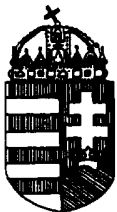


(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

211 685 A9

(21) A kérelem ügyszáma: P/P 00 318
(22) A bejelentés napja: 1995. 06. 21.
(30) Elsőbbségi adatok:
88/21 754 1988. 09. 16. GB
89/02 903 1989. 02. 09. GB
89/02 900 1989. 02. 09. GB

Az alapul szolgáló szabadalom
száma: 2 222 770 országkódja: GB
Az alapul szolgáló külföldi szabadalomnak
az oltalmi idő számítása szempontjából
figyelembe veendő kezdő napja: 1989. 09. 12.
Az oltalom e naptól számított 20 évig tartható fenn.
A hazai oltalom kezdete: 1994. 07. 01.

(51) Int. Cl.⁶

A 61 K 9/10

A 61 K 9/06

A 61 K 9/107

A 61 K 9/48

A 61 K 38/13

(72) Feltalálók:

dr. Hauer, Birgit, Lahr (DE)
Posanski, Ulrich, Freiburg (DE)
dr. Richter, Friedrich, Schönbühl-Urtenen (CH)
dr. Meinzer, Armin, Freiburg (DE)

(73) Szabadalmaz:

SANDOZ AG., Bazel (CH)

(74) Képvisező:

DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.,
Budapest

(54)

Ciklosporinokat tartalmazó gyógyászati kompozíciók

Az átmeneti oltalom az 1.-57. igénypontokra vonatkozik.

A találmány új, hatóanyagként ciklosporinokat tartalmazó galénuszi készítményekre vonatkozik.

A ciklosporinok szerkezetiileg megkülönböztetett gyűrűs, többszörösen N-metilezett endekapeptidok osztályát képezik, amelyek általában farmakológiai, különösen immunszuppresszív, gyulladásgátló és/vagy parazitaellenes hatásokat mutatnak. Az elsőként izolált ciklosporin – egyszersmind e vegyületcsoport törzsvegyülete – természetes anyag, az (A) képletű ciklosporin A egy gomba metabolitja, amely jelenleg Sandimmun^R, illetve Sandimmune^R néven kereskedelmi forgalomban van. Az (A) képletben –MeBmt– jelentése a (B) képletű N-metil-(4R)-4-but-2E-en-1-il-4-metil-(L)-treonil-csoport, ahol –x-y– jelentése transz térállású –CH=CH– csoport.

Mindeddig a vegyületcsoport törzsvegyülete, azaz a ciklosporin A keltette a legnagyobb érdeklődést. A klinikai kísérletek során a ciklosporint immunszuppresszív hatóanyagként különösen szervátültetések – például tüdő-, szív-, kombinált tüdő-szív-, máj-, vese-, hasnyálmirigy-, csontvelő-, bőr- és szaruhártyaátültetések – során, különösen allogén (más egyénekből származó) szervek átültetésekre alkalmazták. E területen a ciklosporin A-val figyelemre méltó sikert értek el.

Ezzel egyidejűleg behatóan vizsgálták a ciklosporin A alkalmazási lehetőségeit különböző autoimmun betegségekben és gyulladással járó állapotokban, különösen olyan gyulladással járó megbetegedésekben, amelyek kórérdete autoimmun komponensű; ilyen betegségek például az ízületi gyulladás (így a reumás ízületi gyulladás, a krónikus, a súlyosbodó és a torzulással járó ízületi gyulladások), valamint a reumás megbetegedések. E területeken számos eredményt értek el mind *in vitro*, mind állatmodelleken végzett kísérletekben, sőt klinikai vizsgálatok során is. Ezeket az eredményeket az irodalomban részletesen közölték. A ciklosporin A kezelést konkrétan ajánlották az alábbi autoimmun megbetegedések esetében: autoimmun hematológiai betegségek (így a hemolitikus vérszegénység, az aplasztikus vérszegénység, a kizárólag vörös vértestekhez kapcsolódó vérszegénység, és az ideopátiás trombotocitopenia); a szisztémás Lupus erythematosus, többszörös porcgyulladás, szkleroderma, Wegener-féle granulomatózis, bőr-izomgyulladás, krónikus, aktív májgyulladás, s Glyox izomgyengeség, pszoriázis, Steven-Johnson tünetcsoport, idiopátiás zsírszéklet, autoimmun, gyulladással járó bélbántalmak (így például a fekélyes vastagbélgyulladás és a Crohn-féle betegség); a belső elválasztási eredetű szembetegségek. Graves-betegség, sclerosis multiplex, szarkoidózis, az elsődleges epeút-elzáródással járó májsugorodás, az elsődleges fiatalkori cukorbetegség, az elülső és hátsó uveagyulladás, a száraz szaruhártyakötőhártyagyulladás, tavaszi szaruhártyakötőhártyagyulladás, intersticiális tüdőfibrozis, pszoriázisos ízületi gyulladás és veseglomerulus-gyulladás (nefrózisos tünetcsoporttal vagy a nélkül, például az idiopátiás nefrotikus tünetcsoport és a csekély változással járó vesebántalmak).

A kutatások további tárgyát képezte a ciklosporin A alkalmazásának lehetőségei paraziták, különösen proto-

zoa-okozta fertőzésekben, így például malária, kokciidiomikózis és bélférgesség kezelésére; újabban megkísérelték daganatgátlószerként való alkalmazását tumorok rezisztenciájának megszüntetésére vagy csökkentésére.

A ciklosporin A fölfedezése óta számos, ternaészetben előforduló ciklosporint különítettek el és azonosítottak, és nagy számú további, nem természetes ciklosporint állítottak elő teljes vagy félszintézissel vagy módosított tenyésztési módszerek alkalmazásával. Ennek következtében a ciklosporinok vegyületcsoportja például magában foglalja a természetben előforduló A-Z termékeket [Helv. Chim. Acta 60, 1247 (1977); ugyanott 65, 1655 (1982); Europ. J. Appl. Microbiology and Biotechnology 14, 273 (1982); valamint Progress in Allergy 38, 28 (1986)], továbbá különböző, nem természetes eredetű ciklosporinszármazékokat, valamint szintetikus ciklosporinokat, így az úgynevezett dihidro-ciklosporinokat [amelyekben a fenti (B) képletben lévő –x-y– csoport telített, azaz –CH₂-CH₂-csoportot jelent]; a leszármaztatott (derivatizált) ciklosporinokat (amelyekben például a ciklosporinmolekula 3-as helyzetű szarkozilcsoportjának α-szénatomján további szubsztituens kötődik); valamint azokat a ciklosporinokat, amelyekben az MeBmt-csoport izomer alakban van (például ahol a 6' és 7' helyzetekben a konfiguráció inkább cisz, mint transz); továbbá olyan ciklosporinokat, amelyekben a peptidszekvencián belül egyes helyzetekben más aminosavak vannak. Az utóbbi termékeket például az R. Wenger által a ciklosporinok előállítására kidolgozott szintetikus módszerei állították elő [lásd a fenti irodalmi idézeteket, valamint a 4 108 985, 4 210 581 és 4 220 641 számú egyesült államokbeli szabadalmi leírásokat, továbbá a 0 034 567 és 0 056 782 számú európai közrebocsátási iratokat; a 86/02 080 számú PCT közrebocsátási iratot; valamint a következő irodalmi helyeket: Transp. Proc. 15, Suppl. 1:2230 (1983); Angew. Chem. Int. Ed. 24, 77 (1985); Progress in the Chemistry of Organic Natural Products 50, 123 (1986)].

Így a ciklosporinok vegyületcsoportja valóban igen nagy, és magában foglalja például a [Thr]²-, [Val]²-, [Nva]²- és [NVA]²-[Nva]⁵-ciklosporin A-t (ezek ciklosporin C, D, G, illetve M néven is ismertek), továbbá a [3-0-acil-MeBmt]¹-ciklosporin A-t (amely ciklosporin A acetát néven is ismert); a [dihidro-MeBmt]¹-[Val]²-ciklosporin A-t (dihidrociklosporin D); [(D)-fluor-metil-Sar]³-ciklosporin A-t, [(D)Ser]⁸-ciklosporin A-t, [MeIle]¹¹-ciklosporin A-t, [(D)MeVal]¹¹-ciklosporin A-t (ciklosporin H); [MeAla]⁶-ciklosporin A-t; [(D)Pro]³-ciklosporin A-t és így tovább.

[A ciklosporinok elnevezésére jelenleg használatos nomenklatura szerint ebben a szabadalmi bejelentésben az elnevezést a ciklosporin A-ra vonatkoztatjuk. Ennek alapján először megadjuk azokat az aminosavcsoportokat, amelyek különböznek a ciklosporin A-ban jelenlévő aminosavcsoportoktól (például „[(D)Pro]³” azt jelenti, hogy az adott ciklosporinmolekulában a 3-as helyzetben -Sar- csoport helyett -(D)Pro- csoport van), s ezt követően a „ciklosporin A” megjelöléssel a

molekulának azokat a részeit jelöljük, amelyek a ciklosporin A molekula megfelelő részeivel azonosak. Az egyes csoportokat az 1-es helyzetű -MeBmt- vagy -dihidro-MeBmt-csoporttól kiindulva számozzuk.]

A fentebb felsorolt számos ciklosporin hasonló vagy még specifikusabb gyógyászati lehetőséget mutat, mint az eredeti ciklosporin A: egyes termékek például különösen hatásosak daganatok rezisztenciájának az átfordításában a citosztatikus terápia céljára, és az irodalomban több javaslatot tettek gyógyászati alkalmazásukra.

A ciklosporinnal elért jelentős haladás ellenére – különösen a szervátültetések és az autoimmun megbetegedések terápiájának területén – nehézségek merültek fel hatásosabb és célszerűbb adagolási formák kidolgozása során, valamint a nem kívánt káros mellékhatások – különösen vesekárosító hatások – fellépése következtében, amelyek komoly akadályokat gördítettek a ciklosporinok terápiás lehetőségeinek kiterjesztésében. A ciklosporinok jellegzetes módon igen hidrofób természetűek. Az eddig alkalmazott – például orális adagolásra használt – folyékony gyógyszerformákban főként etanolt vagy olajokat vagy hasonló vivőanyagokat alkalmaztak. Így például a kereskedelmi forgalomban beszerezhető ivólében vivőanyagként etanolt és olivajolajat, valamint felületaktív szerként labrafilt alkalmaznak (lásd például a 4 388 307 számú egyesült államokbeli szabadalmi leírást). Az ilyen ivólé és az ehhez hasonló készítmények alkalmazása azonban különböző nehézségekkel jár.

Az olajok vagy olaj-alapú vivőanyagok alkalmazása a készítmények ízét kellemetlenné teheti, és – különösen hosszas alkalmazás során – a készítmény ízletességét csökkenti. E hatások zselatinkapszula alkalmazásával kiküszöbölhetők. A ciklosporin oldatban tartása végett azonban az etanoltartalomnak magasnak kell lennie. Ha az etanol akár a kapszulából, akár más gyógyszerformából – például kinyitás során – elpárolog, akkor a ciklosporin csapadék formájában kiválik. Ha ezeket a készítményeket például lágyzselatinban kapszulázzuk, akkor a nehézség abban jelentkezik, hogy a kapszulázott terméket légzáró tartályban, például légzáró fóliában, így légzáró alumínium-buborékfóliában kell elhelyezni. Ennek következtében a termék több helyet foglal el, és költségesebbé válik. A készítmények tárolási körülményei is távol esnek az ideális körülményektől.

A jelenleg alkalmazott orális ciklosporin készítmények biológiai hasznosulása („bioavailability” értéke) csekély, és a beteg egyének szerint, a különböző betegségek szerint, sőt ugyanazon egyén esetében a terápia különböző időpontjaiban is változó. Az irodalmi adatok szerint a jelenleg terápiásan alkalmazott, kereskedelmi forgalomból beszerezhető ciklosporinivólemek átlagos abszolút biológiai hasznosulása mindössze körülbelül 30%, és az egyes betegcsoportok között jelentős mértékben változik: más az értéke például a máj-átültetések során történő alkalmazáskor (ekkor a biológiai hasznosulása viszonylag csekély) és csontvelőátültetések során (amikor a biológiai hasznosulása vi-

szonylag magas). A különböző betegeken a biológiai hasznosulás változása igen széles határok között mozog: egyes betegeken 1% vagy néhány %, más betegeken 90% vagy ennél is több. Továbbá, amint ezt már fentebb megjegyeztük, a kezelés időtartamának előrehaladásával egyénenként gyakran megfigyelhető a biológiai hasznosulás kifejezett változása.

