroralinio vartojimo dozuotomis formomis, kurios yra geriamieji tirpalai arba kapsulės, kuriose yra šie ingredientai tokiais kiekių santykiais:

a) 0,5-2, geriausia 1, svorio dalys vieno arba daugiau ciklosporinų, ypačingai ciklosporino A arba G, kurie naudojami amorfinės formos,

b) 6-9, geriausia 7,5, svorio dalys vieno arba daugiau sočiųjų C_{10} - C_{22} riebalų hidroksirūgščių polietilenglikolio monoesterių molekulėje sujungtų komponentų, ypačingai SOLUTOL® HS 15,

c) 1-3, geriausia 2, svorio dalys vieno arba daugiau mono- arba polihidroksilinių alkoholių, kaip tirpiklių, geriausia etanolio ir propilenglikolio.

Gaminant vaistinę formą pagal šį išradimą, reikia stengtis, kad būtų išlaikomi kiekių santykiai ir kad iš pradžių būtų pilnai ištirpinamas ciklosporinas, nepertraukiamai maišant kambario temperatūroje, o po to, taip pat nepertraukiamai maišant kambario temperatūroje, pridedamas propilenglikolis ir Solutol® H 15. Pagal šį būdą gauti tirpalai turi 100 mg/ml veikliojo ingrediento. Baigiamasis geriamųjų tirpalų arba kapsulių apdorojimas atliekamas gerai žinomu būdu, pvz., kiekvienoje pagamintoje kapsulėje yra 100 mg, 50 mg arba 25 mg veikliojo ingrediento.

Kompozicijos pagal šį išradimą pagaminimas smulkiai išaiškintas toliau duodamuose pavyzdžiuose.

1 pavyzdys

100 g amorfinio ciklosporino A ištirpinama 127 ml etanolio, maišant kambario temperatūroje. Po to, toliau maišant kambario temperatūroje, pridedama 96 ml propilenglikolio. Gavus skaidrų ciklosporino A tirpalą, toliau maišant, pridedama 750 g Solutol® HS 15. Susidaro skaidrus, klampus tirpalas, kuriame yra 100 mg/ml ciklosporino A.

2 pavyzdys

Ciklosporino tirpalas, gautas pagal 1 pavyzdį, praskiedžiamas vandeniu 1:40 santykiu. Gautas tirpalas išlieka skaidrus ir stabilus daugiau nei keletą mėnesių.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Naujos peroralinio vartojimo geriamųjų tirpalų arba kapsulių formos ciklosporino kompozicijos, besiskiriančios tuo, kad jos turi paprastą sudėtį ir didelį bioprieinamumą, kuriose yra:

a) 0,5-2, geriausia 1, svorio dalys vieno arba daugiau amorfinių ciklosporinų, kaip veikliojo ingrediento,

b) 6-9, geriausia 7,5, svorio dalys vieno arba daugiau sočiųjų C_{10} - C_{22} riebalų hidroksirūgščių polietilenglikolio monoesterio(ų), geriausia SOLUTOL® HS 15,

c) 1-3, geriausia 2, svorio dalys vieno arba daugiau mono- arba polihidroksilinių alkoholių, kaip kotirpiklių, geriausia etanolio ir propilenglikolio, ir jų pagaminimas.

2. Dozuota forma pagal 1 punktą, besiskirianti tuo, kad kaip veiklųjį ingredientą naudoja amorfinės formos ciklosporiną A arba ciklosporiną G.

3. Naujų peroralinio vartojimo geriamųjų tirpalų arba kapsulių formos ciklosporino kompozicijų, turinčių paprastą sudėtį ir didelį bioprieinamumą, pagal 1 ir 2 punktus gavimo būdas, besiskiriantis tuo, kad maišant kambario temperatūroje

a) 100 g amorfinio ciklosporino, ypatingai ciklosporino A, ištirpina 127 ml etanolio,

b) taip pat maišant kambario temperatūroje, prideda 96 ml propilenglikolio, ir po to, taip pat maišant kambario temperatūroje,

c) prideda 750 g Solutol® HS 15,

ir gauna skaidrų, klampų ciklosporino A tirpalą, kurį gerai žinomu būdu išpilsto į buteliukus kaip geriamąjį tirpalą, arba juo užpildo kapsules.