Immunszuppresszív szempontból hatásos terápia megvalósítására a ciklosporin vér-, illetve vérplazmakoncentrációját meghatározott tartományban kell tartani. A kívánt tartomány a kezelésre szoruló állapottól függően változhat: például aszerint, hogy a kezelés célja szervkilökés megelőzése vagy valamilyen autoimmun megbetegedés leküzdése; továbbá aszerint, hogy a ciklosporin-kezeléssel egyidejűleg más immunszuppresszív terápiát alkalmaznak-e vagy sem. A jelenleg szokásos adagolási formákkal elért biológiai hasznosulási értékek jelentős ingadozása következtében a kívánt vérplazmakoncentrációk eléréséhez szükséges napi adagok betegenként jelentős mértékben változnak, sőt egyetlen beteg esetében is ingadoznak. Ennek következtében a ciklosporinnal kezelt betegek vér-, illetve vérplazmakoncentrációit szabályszerinti időközönként ellenőrizni kell. A vér-, illetve vérplazmakoncentrációkat általában radioimmun-meghatározással vagy ezzel egyenértékű immunmeghatározó módszerrel – például monoklón antitesttel – szabályszerint mérik, s ez elkerülhetetlenül időrabló, kényelmetlen, és erősen megnöveli a kezelés összköltségét.

A fentebb említett nyilvánvaló gyakorlati nehézségeken kívül a jelenleg kapható, orálisan adagolható gyógyszerformák nem kívánt mellékhatásokat idézhetnek elő.

Az irodalomban mind a szilárd, mind a folyékony orális adagolási formákkal kapcsolatos problémák megoldására számos javaslatot tettek. Állandóan jelentkezett azonban a ciklosporinok – például a ciklosporin A – csekély oldhatóságával kapcsolatos nehézség: ez az anyag vizes közegekben rosszul oldódik. Szükséges olyan adagolási forma kidolgozása, amely a ciklosporint a célszerű alkalmazásra kielégítően magas koncentrációban tartalmazza, s egyszersmind a biológiai hasznosulás kritériumainak is eleget tesz, azaz lehetővé teszi a hatásos felszívódást a gyomorból vagy a bélből, s ennek következtében állandó és megfelelően magas vér-, illetve vérplazmakoncentrációk elérését is.

A ciklosporinok orális adagolásával kapcsolatban jelentkező különleges nehézségek elkerülhetetlenül oda vezettek, hogy a ciklosporint csak viszonylag kevésbé súlyos vagy veszélyes kórállapotok kezelésére alkalmazzák. Ebben a vonatkozásban különösen nehéz volt a ciklosporin-kezelés bevezetése az autoimmun megbetegedések és más – a bőrt érintő – megbetegedések, például az atopikus bőrgyulladás és a pszoriázis kezelésére, valamint – amint ezt széles körben javasolták – a hajnövekedés serkentésére, például az öregedés vagy betegség következtében fellépő kopaszodás kezelésére.

A fentiek következtében – bár az orálisan végzett ciklosporin-kezelés azt eredményezte, hogy a ható-

anyag jelentős mértékben javította például pszoriázisos betegek állapotát – az orális kezelést követő mellékhatások veszélye meggátolta a hatóanyag általános alkalmazását. Különböző javaslatokat tettek a ciklosporinok – például a ciklosporin A – alkalmazására helyi (topikus) formában, és a hatóanyag helyi felszabadítására alkalmas több gyógyszerformát írtak le. A helyi alkalmazásra irányuló kísérletek azonban mindeddig nem vezettek kimutathatóan hatásos terápiás eredményre. A bőrön át hatásos felszabadulást biztosító, helyileg alkalmazható gyógyszerforma – amely például pszoriázis kezelésére alkalmas – lehetővé tenné a ciklosporin-kezelést egy jelentős betegpopuláció számára.

A találmány által lehetővé válik új, ciklosporint tartalmazó galénuszi készítmények előállítása mikroemulzió-előkoncentrátum alakjában az alábbiakban pontosan meghatározott, különleges oldószerközegek alkalmazásával, amelyek a ciklosporinokkal – például a ciklosporin A-val – kapcsolatos eddigi nehézségeket kiküszöbölik vagy lényegesen csökkentik. Közelebbről azt találtuk, hogy a találmány szerinti eljárással olyan szilárd, félszilárd és folyékony készítmények állíthatók elő, amelyek a ciklosporint kielégítően magas koncentrációban tartalmazzák például megfelelő orális adagolás céljára, s egyúttal a készítmény hatáshatása is javul, ami például a biológiai hasznosulás jellemzőiben mutatkozik meg.

Részletesebben: azt találtuk, hogy a találmány szerinti eljárással előállított készítmények lehetővé teszik a ciklosporin hatásos adagolását a felszívódás és biológiai hasznosulás egyidejű fokozásával, valamint a felszívódásban és a biológiai hasznosulás mértékében jelentkező ingadozás csökkentését mind a ciklosporinnal kezelt betegségek típusa, mind az egyéni betegek vonatkozásában. A találmány elveinek alkalmazásával olyan ciklosporin-adagolási formák állíthatók elő, amelyek lehetővé teszik a vér, illetve vérplazma ciklosporinkoncentrációja ingadozásának csökkentését a betegek, valamint a különböző betegcsoportok között. Ennek következtében a találmány révén lehetővé válik a ciklosporin-adagok csökkentése a megkívánt terápiás hatás elérése mellett. Ezenfelül a találmány szerinti eljárással előállított készítmények (az alábbiakban röviden: találmány szerinti készítmények) révén lehetővé válik a ciklosporinnal kezelt egyének napi adagolási szükségletének pontosabb standardizálása és optimalizálása olyan betegcsoportok esetében is, amelyek ekvivalens terápiában részesülnek.

Az egyedi adagolási mennyiségek szorosabb standardizálásával és a vér-, illetve vérplazmaszintek állandósulása útján, valamint az adagolás és a kiváltott biológiai válasz paramétereinek különböző betegcsoportjaiban való egyenletesebb megfelelése következtében az ellenőrzési igények, tehát a kezelési költségek is lényegesen csökkenthetők.

A ciklosporin igényelt adagjainak csökkentésével és a biológiai hasznosulás jellemzőinek standardizálása útján a találmány lehetőséget ad nem-kívánt mellékhatások előfordulásának a csökkentésére, különösen vesetoxikus reakciók elkerülésére ciklosporinnal kezelt betegeken.

A találmány révén továbbá lehetővé válik nem alkanolra alapozott készítmények előállítása, amelyek például etanoltól teljesen vagy lényegében mentesek lehetnek. Az ilyen készítményekkel kapcsolatban stabilitási és feldolgozási nehézségek – amelyek az ismert alkanolos készítmények esetében mindig felmerülnek – nem jelentkeznek. A találmány révén tehát lehetővé válik többek között olyan készítmények előállítása, amelyek például alkalmasabbak kemény- vagy lágyzselatin kapszulaforma készítésére, és a csomagolás során egyáltalán nem, vagy lényegében nem okoznak nehézséget (amint ezt például fentebb a lágyzselatin-kapszulák esetében említettük).

A helyi alkalmazás vonatkozásában a találmány szerinti eljárással új, ciklosporint, például ciklosporin A-t hatóanyagként tartalmazó galénuszi készítmények állíthatók elő, amelyekkel a bőrt érintő autoimmun betegségek – különösen a felhám beteges burjánzásával és/vagy szarusodásával járó bőrmegbetegedések, főként a pszoriázis és az atopikus bőrgyulladás kedvező kezelése megvalósítható. A találmány szerinti, helyileg alkalmazható készítmények a kopaszodás kezelésére, például a haj növekedésének elősegítésére is alkalmazhatók.

A találmány szerinti eljárás egyik vonatkozásában lehetővé teszi hatóanyagként ciklosporint tartalmazó olyan gyógyászati készítmények előállítását, amelyek „mikroemulzió-előkoncentrátum” alakúak.

Ebben a leírásban „mikroemulzió-előkoncentrátumon” olyan rendszert értünk, amely vízzel érintkezve – például víz hozzáadásának hatására – mikroemulziót képez. Mikroemulzió a kifejezés általános értelmében olyan nem opak vagy lényegében nem opak kolloid diszperziót értünk, amely vízből és szerves komponensekből áll, beleértve hidrofób (lipofil) szerves alkotórészeket is. A mikroemulziós jelleg egy vagy több, alábbiakban felsorolt jellegzetesség alapján állapítható meg. A mikroemulziók önként vagy lényegében önként képződnek, ha komponenseiket érintkezésbe hozzuk – azaz lényeges energiaközlés nélkül hozzuk érintkezésbe – például melegítés vagy erős hatású keverőberendezés vagy más típusú erős mozgítás nélkül. A mikroemulziók termodinamikai szempontból stabilak, egyfázisúak. Lényegében nem opak jellegűek, azaz átlátszók vagy opaleszkálók, ha optikai mikroszkóppal szemléljük őket. Zavartalan állapotban optikailag izotropok, jóllehet például röntgenvizsgálattal anizotrop szerkezetük figyelhető meg.

A mikroemulziók olyan diszpergált, külön részecskékből (cseppecskékből) álló fázist tartalmaznak, ahol a részecskék mérete 2000 Å-nél kisebb; ennek következménye, hogy optikailag átlátszók. A mikroemulzió részecskéi gömbalakúak lehetnek, bár más szerkezetek is megvalósíthatók, például lemezes, hexagonális vagy izotróp szimmetriájú, folyékony kristályok alakjában. A mikroemulziók cseppecskéinek vagy részecskéinek legnagyobb mérete (például átmérője) 1550 Å-nél kisebb, általában 100 és 1000 Å között van.

[A mikroemulziók jellemzőinek részletesebb tárgyalását lásd például: Rosof: Progress in Surface and

Membrane Science 12, 405. skk. oldalak, Academic Press (1975); Friberg: Dispersion Science and Technology 6, 317 (1985); valamint Müller és munkatársai: Pharm. Ind. 50, 370 (1988).]

A fentebb elmondottakból érthető, hogy a találmány szerinti eljárással előállított „mikroemulzió-előkoncentrátumok” olyan galénuszi rendszerek, amelyek hatóanyagként valamilyen ciklosporint tartalmaznak, és csupán vízzel érintkezve önként vagy lényegében önként mikroemulzió képzésére alkalmasak.

A „mikroemulzió-előkoncentrátum” jellegű, hatóanyagként ciklosporint tartalmazó gyógyászati készítmények újak. Ennek megfelelően a találmány révén lehetővé válik:

A) Hatóanyagként valamilyen ciklosporint tartalmazó „mikroemulzió-előkoncentrátum” gyógyászati készítmény előállítás

A hatóanyagként alkalmazott ciklosporinon kívül a találmány szerinti „olaj/víz típusú mikroemulzió-előkoncentrátum” készítmények a fentieknek megfelelően

- 1) hidrophil fázist;
- 2) lipofil fázist; és
- 3) valamilyen felületaktív szert tartalmaznak.

(„Gyógyászati készítményen” e leírásban és az igénypontokban olyan készítményeket értünk, amelyek komponensei vagy hatóanyagai önmagukban gyógyászati szempontból elfogadhatók, például orális adagolásra alkalmasak – ha a készítményt orális adagolásra szánjuk –, vagy helyi adagolásra elfogadhatók, ha a készítményt helyi adagolásra szánjuk.)

A ciklosporint a lipofil fázisba visszük be. Célszerűen mind a hidrophil, mind a lipofil fázis vivőanyagként szerepel.

A találmány szerinti eljárással előállított „mikroemulzió-előkoncentrátumok” általában olaj/víz (o/v) típusú mikroemulziók. Nyilvánvaló azonban, hogy az A) szerinti készítmények esetleg minimális mennyiségű vizet tartalmaznak, vagy egyébként o/v vagy v/o (víz/olaj) típusú mikroemulziókra jellemző finomszerkezetet mutatnak. A „mikroemulzió-előkoncentrátum” megjelölés ennek megfelelően mindegyik lehetséges esetre vonatkozik.

A találmány szerinti „mikroemulzió-előkoncentrátum” készítmények vízzel vagy más vizes közeggel való érintkezése útján kapott mikroemulziók termodinamikai stabilitással rendelkeznek, azaz környezeti hőmérsékleteken stabilak maradnak, például nem zavarosodnak, és hosszabb időn át sem képeznek a szabályos emulzióknak megfelelő méretű cseppeket vagy csapadékot. [Nyilvánvaló, hogy mikroemulzió előállításához megfelelő mennyiségű víz szükséges. A hígítás felső határértéke nem kritikus jellegű, például a „mikroemulzió-előkoncentrátumot” a vízhez 1:1 tömegarányban, például 1:5 vagy nagyobb tömegarányban tartalmazó rendszerek általában megfelelők.] Vízzel végbe-
menő érintkezéskor a találmány szerinti „mikroemulzió-előkoncentrátum” készítmények előnyösen olyan mikroemulziókat alkotnak, amelyek környezeti hőmérsékleteken stabilak maradnak, amit például bizonyít az,

hogy zavarosodás vagy csapadékképződés vizuálisan legalább 2 órán át, még előnyösebben legalább 4 órán át, legelőnyösebben legalább 12–24 órán át nem figyelhető meg. A találmány szerinti „mikroemulzió-előkoncentrátumokból” például hígítással kapható mikroemulziók átlagos részecskemérete körülbelül 1500 Å-nél kisebb, előnyösen körülbelül 1000 vagy 1100 Å-nél kisebb, például körülbelül 150–200 Å. Különösen előnyösek az A) szerinti olyan készítmények, amelyek

5 hidrophil fázisa

10 1.1. kis molekulatömegű mono- vagy polioxi-alkándiol di(1–5 szénatomos alkil)- vagy di(tetrahidrofurfuril)-étere vagy parciális étere, amely gyógyászati szempontból elfogadható; vagy

15 1.2. 1,2-propilénlikol.

Alkalmas 1.1. komponensek például a 2–12, különösen 4 szénatomos mono- vagy polioxi-, különösen mono- vagy dioxialkándiolok diéterei vagy parciális éterei, különösen parciális éterei. A mono- vagy polioxi-alkándiol egység előnyösen egyenes szénláncú. A találmány értelmében különösen előnyös az (I) általános képletű di- vagy parciális éterek alkalmazása, ahol az (I) képletben

20 R_1 jelentése 1–5 szénatomos alkil- vagy tetrahidrofurfurilcsoport;

R_2 jelentése hidrogénatom, 1–5 szénatomos alkil- vagy tetrahidrofurfurilcsoport; és

x jelentése 1-től 6-ig terjedő, különösen 1-től 4-ig terjedő egész szám, legelőnyösebben körülbelül 2.

30 A találmány szerinti eljárásban különösen előnyösen alkalmazhatók azok az (I) általános képletű termékek, amelyekben R_2 jelentése hidrogénatom.

A fentebb definiált éterekben az 1–5 szénatomos alkilcsoportok egyenes vagy elágazó szénláncúak lehetnek; ilyenek például a metil-, etil-, n-propil-, izopropil-, n-butil- és terc-butil-csoport.

Az ilyen éterek ismert vegyületek, és kereskedelmi forgalomban vannak, vagy ismert termékekhez hasonlóan állíthatók elő. A találmány szerinti eljárásban különösen előnyösen alkalmazhatók a Transcutol és Glycofurool kereskedelmi néven beszerezhető, ismert termékek.

35 A Transcutol az (I) általános képletű dietilglikolmonoetil-éter, ahol R_1 etilcsoportot, R_2 hidrogénatomot jelent, és x értéke 2.

40 A Glycofurool tetrahidrofurfuril-alkoholpolietilénlikoléter vagy α -(tetrahidrofuranil)-hidroxipoli(oxi-1,2-etándiol) néven is ismert anyag, amelynek (I) képletében R_1 jelentése 2-tetrahidrofurfurilcsoport, R_2 hidrogénatom, és x átlagértéke 1–2. Átlagos molekulatömege 190, forráspontja 80–100 °C/40 Pa, sűrűsége 20 °C-on körülbelül 1,070–1,090 g/ml, hidroxivértéke körülbelül 300–400, n_D^{40} értéke körülbelül 1,4545, viszkozitása 20 °C-on körülbelül 8–18 s/m² [lásd: „Handbook of Pharmaceutical Excipients (köz-
55 zétette az Amerikai Gyógyszerészeti Társaság és a Nagy-britanniai Gyógyszerész Társaság), 127. old. (1986); valamint Fiedler: „Lexikon der Hilfsstoffe”, 3. kiadás, 577. old. (1989)].

60 A Glycofurool tulajdonságai viszonylagos tisztaságá-

tól függően változnak: a silányabb minőségű termék jelentős mennyiségű tetrahidrofurfuril-alkoholt és egyéb szennyezéseket tartalmaz. A találmány szerinti eljárásban előnyös a Glycofurol 75 jelű termék alkalmazása, amelynek fizikai sajátosságai a fentiekben meghatározottak, s amelynek legalább 95%-a olyan (I) általános képletű frakció, ahol x értéke 1–2.

A fentebb 1.1.-ben és 1.2.-ben definiált komponensek alkalmazása különösen előnyösnek bizonyult olyan A) szerinti készítmények előállítására, amelyek hidrofíli fázisa különösen alkalmas vivőanyag a ciklosporin számára, amelynek hidrofíli fázisa lehetővé teszi, hogy a készítmény a terápiás alkalmazás, például orális adagolás céljára kielégítő mennyiségű ciklosporint tartalmazzon.

Azok az A) szerinti készítmények, amelyek a fentebb 1.1.-ben és/vagy 1.2.-ben hidrofíli fázisként meghatározott komponenseket tartalmazzák, természetesen ezen kívül egy vagy több további komponens tartalmazhatnak hidrofíli fázisként. Előnyösen azonban bármely további komponens olyan anyag, amelyben a hatóanyagként alkalmazott ciklosporin kielégítően oldható, amely tehát a ciklosporin vivőközegeként alkalmazott hidrofíli fázis hatékonyságát nem rontja. További, hidrofíli fázisú komponensekként rövid szénláncú – például 1–5 szénatomos – alkanolok, különösen etanol használható.

Jóllehet a jelen találmány értelmében hidrofíli fázisú komponensként alkanolok, például etanol alkalmazása figyelembe vehető, ez általában kevésbé előnyös. Az A) szerinti definiált készítmények előnyösen nem alkanolra alapozottak, azaz hidrofíli fázisú komponensként alkanolt túlnyomó mennyiségben nem tartalmazzák: a hidrofíli fázis célszerűen 50 tömeg%-nál kevesebb, még előnyösebben 25 tömeg%-nál, és legelőnyösebben 10 tömeg%-nál kevesebb alkanolos komponens tartalmaz. A hidrofíli fázis legcélszerűbben alkanolos komponensektől mentes vagy lényegében mentes, azaz 5%-nál kevesebb, előnyösen 2%-nál kevesebb, például 0–1% alkanolos komponens tartalmaz. Az „alkanol” különösen 1–5 szénatomos alkanolt, főként etanolt jelent.

A találmány szerinti eljárás egy különösen előnyös megvalósítási módja szerint az A) szerinti meghatározott készítmények hidrofíli fázisaként teljes mértékben vagy lényegében a fentebb 1.1.-ben vagy 1.2.-ben meghatározott komponenseket, különösen Transcutolt, Glycofurolt és/vagy 1,2-propilénlikolt alkalmazunk; legcélszerűbben kizárólag, vagy lényegében az 1.1.-ben vagy 1.2.-ben meghatározott komponenseket alkalmazzuk.

Különösen figyelemre méltók azok az A) szerinti készítmények, amelyek 1.1. komponense elsősorban Glycofurol, mivel kedvezően alkalmazhatók lágyzseltin-kapszulák előállítására. A találmány értelmében azt találtuk, hogy az ilyen készítmények meglepően előnyös stabilitással rendelkeznek, ami közönséges vagy magasabb hőmérsékleten végzett, hosszú időtartamú próbákkal igazolható. E készítmények különösen jól kielégítik a gyógyszertermékek szállítása és tárolása során általában jelentkező követelményeket, alkalmasak a felhasználónál hosszú időn át történő tárolásra,

például kórházakban, klinikákon és hasonló intézményekben történő felhasználás előtt.

Az A) szerinti meghatározott készítmények egy 2) lipofil fázist is tartalmazzák.

5 Lipofil fázisként alkalmazható komponensek mindazok a gyógyászati szempontból elfogadható oldószerek, amelyek a választott hidrofíli fázissal – például a fenti 1.1.-ben vagy 1.2.-ben meghatározott hidrofíli komponensekkel – nem elegyednek. Ezek az oldószerek célszerűen egyáltalán nem vagy lényegében nem felületaktívak. Lipofil fázisú 2) komponensekként különösen célszerűen alkalmazhatók például az alábbiak:

15 Zsírsav-trigliceridek, előnyösen a közepes szénláncú zsírsav-trigliceridek; különösen célszerű a közömbös olajok, például közömbös növényi olajok, főként a frakcionált kókuszdióolajok, így az ismert, és kereskedelmi forgalomból Miglyol néven beszerezhető termék (lásd: Fiedler, fentebb idézett mű, 808–809. old.), közelebről a következő termékek:

20 Miglyol 810: kaprilsav- és kaprinsav-triglicerideket tartalmazó, frakcionált kókuszdióolaj, molekulatömege körülbelül 520. Legfeljebb 2% 6 szénatomos, körülbelül 65–75% 8 szénatomos, körülbelül 25–35% 10 szénatomos és legfeljebb 2% 12 szénatomos zsírsav-csoportot tartalmaz, savszáma körülbelül 0,1, szappanosítási száma körülbelül 340–360, jódszáma legfeljebb 1;

25 Miglyol 812: kaprilsav- és kaprinsav-triglicerideket tartalmazó, frakcionált kókuszdióolaj, molekulatömege körülbelül 520. Legfeljebb 3% 6 szénatomos, körülbelül 50–65% 8 szénatomos, körülbelül 35–40% 10 szénatomos és legfeljebb 5% 12 szénatomos zsírsavcsoportot tartalmaz, savszáma körülbelül 0,1, szappanosítási száma körülbelül 330–345, jódszáma legfeljebb 1;

30 Miglyol 818: kaprilsav-, kaprinsav- és linolsav-triglicerid, molekulatömege körülbelül 510. Legfeljebb 3% 6 szénatomos, körülbelül 45–60% 8 szénatomos, körülbelül 25–40% 10 szénatomos, körülbelül 2–5% 12 szénatomos és körülbelül 4–6% 18 szénatomos zsírsavcsoportot tartalmaz, savszáma legfeljebb 0,2, szappanosítási száma körülbelül 315–335, jódszáma legfeljebb 10; és

35 Captex 355⁽¹⁾ (Capital City Products, PO. Box 569, Columbus, OH, USA) kaprilsav-kaprinsav-triglicerid; körülbelül 2% kaprinsav-, körülbelül 55% kaprilsav- és körülbelül 42% kaprinsavcsoportot tartalmaz, savszáma legfeljebb 0,1, szappanosítási száma körülbelül 325–340, jódszáma legfeljebb 0,5.

40 Alkalmazhatunk továbbá kaprilsav-kaprinsav-trigliceridet, így az ismert, kereskedelmi forgalomból Myritol néven beszerezhető terméket (lásd: Fiedler, idézett mű, 834. old.), közöttük a Myritol 813 jelű terméket, amelynek savszáma legfeljebb 1, szappanosítási száma körülbelül 340–350, jódszáma körülbelül 0,5.

45 Ebbe az osztályba tartozó további megfelelő termékek a Campul MCT (Capital City Products), Captex 300 (Capital City Products), Captex 800 (Capital City Products), Neobee M5 (Stepan, PVO Dep., 100 West Hunter Ave., Maywood, NJ 07 607, USA), valamint a Mazol 1400 (Mazer Chemicals, 3938 Porett Drive, Gurnee, IL, USA).

Lipofil fázisú komponensként különös előnnyel a Miglyol 812 termék alkalmazható.

Az A)-ban meghatározott, találmány szerinti készítmények továbbá 3) gyógyászati szempontból elfogadható felületaktív szert (nedvesítőszert) is tartalmaznak. A nedvesítőszert, azaz felületaktív komponens 3.1. hidrofíli vagy 3.2. lipofil felületaktív szert vagy azok keverékeit tartalmazhatja. Különösen előnyösen alkalmazhatók a nemionos hidrofíli és nemionos lipofil nedvesítőszerek. Felületaktív komponensekként például célszerűen alkalmazhatók az alábbi, hidrofíli nedvesítőszerek.

3.1.1. Természetes eredetű vagy hidrogénezett növényi olajok és etilén-glikol reakciótermékei, azaz polioxietilénezett, természetes eredetű vagy hidrogénezett növényi olajok, például a polioxietilénezett, természetes és hidrogénezett ricinusolajok. E termékek ismert módon kaphatók, például természetes vagy hidrogénezett ricinusolaj vagy annak frakciói és etilén-oxid reakciójával, például úgy, hogy az etilén-oxidot körülbelül 35-szöröstől körülbelül 60-szorosig terjedő molarányban vesszük, és adott esetben a szabad polietilén-glikol komponenseket a termékből eltávolítjuk (például az 1 182 388 és 1 518 819 számú német szövetségi köztársasági közvételteli iratokban leírt módszerekkel).

Különös előnnyel alkalmazhatók a Cremophor néven kereskedelmi forgalomból beszerezhető különböző tenzidok. Ezek közül különösen célszerűen használhatók: a Cremophor RH 40, amelynek szappanosítási száma körülbelül 50–60, savszáma 1-nél kisebb, jódszáma 1-nél kisebb, víztartalma 2% alatt van, n_D^{60} értéke körülbelül 1,453–1,457, HLB-értéke körülbelül 14–16; Cremophor RH 60, szappanosítási száma körülbelül 40–50, savszáma 1-nél kisebb, jódszáma 1-nél kisebb, víztartalma körülbelül 4,5–5,5%, n_D^{25} értéke körülbelül 1,453–1,457, HLB-értéke körülbelül 15–17; valamint a Cremophor EL, melynek molekulatömege (gőz-ozometrián mérve) körülbelül 1630, szappanosítási száma körülbelül 65–70, savszáma körülbelül 2, jódszáma körülbelül 28–32, n_D^{25} körülbelül 1,471 (lásd: Fiedler, idézett mű, 326–327. old.). E célra használhatók továbbá a Nikkol néven kereskedelmi forgalomból beszerezhető különböző tenzidok, például a Nikkol HCO 60, amely hidrogénezett ricinusolaj és etilén-oxid reakcióterméke, savszáma körülbelül 0,3, szappanosítási száma körülbelül 47,4, hidroxilszáma körülbelül 42,5, pH (5%) értéke körülbelül 4,6; a Color APHA, hidroxilszáma körülbelül 40, körülbelül 36,0 °C-on olvad, fagyáspontja körülbelül 32,4 °C, víztartalma körülbelül 0,03%.

3.1.2. Poli(oxi-etilén)-szorbitán-zsír-sav-észterek, például mono- és trilauril-, palmitil-, sztearil- és oleilészterek, így az ismert típusú, kereskedelmi forgalomból Tween néven beszerezhető termékek (lásd: Fiedler, idézett mű, 1300–1304. old.), így az alábbiak:

Tween 20: poli(oxi-etilén 20)-szorbitán-monolaurát;
Tween 40: poli(oxi-etilén 20)-szorbitán-monopalmitát;

Tween 60: poli(oxi-etilén 20)-szorbitán-monosztearát;

Tween 80: poli(oxi-etilén 20)-szorbitán-monooleát;

Tween 65: poli(oxi-etilén 20)-szorbitán-trisztearát;

Tween 85: poli(oxi-etilén 20)-szorbitán-trioleát;

Tween 21: poli(oxi-etilén 4)-szorbitán-monolaurát;

Tween 61: poli(oxi-etilén 4)-szorbitán-monosztearát; és

Tween 81: poli(oxi-etilén 5)-szorbitán-monooleát.

E csoportból különösen előnyösen alkalmazható a Tween 40 és a Tween 80.

3.1.3. Poli(oxi-etilén)-zsír-sav-észterek, például az ismert típusú és kereskedelmi forgalomból Myrj néven beszerezhető poli(oxi-etilén)-sztearinsav-észterek (lásd: Fiedler, idézett mű, 834. old.); valamint az ismert és kereskedelmi forgalomból Cetiol HE néven beszerezhető poli(oxi-etilén)-zsír-sav-észterek (lásd: Fiedler, idézett mti, 284. old.); e csoportból különösen jól használható a Myrj 52 jelű termék, D^{25} értéke körülbelül 1,1, op. körülbelül 40–44 °C, HLB értéke körülbelül 16,9, savszáma körülbelül 0–1, szappanosítási száma körülbelül 25–35.

3.1.4. Poli(oxi-etilén)-poli(oxi-propilén) kopolimerek, például az ismert típusú, kereskedelmi forgalomból Pluronic és Emkalyx néven beszerezhető termékek (lásd: Fiedler, idézett mű, 956–958. old.): E csoportból a találmány szerinti eljárásban különös előnnyel alkalmazható a Pluronic F68 jelű termék.

3.1.5. Poli(oxi-etilén)-poli(oxi-propilén) tömb-kopolimerek, például az ismert típusú, kereskedelmi forgalomból Poloxamer néven beszerezhető termék (lásd: Fiedler, idézett mű, 959. old.). E csoportból a találmány szerinti készítményekben célszerűen alkalmazható a Poloxamer 188 jelű termék.

3.1.6. A dioktil-szukcinát, a dioktil-nátrium-szulfoszukcinát, a di(2-etil-hexil)-szukcinát és a nátrium-laurilszulfát.

3.1.7. Foszfolipidek, különösen lecitinek (lásd: Fiedler, idézett mű, 731–733. old.). A találmányban például célszerűen alkalmazhatók a szójababból származó lecitinek.

3.1.8. A propilén-glikol zsírsavakkal alkotott mono- és diészterei, így a propilén-glikol-dikaprilát, propilén-glikol-dilaurát, propilén-glikol-hidroxi-sztearát, propilén-glikol-izosztearát, propilén-glikol-laurát, propilén-glikol-ricinoleát, propilén-glikol-sztearát (lásd: Fiedler, idézett mű, 1013. skk. oldalak). Különösen előnyösen alkalmazható az ismert, kereskedelmi forgalomból Miglyol 840 néven beszerezhető propilén-glikol-kapril-sav-kaprinsav-diészter (lásd: Fiedler, idézett mti, 809. old.). A Miglyol 840 legfeljebb körülbelül 3% 6 szénatomos, körülbelül 65–80% 8 szénatomos, körülbelül 15–30% 10 szénatomos és legfeljebb 3% 12 szénatomos zsírsavcsoportot tartalmaz, savszáma legfeljebb 0,1, szappanosítási száma körülbelül 320–340, jódszáma legfeljebb 1.

3.1.9. Epesavok, például epesavak alkálifémsói, így a nátrium-taurokolát.

Nedvesítőszerként például az alábbi, lipofil felület-aktív szerek alkalmazhatók:

- 3.2.1. A természetes eredetű, növényi olaj trigliceridek polialkilén-poliolokkal végzett átészterezési reakciójának termékei; ezek az átészterezési termékek ismertek, és például a 3 288 824 számú egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetett, általános eljárásokkal állíthatók elő. E termékek közé tartoznak a különböző természetes eredetű (például nem hidrogénezett) növényi olajok, például a kukoricaolaj, búzacsíraolaj, mandulaolaj, földimogyoróolaj, olívaolaj, pálmaolaj átészterezési termékei és azok polietilén-glikolokkal, különösen 200–800 átlagos molakulatömegű polietilén-glikolokkal alkotott keverékei. Ezek közül előnyösen alkalmazhatók azok a termékek, amelyek 2 mól természetes eredetű növényi olaj triglicerid és 1 mól (például 200–800 átlagos molekulatömegű) polietilén-glikol átészterezési reakciójával állíthatók elő. E vegyületcsoport átészterezési termékei ismertek, és a kereskedelmi forgalomból Labrafil néven szerezhető be (lásd: Fiedler, idézett mti, 707. old.). A találmány szerinti készítményekben különösen jól használható komponensként: a Labrafil M 1944 CS, amely búzacsíraolaj és polietilén-glikol átészterezési terméke, savszáma körülbelül 2, szappanosítási száma körülbelül 145–147, jódszáma körülbelül 60–90; valamint a Labrafil M 2130 C5, amely 12–18 szénatomos gliceridek polietilén-glikollal végbemenő átészterezésének terméke, op. körülbelül 35–40 °C, savszáma 2-nél kisebb, szappanosítási száma körülbelül 185–200, jódszáma 3-nál kisebb.
- 3.2.2. Mono-, di- és mono-digliceridek, különösen kaprilsav vagy kaprinsav glicerinnel végbemenő észterezési reakciójának termékei. E csoporthoz tartozó, előnyösen alkalmazható termékek például a túlnyomóan vagy lényegében kaprilsav- és kaprinsav-mono- és digliceridek, amelyek a kereskedelmi forgalomból Imwitor néven szerezhető be (Fiedler: idézett mű, 645. old.). A találmány szerinti készítményekben e vegyületcsoportból különösen jól alkalmazható az Imwitor 742 jelű termék, amely körülbelül 60 tömegrész kaprilsav és körülbelül 40 tömegrész kaprinsav glicerinnel végbemenő észterezési reakciójának a terméke, sárgás, kristályos massa, körülbelül 26 °C-on elfolyósodik, savszáma legfeljebb 2, jódszáma legfeljebb 1, szappanosítási száma körülbelül 235–275, mintegy 40–50% monogliceridet, legfeljebb 2% szabad glicerint tartalmaz, körülbelül 24–26 °C-on olvad, nem szappanosítható része legfeljebb 0,3%, peroxid száma legfeljebb 1.
- 3.2.3. A szorbitán-zsír-sav-észterek ismert és a kereskedelmi forgalomból például Span néven beszerezhető vegyületei; ilyenek a szorbitán-monolauril-, -monopalmitil-, monosztearil-, -triztearil-, -monooleil- és -trioleil-észter (lásd: Fiedler, idézett mű, 1139–1140. old.).
- 3.2.4. A pentaeritrit zsír-sav-észterei és polialkilén-glikolokkal alkotott étere, például a pentaeritrit-diole-

át-, -disztearát-, -monolaurát-, -poliglikol-éter és -monosztearát; valamint a pentaeritrit zsír-sav-észterei (lásd: Fiedler, idézett mű, 923–924. old.).

- 3.2.5. Monogliceridek, például glicerín-monooleát, glicerínmonopalmitát és glicerín-monosztearát; ilyenek például az ismert és kereskedelmi forgalomból Myvatex, Myvaplex és Myverol néven beszerezhető termékek (lásd: Fiedler, idézett mű, 836. old.), valamint ezek acetilezett származékai, például mono- és diacetilezett monogliceridjei, így az ismert és kereskedelmi forgalomból Myvacet néven beszerezhető termék (lásd: Fiedler, idézett mű, 835. old.).
- 3.2.6. A glicerín-triacetát, azaz 1,2,3-triacetin (lásd: Fiedler, idézett mű, 952. old.).

- 3.2.7. Sztearinek és származékaik, például a koleszterinek és származékaik, különösen fitoszterinek, például szitoszterint, kampezterint vagy sztigmatzterint tartalmazó termékek és etilén-oxid-adduktumai, például a szójasztearinek és azok származékai, így az ismert és kereskedelmi forgalomból Generol néven beszerezhető termékek (lásd: Fiedler, idézett mű, 554. és 555. old.), különösen a generol 122, 122 E5, 122 E10 és 122 E25 jelű termékek.

A fentebb A)-ban meghatározott készítmények között vannak egyetlen nedvesítőszer, vagy nedvesítőszer keverékét tartalmazó rendszerek, például olyan rendszerek, amelyek egy fő nedvesítőszer és egy vagy több társnedvesítőszer tartalmaznak. A nedvesítőszer és társnedvesítőszer kombinációja megválasztható, például bármelyik, a fentebb 3.1.1.-től 3.2.7.-ig terjedő pontokban említett komponensek közül.

Ha a hidrophil fázis a fenti 1.1.-ben meghatározott diétert vagy parciális étert – különösen Transcutolt vagy Glycofurolt – tartalmazza, akkor általában egyetlen felületaktív szer elegendő, bár kívánt esetben társnedvesítőszer adható hozzá, például a stabilitás javítása céljából. Ha 1,2-propilén-glikolt alkalmazunk önmagában vagy a hidrophil fázis főkomponensként, akkor legalább két nedvesítőszer, azaz egy nedvesítőszer és egy társnedvesítőszer alkalmazása kívánatos. A fentebb A)-ban meghatározott hidrophil fázisként 1,2-propilén-glikolt tartalmazó készítmények ezért célszerűen mind nedvesítőszer, mind társnedvesítőszer tartalmaznak.

A fentebb 3.1.1.-, 3.1.3.-, 3.1.7.-, 3.2.2.- és 3.2.5.-ben meghatározott nedvesítőszer az A)-ban meghatározott készítményekben való alkalmazás szempontjából különösen figyelemre méltók. Kiemelten célszerű az olyan nedvesítőszer/társnedvesítőszer kombinációk alkalmazása, amelyek hidrophil és lipofil nedvesítőszer tartalmaznak, például a 3.1.1. szerinti nedvesítőszer 3.2.5. szerinti nedvesítőszerrel alkotott kombinációból állnak.

Ha a nedvesítőszer a hatóanyagként alkalmazott ciklosporin jó oldószere, például a fenti 3.1.1.-3.2.7. alatt felsorolt nedvesítőszer és keverékei esetében, akkor az A)-ban meghatározott készítményekben nemcsak a nedvesítőszer szerepét, hanem feleslegben véve további vivőanyag és társoldószer szerepét is játszhatja, azaz a hidrophil vagy lipofil fázis része lehet.

Az A)-ban meghatározott készítmények az alábbi komponenseket is tartalmazhatják:

4. Sűrítőszer

E célra ismert és általánosan elterjedt sűrítőszereket alkalmazhatunk, például gyógyászati szempontból elfogadható polimer anyagokat, valamint szervesetlen sűrítőszereket, amelyek például az alábbi típusok valamelyikéhez tartoznak:

4.1. Poliakrilát és poliakrilát-kopolimer gyanták; például a poliakrilsav és poliakrilsav/polimetakrilsav gyanták, így az ismert és kereskedelmi forgalomból Carbopol néven beszerezhető termékek (lásd: Fiedler, idézett mű, 254–256. old.), különösen a Carbopol 934, 940 és 941 jelű termékek; valamint az Eudragit (lásd: Fiedler, idézett mű, 486–487. old.), különösen az Eudragit E, L, S, RL és RS jelű termékek, főként az Eudragit E, L és S.

4.2. Cellulózok és cellulózszármazékok, például: alkil-cellulózok, így a metil-, etil- és propil-cellulózok; (hidroxi-alkil)-cellulózok, így a (hidroxi-propil)-cellulózok és a (hidroxi-propil)-alkil-cellulózok, például a (hidroxi-propil)-metil-cellulózok; acilezett cellulózok, így a cellulóz-acetátok, cellulóz-acetát-ftalátok, cellulóz-acetát-szukcinátok és (hidroxipropil)-metil-cellulózftalátok; valamint az előbbieket sói, például a (karboxi-metil)-cellulózok nátriumsói. A találmány szerinti eljárásban az ismert és kereskedelmi forgalomból beszerezhető termékek alkalmazhatók, például a Klucel és Methocel nevű termékek (lásd: Fiedler, idézett mű, 688. és 790. oldal), főként a Klucel LF, MF, GF és HF, valamint a Methocel K 100, K 15M, K 100 M, E 5M, E 15, E 15M és E 100M jelű termékek.

4.3. Poli(vinil-pirrolidon)-ok, például: a poli(N-vinil-pirrolidon) és kopolimerjei, így a vinil-pirrolidontól és vinil-acetáttól álló kopolimerek. E vegyületcsoportból a találmány szerinti eljárásban az ismert, és kereskedelmi forgalomból például Kollidon (az Egyesült Államokban Povidone) néven ismert (lásd: Fiedler, idézett mű, 694–696. oldal), főként Kollidon 30 és 90 jelű termékek alkalmazhatók.

4.4. Polivinil-gyanták, például a poli(vinil-acetát)-ok és poli(vinil-alkohol)-ok, valamint egyéb polimer termékek, így a tragakantamézga, gumiarábikum, alginátok, például az alginsav és sói, így a nátrium-alginátok.

4.5. Szervesetlen sűrítőszer, például: az attapulgit, bentonit és szilikátok, így a hidrophil szilícium-dioxid-származékok, például az alkilezett (például metilezett) szilikagélek, különösen a kolloid szilícium-dioxid termékek, amilyen például az ismert és kereskedelmi forgalomból beszerezhető Aerosil (lásd: Handbook of Pharmaceutical Excipients, idézett hely, 253–256. oldal), különösen az Aerosil 130, 200, 300, 380, O, OX, 50, TT 600, MOX 80, MOX 170, LK 84, továbbá a metilezett Aerosil R 972.

A fenti sűrítőszer hozzáadhatók például a fentebb A)-ban említett, orális adagolás céljára előállított készítményekhez, például a készletetett felszabadulás (re-

tard hatás) biztosítása céljából. Általában azonban orális adagolásra szánt készítményekben nem szükséges és kevésbé előnyös a fenti sűrítőszer használata. Indokolt azonban e sűrítőszer alkalmazása például helyi használatra szánt (topikus) készítményekben.

Az A)-ban meghatározott készítmények további egy vagy több komponenset tartalmazhatnak, például: éghetőszereket; antioxidánsokat (például aszkorbil-palmitátot, butil-hidroxianizolt), butil-hidroxil-toluolt és tokoferolszármazékokat, amilyen például az α -tokoferol (E vitamin); valamint ízesítőszereket és további segédanyagokat. Különösen előnyös valamilyen antioxidáns, főként tokoferol használata.

Jóllehet előre látható – különösen orális adagolás céljára esetén –, hogy az A)-ban meghatározott, találmány szerinti készítmények a végső adagolási formát jelentik, a találmány révén lehetővé válik olyan gyógyászati készítmények előállítása is, amelyek hatóanyagként valamilyen ciklosporint tartalmaznak, és önmagukban mikroemulziók. Így ha orális adagolást végzünk, akkor például az A)-ban meghatározott „mikroemulzió-előkoncentrátumot” vízzel vagy más, vizes közeggel hígítva kapott mikroemulziók ivólé-készítményekként alkalmazhatók. Hasonlóképpen, ha a cél helyi alkalmazás, akkor a hidrokolloid sűrítőszer tartalmazó készítmények (lásd például fentebb 4.2.-ben és 4.4.-ben) célszerűen vizet is tartalmaznak, s így gél, paszta vagy krém alakjában vizes mikroemulziót képeznek. E készítmények szintén újak. Ennek megfelelően a találmány az alábbi készítményt is biztosítja:

B) Hatóanyagként valamilyen ciklosporint tartalmazó gyógyászati készítmény, amely (1) egy hidrophil fázist, (2) egy lipofil fázist, (3) egy felületaktív anyagot és vizet tartalmaz, és olaj/víz típusú mikroemulzió.

A B) szerinti készítmények bármilyen fentebb 1)–3)-ban felsorolt komponenset tartalmazhatnak, amelyet az A)-ban meghatározott készítményekkel és víz alkalmazásával kapcsolatban említettünk. A B) szerinti készítmények o/v típusú mikroemulziók, amelyek stabilitási jellemzői előnyösen azonosak a fentebb A)-ban meghatározott készítményekből kapható mikroemulziók stabilitási jellemzőivel.

A találmány szerinti készítmények bármilyen alkalmas módon – például orálisan – adagolhatók, például az adagolási egység, így keményszelatin- vagy lágyzselatin-kapszula alakjában; valamint parenterálisan vagy helyileg, például a bőrön krém, paszta, lemosóoldat, gél, kenőcs, borogatóoldat, melegpépes borogatás, tapasz, flastrom és hasonló formájában; szemgyógyászati alkalmazás céljából például szemcsepp, öblítőoldat vagy gél alakjában. A könnyen gördülő gyógyszerformákat, például a mikroemulziókat a károsodás helyére közvetlenül adott injekció alakjában alkalmazhatjuk pszoriázis kezelésére; vagy rektálisan is végezhetjük az adagolást, például gyulladáscsökkentő bélbántalmak vagy a Crohn-betegség kezelésére. A találmány szerinti készítményeket azonban elsősorban orális vagy helyi alkalmazás céljára, különösen bőrön történő alkalmazás céljára állítjuk elő.

A készítményekben a komponensek aránya termé-

szetesen jelentős mértékben függ magának a készítménynek a típusától, tehát például attól, hogy olaj/víz típusú mikroemulzió-előkoncentrátum vagy mikroemulzió-e a készítmény. A relatív arányok függenek továbbá a komponenseknek a készítményben játszott szerepétől is, például attól, hogy egy „olaj/víz típusú mikroemulzió-előkoncentrátum” felületaktív komponensét csupán nedvesítőszerként, vagy nedvesítőszerként és egyszersmind társoldószerként is alkalmazzuk. A relatív arányok függenek továbbá az alkalmazott komponensektől és a készítménytől megkívtant fizikai jellemzőktől, például helyi alkalmazásra szánt készítmény esetében attól, hogy a cél könnyen gördülő folyadék, vagy pedig paszta előállítás. Az alkalmazható arányok meghatározása minden egyes esetben a tapasztalt szakember tudásához tartozik. Az alábbiakban leírt, javasolt arányok és viszonylagos tömegtartományok ennek megfelelően csak tájékoztató jellegűek, és az előnyös kiviteli módra vonatkoznak, azonban a találmányt nem korlátozzák.

A találmány szerinti készítményekben a ciklosporin mennyisége természetesen függ például az adagolás módjától, valamint a többi komponens, különösen a 2)–4)-ben leírt komponensek jelenlévő mennyiségétől; általában azonban a ciklosporin a készítmény összes tömegére vonatkoztatva 0,05 tömeg%-tól, különösen körülbelül 0,1 tömeg%-tól körülbelül 35 tömeg%-ig terjedő mennyiségben van jelen.

A találmány szerinti készítményekben az 1) szerinti komponenseket a készítmény teljes tömegére vonatkoztatva célszerűen körülbelül 0,5 tömeg%-tól körülbelül 90 tömeg%-ig terjedő mennyiségben alkalmazzuk. Olyan, találmány szerinti készítményekben, ahol 1.1.-ben leírt komponens alkalmazunk, ez a komponens – például a Glycofurol vagy Transcutol – általában a készítmény teljes tömegére vonatkoztatva körülbelül 1 tömeg%-tól körülbelül 90 tömeg%-ig, többnyire körülbelül 5–70 tömeg%, még előnyösebben 10–70 tömeg% mennyiségben van jelen. Ha az A) vagy B) szerinti készítményben 1.2. komponens alkalmazunk, akkor ez utóbbi a készítmény teljes tömegére vonatkoztatva általában körülbelül 2 tömeg%-tól körülbelül 50 tömeg%-ig terjedő mennyiségben van jelen. A 2) vagy 3) komponens általában a készítmény teljes tömegének körülbelül 0,5 tömeg%-tól körülbelül 90 tömeg%-ig terjedő részét képezi. A találmány különösen előnyös vonása révén még a következő lehetőség adódik:

C) A fentebb A)-ban meghatározott készítmények orális adagolás céljára, például az orális adagolás szempontjából célszerű vagy kényelmesen alkalmazható alakban.

A fentebb A)-B)-ben definiált, nem helyi adagolási formák, különösen a C) orális adagolási formák esetében:

a) A ciklosporint általában a készítmény összes tömegére vonatkoztatva körülbelül 1–30 tömeg% vagy körülbelül 2–30 tömeg%, célszerűen körülbelül 4 tömeg%-tól körülbelül 25 tömeg%-ig terjedő mennyiségben alkalmazzuk; még célszerűbben a

ciklosporint a készítmény teljes tömegére vonatkoztatva körülbelül 5 tömeg%-tól körülbelül 25 tömeg%-ig, különösen 20 tömeg%-ig terjedő, például körülbelül 5–15 tömeg% mennyiségben alkalmazzuk.

- b) Ha 1.1. komponens alkalmazunk, akkor ez célszerűen a készítmény teljes tömegére vonatkoztatva általában körülbelül 15 tömeg%-tól körülbelül 85 tömeg%-ig, célszerűen körülbelül 20 tömeg%-tól körülbelül 80 tömeg%-ig, még előnyösebben körülbelül 25 tömeg%-tól körülbelül 70 tömeg%-ig, például körülbelül 30 tömeg%-tól körülbelül 50 vagy 60 tömeg%-ig terjedő mennyiségben van jelen.
- c) Ha a ciklosporin mellett 1.1. komponens van jelen a készítményben, akkor ezek aránya (az előbbi sorrendben) általában körülbelül 1:0,75-től 1:20-ig, célszerűen körülbelül 1:1-től 1:15-ig, még célszerűbben körülbelül 1:1-től 1:5-ig terjed, például körülbelül 1:1 vagy 1:1,5 és 1:4 között van (ezek az arányok tömegrészekre vonatkoznak) [ciklosporin:(1:1)].
- d) Ha a készítményben 1.2. komponens alkalmazunk, akkor ez a készítmény összes tömegére vonatkoztatva általában körülbelül 3 tömeg%-tól körülbelül 45 tömeg%-ig, célszerűen körülbelül 5 tömeg%-tól körülbelül 30 tömeg%-ig terjedő mennyiségben van jelen.
- e) Ha a készítmény ciklosporin mellett 1.2. komponens tartalmaz, akkor a ciklosporinnak az 1.2. komponenshez viszonyított tömegaránya általában körülbelül 1:0,1-től 1:20-ig, célszerűen körülbelül 1:0,2-től körülbelül 1:10-ig, még célszerűbben 1:0,3-től körülbelül 1:6-ig terjed, például körülbelül 1:0,5 és 1:3 között van [ciklosporin:(1)].
- f) Ha a készítmény 2) komponens tartalmaz, akkor ez utóbbi a készítmény teljes tömegére vonatkoztatva általában körülbelül 45 tömeg%-ig, célszerűen körülbelül 40 tömeg%-ig terjedő mennyiségben van jelen; még célszerűbben a készítmény a 2) komponens körülbelül 2 tömeg%-tól körülbelül 45 tömeg%-ig, még inkább körülbelül 3 tömeg%-tól körülbelül 35 tömeg%-ig, legcélszerűbben körülbelül 5 vagy 10 tömeg%-tól körülbelül 30 tömeg%-ig terjedő mennyiségben tartalmazza.
- g) Amennyiben a készítmény a 2) komponens mellett 1.1. komponens tartalmaz, akkor ezek tömegaránya az előbbi sorrendben általában körülbelül 1:0,5-től 1:40-ig, célszerűen körülbelül 1:0,5-től 1:20-ig, még célszerűbben körülbelül 1:0,75-től 1:10-ig terjed, például körülbelül 1:0,75 és 1:4 között van.
- h) Ha a készítmény mind 2), mind 1.2. komponens tartalmaz, akkor ezek célszerű tömegaránya az előbbi sorrendben körülbelül 1:0,0075-től 1:22-ig, előnyösen körülbelül 1:0,1-től 1:15-ig, legelőnyösebben körülbelül 1:0,15-től 1:6-ig terjed, például körülbelül 1:0,5 és 1:3 között van.
- i) Ha a készítmény 3) komponens tartalmaz (mind a 3.1., mind a 3.2. komponenseket beleértve), akkor ez a készítmény teljes tömegére vonatkoztatva álta-

lában körülbelül 90 tömeg%-ig terjedő mennyiségben, például körülbelül 20 tömeg%-tól körülbelül 90 tömeg%-ig terjedő mennyiségben van jelen. A 3) komponensek a készítmény teljes tömegére vonatkoztatva még célszerűbben körülbelül 20 vagy 25 tömeg%-tól körülbelül 80 vagy 90 tömeg%-ig terjedő mennyiségben vannak jelen; például körülbelül 25–55 tömeg% mennyiségben, ha 1.1. komponens alkalmazunk, és körülbelül 40–75 tömeg% mennyiségben, ha 1.2. komponens alkalmazunk.

- j) Ha a készítményben ciklosporin mellett 3) komponens van (beleértve mind a 3.1., mind a 3.2. komponenseket), akkor a ciklosporin tömegaránya a 3) komponenshez viszonyítva általában körülbelül 1:0,5-től 1:20-ig, előnyösebben 1:0,5-től 1:12-ig terjed. Még előnyösebb, ha ez az arány körülbelül 1:1 és 1:10 között van, például körülbelül 1:1-től 1:10-ig terjed, ha 1.1. komponens alkalmazunk, és körülbelül 1:3-től 1:8-ig terjed, ha 1.2. komponens alkalmazunk.

Az A)-ban és B)-ben meghatározott készítmények („víz/olaj típusú mikroemulzió-előkoncentrátumok” és olaj/víz típusú mikroemulziók) esetében az 1) hidrophil fázist képező komponensek, a 2) lipofil fázis és 3) nedvesítőszer aránya a ciklosporin koncentrációjától függően változik, valamint változik egymáshoz viszonyított arányuktól függően is.

A fentiek alapján az A) szerinti készítmények valamilyen ciklosporint tartalmaznak 1) egy hidrophil fázissal (például az 1.1. vagy 1.2. szerinti hidrophil fázissal), 2) egy lipofil fázissal (például a 2.1. vagy 2.2. szerinti lipofil fázissal) és 3) egy nedvesítőszerrel (például a 3.1. vagy 3.2. szerinti nedvesítőszerrel) együtt, és a készítményben a ciklosporin/1)/2)/3) tömegarány olyan, hogy vízzel érintkezésbe hozva, például 1:1 vagy annál nagyobb arányban [tömegrészekben kifejezve: (ciklosporin + 1) + 2) + 3)):H₂O] mikroemulzió (például o/v típusú mikroemulzió) állítható elő.

Hasonlóképpen a B) szerinti készítmények valamilyen ciklosporint tartalmaznak az 1), 2) és 3) komponensekkel és vízzel együtt, például olyan arányokban, amelyek mikroemulzió (például o/v típusú mikroemulzió) képzéséhez szükségesek.

Az A) és B) szerinti készítmények a ciklosporin és az 1) + 2) + 3) komponensek összes tömegére vonatkoztatva előnyösen körülbelül 2 tömeg%-tól körülbelül 30 tömeg%-ig terjedő, még előnyösebben körülbelül 5 tömeg%-tól körülbelül 20 tömeg%-ig, legelőnyösebben körülbelül 10 tömeg%-tól körülbelül 15 tömeg%-ig terjedő mennyiségben tartalmaznak ciklosporint.

Ha az A) vagy B) szerinti készítményekben az 1) komponens 1.1. szerinti, például Transcutol vagy Glycofurol, akkor az 1.1., 2) és 3) komponensek közül az 1.1. komponens előnyösen körülbelül 15–85 tömeg%, még előnyösebben körülbelül 25–65 tömeg%, a 2) komponens körülbelül 2–40 tömeg%, előnyösebben körülbelül 3–35 tömeg%, legelőnyösebben körülbelül 3–30 tömeg%, és a 3) komponens körülbelül 15–85 tömeg%, előnyösebben körülbelül 25–55 vagy 25–60 tömeg% mennyiségben van jelen az 1.1. + 2) + 3)

komponensek összes tömegére vonatkoztatva. Különös figyelmet érdemel a Glycofurol alkalmazása.

- Ha az A) vagy B) szerinti készítmények 1) komponense 1,2-propilén-glikol (lásd fentebb 1.2.-ben), akkor az 1.2., 2) és 3) komponensek közül az 1.2. komponens célszerűen körülbelül 3–35 tömeg%, előnyösebben körülbelül 3–25 tömeg% mennyiségben van jelen; a 2) komponens körülbelül 2–35 tömeg%, előnyösebben körülbelül 3–30 tömeg% mennyiségben van jelen; és a 3) komponens mennyisége körülbelül 45–90 tömeg%, még előnyösebben körülbelül 50–90 tömeg%, például körülbelül 55–80 tömeg% az 1.2. + 2) + 3) komponensek összes tömegére vonatkoztatva. Amint fentebb már jeleztük, ha az 1) szerinti komponens 1,2-propilén-glikol, akkor a 3) komponens általában mind a nedvesítőszer, mind a társ-nedvesítőszer szerepét betölti. Amennyiben társ-nedvesítőszer alkalmazunk, akkor a nedvesítőszernek a társ-nedvesítőszerhez viszonyított tömegaránya célszerűen körülbelül 50:1-ig, előnyösen 20:1-ig, még előnyösebben 15:1-ig terjed, például 2:1 és 15:1 között van (nedvesítőszer:társ-nedvesítőszer).

A csatolt I. ábra háromszögű grafikonon mutatja be az 1.1. (például Glycofurol), a 2) (például Miglyol 812) és a 3) (például Cremophore RH40) komponensek viszonylagos koncentrációit olyan A) szerinti készítményekben, amelyek körülbelül 10 tömeg% ciklosporint (például ciklosporin A-t) tartalmaznak. Az 1.1. komponens viszonylagos koncentrációja a háromszög bal alsó csúcsától (0%) növekszik a háromszög jobb alsó csúcsáig (100%). A 2) komponens koncentrációja a háromszög jobb alsó csúcsától (0%) növekszik a bal alsó csúcsig (100%). Így azt a készítményt, amely csupán 50% 1.1. és 50% 2) komponens tartalmaz, a háromszög alapvonalának felezőpontja jelzi. A 3) komponens viszonylagos koncentrációja a háromszög alapvonalától (0%) a háromszög felső csúcsáig (100%) növekszik. A háromszögön belüli osztóvonalak 10%-os növekedést jelentenek, tehát a vonaltól a szemben fekvő csúcsig 0%-tól 100%-ig növekvő értékeket jeleznek.

Az A)-ban és B)-ben meghatározott készítmények esetében az 1.1., 2) és 3) komponensek viszonylagos arányai célszerűen az I. ábrán látható „a” vonallal bezárt „A” területen vannak. Még előnyösebben az 1.1., 2) és 3) komponensek viszonylagos arányai az I. ábrán látható „b” vonallal bezárt „B” területen fekszenek; az ezen arányokra alapozott mikroemulziókat találtuk a legstabilabbaknak, ami például annyit jelent, hogy átlagos részecskeméretük több, mint 24 órán át 1000 A-nél kisebb. Ennek alapján azok a találmány szerinti készítmények, amelyek az 1.1., 2) és 3) komponenseket az I. ábrán meghatározott tömegarányban tartalmazzák, a találmány szerinti eljárás különösen előnyös megvalósítási módjait képviselik.

A csatolt II. ábra háromszögű grafikonon mutatja be az 1.2., a 2) (például Miglyol 812) és a 3) komponensek viszonylagos koncentrációit olyan A) szerinti készítményekben, amelyek körülbelül 10 tömeg% ciklosporint (például ciklosporin A-t) tartalmaznak. Ebben az esetben a 3) komponens egy nedvesítőszerből és társ-nedvesítőszerből álló megfelelő keverék, amely-

ben a nedvesítőszert társ-nedvesítőszert viszonyított tömegaránya például 11:1; így például 11 tömegrész Cremophor RH40 terméket és 1 tömegrész glicerinmonooleátot tartalmaz. Az 1.2., 2) és 3) komponensek viszonylagos mennyiségeit – az I. ábrához hasonlóan – az „1. 2.”, „2” és „3” nyilak mutatják.

Az A)-ban és B)-ben meghatározott készítmények esetében az 1.2., 2) és 3) komponensek viszonylagos arányai célszerűen a II. ábrán látható „x” vonallal bezárt „X” területen vannak; még előnyösebb, ha az 1.2., 2) és 3) komponensek viszonylagos aránya a II. ábrán látható „y” vonallal bezárt „Y” területen van. Legelőnyösebb, ha az 1.2., 2) és 3) komponensek arányai a II. ábrán látható „z” vonallal bezárt „Z” területre esnek; az „Y” és „Z” területeken belüli arányokra alapozott mikroemulziók átlagos részecskemérete 1100 Å, illetve 200 Å-nél kisebb, és 24 órán túl is stabilak.

A C) szerinti készítmények továbbá egy sűrítőszert is tartalmazhatnak, bár ez – amint fentebb megjegyeztük – általában kevésbé előnyös. Célszerűen alkalmazhatók a fentebb 4)ben leírt sűrítőszerek. A sűrítőszert mennyisége például a végtermék kívánt konzisztenciájától, például attól függően változhat, hogy sűrített, könnyen áramló formát kívánunk-e megvalósítani – például kapszulába öntés céljából –, vagy rugalmasabb, formázható vagy öntéssel formázható terméket kívánunk-e kapni, például tabletták előállítására. A sűrítőszert mennyisége természetesen függ az adott szer jellegétől is. Általában, ha 4) komponens alkalmazunk, akkor ez a készítmény teljes tömegére vonatkoztatva körülbelül 25 tömeg%-ig, még előnyösebben körülbelül 15 vagy 20 tömeg%-ig terjedő mennyiségben, például 0,5–15 vagy 5–20 tömeg% mennyiségben van jelen a készítményben.

A C) szerinti készítmények további segédanyagokat és komponenseket tartalmazhatnak, például olyan segédanyagokat, amelyeket az A) készítményekkel kapcsolatban leírtunk. Így e készítmények a készítmények összes tömegére vonatkoztatva 0,5–1 tömeg%-ig terjedő mennyiségben antioxidánsokat és például körülbelül 2,5 vagy 5 tömeg%-ig terjedő mennyiségben édesítőszert vagy ízesítőszert tartalmazhatnak.

A C) szerinti készítmények vizsgálataink szerint különösen előnyös sajátosságokat mutatnak az orális alkalmazás során; például mind konzisztenciájuk, mind nagymértékű biológiai hasznosulásuk kedvező. Más galénuszi rendszerekkel ellentétben – amelyek a technika jelenlegi állása szerint ismertek – azt találtuk, hogy ezek a készítmények tenzid-jellegű X anyagokkal, például epesavsókkal, amelyek a gyomor-bélrendszerben jelen, összeegyeztethetők. Ez annyit jelent, hogy e készítmények az ilyen típusú, természetes eredetű tenzideket tartalmazó vizes rendszerekben tökéletesen diszpergálhatók, és ennek következtében képesek *in situ* mikroemulziós rendszerek képzésére, amelyek stabilak, és nem választanak ki csapadékot, tehát finom részecskeszervezetük nem törik meg. Orális adagolás során az ilyen rendszerek működőképessége független az epesavók jelenlététől vagy távollététől bármely időpontban, bármilyen egyén

esetében. Az ilyen készítmények tehát a találmány szerinti eljárás különösen előnyös megvalósítási módját képviselik.

A C) szerinti készítményeket előnyösen adagolási egység alakjában állítjuk elő, például úgy, hogy orálisan adagolható kapszulába – lágy- vagy keményzseltin-kapszulába – öntjük, vagy tablettázzuk, vagy egyéb formázási eljárásnak vetjük alá. Amennyiben a C) szerinti készítményt adagolási egység alakjában állítjuk elő, akkor ez utóbbi célszerűen körülbelül 5 vagy 10 mg-tól körülbelül 200 mg-ig terjedő mennyiségben, még célszerűbben 15 vagy 25 mg-tól körülbelül 150 mg-ig terjedő mennyiségben, például 25, 50 vagy 100 mg mennyiségben tartalmaz ciklosporint hatóanyagként. A találmány szerinti eljárással előállított adagolási egységek mindegyike (például a terápia céljától vagy a gyógyítási folyamat fázisától stb.-től függően) például 50 mg vagy 100 mg ciklosporint tartalmaz, és az ilyen adagolási egységet naponta 1, 2, 3, 4 vagy 5 alkalommal adagoljuk.

A fentebb B)-ben meghatározott készítmények orális adagolás céljából úgy állíthatók elő, hogy egy fenti A) vagy C) szerinti készítményt vízhez vagy valamilyen más vizes rendszerhez adunk például úgy, hogy a készítmény vízhez viszonyított aránya a fentiekben meghatározott. Így például ivásra alkalmas, édesített vagy ízesített készítményt kapunk. Ennek alapján e készítmények bármilyen A) vagy C) szerinti készítményből előállíthatók úgy, hogy mikroemulzió képzésére elegendő vizet adunk hozzá.

A D) szerinti fentebb készítményeket orális adagolás céljára állítjuk elő, jöllehet például helyi (bőrön át vagy szembe), parenterális vagy rektális adagolásra is használhatók; valamint egyenesen a károsodott helyre is befecskendezhetők.

Az A) és B) szerinti készítmények a helyi adagolás szempontjából is különös figyelmet érdemelnek. Ennek megfelelően a találmány még az alábbi készítményeket is nyújtja: F) Az A) vagy B) szerinti készítmények helyi alkalmazására, azaz helyi használatra célszerű formában, különösen bőrön történő alkalmazásra.

Ha a készítményt helyi alkalmazásra állítjuk elő, akkor a készítményben a ciklosporint a készítmény összes tömegére vonatkoztatva körülbelül 0,05 tömeg%-tól, előnyösebben körülbelül 0,1 tömeg%-tól körülbelül 15 tömeg%-ig terjedő mennyiségben alkalmazzuk; még előnyösebb, ha a ciklosporin körülbelül 0,1 tömeg%-tól körülbelül 10 tömeg%-ig terjedő mennyiségben van jelen.

D) szerinti készítményekben az 1), 2) és 3) komponensek aránya hasonló, mint amit az ilyen készítmények esetére leírtunk, például olyan, mint ahogyan az I. és II. ábrán bemutattuk.

A D) szerinti készítmények célszerűen egy vagy több vivőanyagot vagy hígítószert és/vagy más komponenseket – például sűrítőszereket, emulgáló- és tartósítószereket, nedvesítőszereket, színezőszereket és hasonlókat – tartalmazhatnak.

A D) szerinti készítmények a helyi alkalmazás céljára megfelelő bármely formában lehetnek: például

gördülékény, félig folyékony vagy folyékony alakban, vagy por, vagy topikusan alkalmazható permet alakjában, például a bőrfelületen való alkalmazás céljára. Könnyen áramló forma például a gél, így az o/v vagy v/o típusú emulziók vagy mikroemulziók, krémek, paszták és kenőcsök és hasonlóak, valamint az öblítődatok és tinktúrák. E készítmények közé tartoznak például a borogatások és borogatóvizek, valamint a bőrön át végbemenő behatolást elősegítő tapaszok.

E készítmények előállítására céljára a vívőanyagokat a kívánt készítmény típusa, valamint a kezelésre szoruló állapot, a kóros állapot előrehaladottsága, a kezelendő terület, a bőr állapota és az elérni kívánt hatás szabja meg. Így például a krónikus pszoriázisos pikkelyeket célszerűen kezelhetjük hidrofób – például zsír-alapú – készítményekkel, így olyan készítményekkel, amelyekben petróleum-alapú kenőcsöt vagy krémet használhatunk vívőközegként. Ezzel ellentétben akut gyulladásos folyamatokkal járó kóros állapotok kezelésére célszerűbb a hidrofílebb készítmények, például o/v típusú emulziók vagy gélek alkalmazása. Jóllehet a D) szerinti készítmények például rövid szénláncú alkanolokat, így etanolt tartalmazhatnak például hígítószerként vagy a hígítószer egyik komponensként, ezeknek az alkalmazását előnyösen elkerüljük, például akkor, ha sérült bőrfelületet kezelünk, így a pszoriázis esetében. Így a D) szerinti készítmények előnyösen alkanolmentesek vagy lényegében alkanolmentesek, azaz 5 tömeg%-nál kevesebb, előnyösen 2 tömeg%-nál kevesebb, például csupán 0–1 tömeg% alkanol-komponenst tartalmaznak, különösen akkor, ha az alkanolkomponens etanol.

Különösen előnyösek azok a D) készítmények, amelyek egy gyógyászati szempontból elfogadható, az 1.1. komponenssel nem elegendő további 5) hígítószer vagy vívőanyagot tartalmazó A) vagy B) szerinti készítmények. Az ilyen készítmények előnyösen vízmentes vagy lényegében vízmentes emulziók, azaz 10 tömeg%-nál, előnyösen 5 tömeg%-nál, legelőnyösebben 1 tömeg%-nál kevesebb vizet tartalmaznak. Ezek az emulziók egyaránt lehetnek olyan emulziók, amelyek az 1.1. komponens tartalmazza az 5) komponensben elosztva, vagy olyan emulziók, amelyek az 5) komponens tartalmazza az 1.1. komponensben elosztva; ezek az emulziók előnyösen az 1.1. komponens tartalmazza az 5) komponensben emulgeált állapotban.

5) komponensként előnyösen alkalmazhatók például:

- 5.1. Szilárd szénhidrogének, például petróleum-alapú zselék, így a fehér vazelin, cerezin, szilárd paraffinok, valamint viaszok, így az állati, növényi és szintetikus viaszok, például a spermacet, karnauba- és méhviasz.
 - 5.2. Folyékony szénhidrogének, például folyékony paraffinok, valamint zsírsavészterek, például izopropil-mirisztát és cetil-palmitát.
 - 5.3. Nem illékony szilikonok, például szilikonolajok és paszták, valamint szilikonból és poli(alkilén-oxid)-okból álló kopolimerek (lásd: Fiedler, idézett mű, 1109–1110. oldal), például az ismert és kereskedelmi forgalomban Piroethicon néven beszerezhető termék.
- A D) szerinti készítményekben az 5) komponensek

a készítmény teljes tömegére vonatkoztatva célszerűen körülbelül 80 tömeg%-ig terjedő mennyiségben, például körülbelül 5 tömeg%-tól körülbelül 70 tömeg%-ig, előnyösen körülbelül 25 tömeg%-tól körülbelül 60 tömeg%-ig terjedő mennyiségben vannak jelen.

Az 5) szerinti egyedi komponensek vagy keverékek alkalmazásával például a helyi alkalmazás kívánt követelményeitől függően folyékony vagy félszilárd emulziókat állíthatunk elő.

A D) szerinti készítmények célszerűen nedvesítőszer is tartalmaznak. Nedvesítőszerként célszerűen alkalmazhatók lipofil felületaktív szerek, például a 3.2.1.–3.2.7.-ben felsorolt termékek, különösen olyan nedvesítőszer, amelyek HLB értéke körülbelül 5–7.

A D) szerinti készítményekben nedvesítőszerként különösen kedvezően alkalmazhatjuk például a 3.1.2. és 3.2.3. szerinti felületaktív szereket, valamint glicerin-monosztearátot, propilén-glikol-monosztearátot, di-etilén-glikol-monosztearátot és glicerin-ricinoleátot.

Az F) szerinti készítményekben ezeket a nedvesítőszeret a készítmény teljes tömegére vonatkoztatva célszerűen 60 tömeg%-ig terjedő mennyiségben, például körülbelül 2 tömeg%-tól körülbelül 50 tömeg%-ig terjedő mennyiségben, előnyösen körülbelül 10 tömeg%-tól körülbelül 40 tömeg%-ig terjedő mennyiségben alkalmazzuk.

A D) szerinti készítmények továbbá egy vagy több, a konzisztenciát javító szer – például mikrokristályos viaszokat, növényi olajokat, így olivaolajat, kukorica- és búzacsíraolajat, valamint növényi olajok származékait – például hidrogénezett növényi olajokat és növényi olajok parciális gliceridjeit – is tartalmazhatnak pl. a készítmény teljes tömegére vonatkoztatva 0,1 tömeg%-tól 10 tömeg%-ig.

A D) szerinti készítmények továbbá célszerűen tartalmaznak:

- valamilyen antioxidánst, például egy olyan antioxidánst, amelyet az A) szerinti készítményekkel kapcsolatban leírtunk, például a készítmény teljes tömegére vonatkoztatva 0,01 tömeg%-tól 0,5 tömeg%-ig terjedő mennyiségben;
- valamilyen antibakteriális hatóanyagot, például benzil-alkoholt, metil- vagy propilparabent, benzalkónium-kloridot, benzoetsavat, szorbinsavat vagy klór-butanolt, például a készítmény teljes tömegére vonatkoztatva 0,05 tömeg%-tól 2 tömeg%-ig terjedő mennyiségben;
- tartósítószer (stabilizálószer), például mikrokristályos keményítőt, EDTA-nátriumsót vagy magnéziumsulfátot, például a készítmény teljes tömegére vonatkoztatva 0,1 tömeg%-tól 10 tömeg%-ig terjedő mennyiségben; és/vagy
- a bőrön történő áthatolást elősegítő anyagot, például 12–24 szénatomos, egyszerűen vagy többszörösen telítetlen zsírsavat vagy zsíralkoholt (például vakcénsavat, cisz-vakcénsavat, linolsavat, linolénsavat, elaidinsavat, petroszelinsavat, erukasavat, nervonsavat, vagy az ezeknek megfelelő alkoholt, különösen olajsavat vagy oleil-alkoholt), vagy az Azone néven ismert 1-dode-

cil-aza-cikloheptán-2-on-t (lásd: Fiedler, idézett mű, 190. oldal), például a készítmény teljes tömegére vonatkoztatva 1 tömeg%-tól 20 tömeg%-ig, célszerűen 3 tömeg%-tól 15 tömeg%-ig terjedő mennyiségben.

A fentiek alapján a találmány gyógyászati készítményeknek például a fenti A)–D) szerinti gyógyászati készítményeknek – az előállítására is vonatkozik. Ennek értelmében úgy járunk el, hogy a komponenseket bensőleg összekeverjük, és kívánt esetben az így kapott terméket adagolási egységgé alakítjuk, például zselatinkapszulába, így lágy- vagy keményszelatinkapszulákba töltjük.

A találmány szerinti eljárás egy előnyös megvalósítási módja szerint a fentebb A)-ban vagy B)-ben meghatározott készítményeket úgy állítjuk elő, hogy valamilyen ciklosporint, például ciklosporin A-t egy 1.1. vagy 1.2. komponenssel és még egy fentebb meghatározott 2) és 3) szerinti komponenssel bensőleg összekeverünk, aminek során az 1.1. vagy 1.2., 2) és 3) komponensek viszonylagos arányait úgy választjuk meg, hogy egy A) szerinti készítményt kapunk; továbbá kívánt esetben az így kapott, A) szerinti készítményt vízzel hozzuk érintkezésbe, és így egy B) szerinti készítményt nyerünk; és kívánt esetben egy így kapott A) szerinti készítményt adagolási egységgé formálunk, például kemény- vagy lágyzselatinkapszulás alakra visszük.

A találmány szerinti eljárás egy különleges megvalósítási módja szerint egy fenti A) szerinti készítményt úgy állítunk elő, hogy valamilyen ciklosporint, például a ciklosporin A-t egy fentiekben meghatározott 1.1. vagy 1.2. komponenssel és egy 2) szerinti, valamint egy 3) szerinti komponenssel bensőleg összekeverünk, aminek során az 1.1. vagy 1.2., valamint 2) és 3) szerinti komponenseket a ciklosporin mennyiségéhez viszonyítva úgy választjuk meg, hogy „o/v típusú mikroemulzió-előkoncentrátumot”, például olyan készítményt kapjunk, amely vízhez adva – például legalább 1:1 készítmény/víz tömegarányban olyan diszpergált, azaz részecskékből álló fázist tartalmazó rendszert képez, ahol az egyes részecskék mérete 2000 Å-nél kisebb, előnyösen körülbelül 100 Å és körülbelül 1000 Å között van.

A találmány szerinti készítményekben ciklosporin-hatóanyagként előnyösen ciklosporin A-t alkalmazunk; előnyösen használható ciklosporin továbbá a ciklosporin G néven ismert [Nva]²-ciklosporin is.

A találmány szerinti eljárást az alábbiakban nem korlátozó jellegű példákkal szemléltetjük. Az 1. és 2. példákban olyan orálisan adagolható egységforma előállítását mutatjuk be, amely például átültetett szerv kilökődésének a megakadályozására vagy autoimmun betegségek – például a fentiekben leírt autoimmun megbetegedések vagy kóros állapotok – kezelésére alkalmas, ha naponta 1–5 adagolási egységet alkalmazunk. A 3. példában helyileg alkalmazható készítmények előállítását írjuk le, amelyek például atopikus vagy kontakt bőrgyulladás, pszoriázis vagy hajhullás kezelésére alkalmazhatók a kívánt terápiára szoruló helyen, például úgy, hogy azokat szabályos időközökben, például naponta egy, két vagy három alkalommal a bőrgyulladásos reakció vagy pszoriázisos károsodás helyén vagy a fejbőrön alkalmazzuk.

A példákban elsősorban ciklosporin A-t alkalmazunk; egyenértékű készítmények állíthatók azonban elő bármilyen más, megfelelő ciklosporin-hatóanyag alkalmazásával. Elsősorban egyenértékű készítményeket kapunk minden esetben, ha a ciklosporin A-t azonos mennyiségű [Nva]²-ciklosporinnal helyettesítjük.

1. példa

„Mikroemulzió-előkoncentrátum” o/v típusú, orálisan alkalmazható adagolási forma előállítása

1.1. Komponensek Mennyiség (mg kapszulánként)

Ciklosporin (például ciklosporin A)	50,0
(1.1.) Glycofurol 75	180,0
(2.1.) Miglyol 812	90,0
(3.1.1.) Cremophor RH 40	180,0
Összesen:	500,0

A ciklosporint az 1.1. komponensben szobahőmérsékleten, keverés közben oldjuk, és a keverést folytatva hozzáadjuk a 2.1. és 3.1.1. komponenset. Az így kapott keveréket „1” méretű keményszelatinkapszulába töltjük, és a „Quali-Seal” technikai módszerrel lezárjuk.

Hasonló módon állítjuk elő az alábbi készítményeket, amelyeket „1” vagy „2” méretű keményszelatinkapszulákba töltünk.

1.2. Komponensek

Mennyiség
(mg kapszulánként)

Ciklosporin (például ciklosporin A)	50,0
(1.1.) Glycofurol 75	180,0
(2.1.) Miglyol 812	78,0
(3.1.1.) Cremophor RH 40	192,0
Összesen:	500,0

1.3. Komponensek

Mennyiség
(mg kapszulánként)

Ciklosporin (például ciklosporin A)	50,0
(1.1.) Glycofurol 75	200,0
(2.1.) Miglyol 812	60,0
(3.1.1.) Nikkol HCO-40	120,0
Etanol*	19,0
Aszkorbil-palmitát**	1,0
Összesen:	450,0

* Társoldószer (hidrofil fázis)

** Antioxidáns

1.4. Komponensek

Mennyiség
(mg kapszulánként)

Ciklosporin (például ciklosporin A)	50,0
(1.1.) Glycofurol 75	100,0
(2.1.) Miglyol 812	75,0
(3.1.7.) Lecitin	75,0
Összesen:	300,0

1.5. Komponensek

Mennyiség
(mg kapszulánként)

Ciklosporin (például ciklosporin A)	100,0
(1.1.) Glycofurol 75	260,0
(1.2.) Propilénglikol	50,0
(2.1.) Myritol 318	100,0
(3.1.1.) Cremophor RH 40	340,0
BHA*	5,0
Összesen:	855,0

* Antioxidáns

1.6. <i>Komponensek</i>	<i>Mennyiség</i>	(3.1.1.) Cremophor RH 40	180,0
	<i>(mg kapszulánként)</i>	(4.2.) Methocel K100	100,0
Ciklosporin (például ciklosporin A)	50,0	Összesen:	600,0
(1.2.) 1,2-Propilén-glikol	68,0	A ciklosporint és az 1.1.–3.1.1. komponenseket az	
(2.1.) Miglyol 812	68,0	5 1. példában leírt módon összekeverjük, és az így kapott	
(3.1.1.) Cremophor RH 40	250,0	keveréket a 4.2. komponenssel homogenizáljuk, majd	
(3.2.5.) Glicerín-monooleát*	24,0	az így kapott terméket „2” méretű keményszelatin-kap-	
Összesen:	460,0	szulákba töltjük.	
1.7. <i>Komponensek</i>	<i>Mennyiség</i>	Hasonló módon állíthatók elő az alábbi készítmé-	
	<i>(mg kapszulánként)</i>	10 nyek:	
Ciklosporin (például ciklosporin A)	50,0	2.2. <i>Komponensek Mennyiség (mg kapszulánként)</i>	
(1.2.) 1,2-Propilén-glikol	68,0	Ciklosporin (például ciklosporin A)	50,0
(2.1.) Miglyol 812	24,0	(1.1.) Glycofurol 75	180,0
(3.1.1.) Cremophor RH 40	250,0	(2.1.) Miglyol 812	90,0
(3.2.5.) Glicerín-monooleát*	68,0	(3.1.1.) Cremophor RH 40	180,0
Összesen:	460,0	(4.6.) Aerosil 200	9,0
1.8. <i>Komponensek</i>	<i>Mennyiség</i>	(4.2.) Methocel K100	100,0
	<i>(mg kapszulánként)</i>	Összesen:	600,0
Ciklosporin (például ciklosporin A)	100,0	2.3. <i>Komponensek Mennyiség (mg kapszulánként)</i>	
(1.2.) 1,2-Propilén-glikol	75,0	Ciklosporin (például ciklosporin A)	100,0
(2.1.) Miglyol 812	25,0	(1.1.) Glycofurol 75	210,0
(3.1.1.) Cremophor RH 40	150,0	(2.1.) Myritol 318	90,0
(3.2.5.) Glicerín-monooleát*	150,0	(3.1.1.) Nikkol HCO-6040	170,0
Összesen:	500,0	(4.2.) Klucel EF	30,0
1.9. <i>Komponensek</i>	<i>Mennyiség</i>	Összesen:	600,0
	<i>(mg kapszulánként)</i>	A 2.1.–2.3. készítményekkel egyenértékű készítmé-	
Ciklosporin (például ciklosporin A)	50,0	nyek állíthatók elő úgy, hogy a Glycofurol komponens-	
(1.2.) 1,2-Propilén-glikol	200,0	azonos vagy ekvivalens mennyiségű Transcutollal he-	
(2.1.) Miglyol 812	50,0	lyettesítjük.	
(3.1.1.) Cremophor RH 40	150,0	3. <i>példa</i>	
(3.2.7.) Generol 122 E16*	50,0	„Mikroemulzió-előkonzentrátum”-típusú, helyileg	
Összesen:	500,0	alkalmazható forma előállítására	
1.10. <i>Komponensek</i>	<i>Mennyiség</i>	<i>Komponensek</i>	<i>Tömeg%</i>
	<i>(mg kapszulánként)</i>	Ciklosporin (például ciklosporin A)	0,1
Ciklosporin (például ciklosporin A)	50,0	(1.1.) Glycofurol	50,0
(1.2.) 1,2-Propilén-glikol	75,0	(2.1.) Miglyol 812	16,0
(2.1.) Miglyol 812	75,0	(3.1.1.) Cremophor RH 40	33,3
(3.1.1.) Cremophor RH 40	250,0	A fenti készítményt az 1. példában leírt eljárás- hoz hasonlóan állítjuk elő. Egyenértékű készítményt kapunk ak- kor is, ha a Glycofurol komponens Transcutollal helyette- sítjük. A fenti készítmény alapja lehet például olyan krém- nek, gélnak vagy hasonló formának, amelyet további ada- lékokkal – például hidrokolloid sűrítőszerrel, paraffin- okkal – kombinálunk, amint ezt a fentiekben leírtuk. A találmány szerinti kompozíciók hasznosságát állat- vagy klinikai kísérletekkel mutathatjuk be, amelyek- ket például az alábbiak szerint végezhetünk el:	
(3.2.7.) Generol 122 E25*	50,0	50 A TALÁLMA NY SZERINTI ELJÁRÁSSAL ELŐÁLLÍ- TOTT KÉSZÍTMÉNYEK BIOLÓGIAI HASZNO- SULÁSÁNAK (BIOAVAILABILITY) VIZSGÁLATA KUTYÁKON	
Összesen:	500,0	55 a) A vizsgálati készítmények	
* Társ-nedvesítő szer		I. készítmény: mint az 1.1. példa	
Az 1.1., 1.2., 1.6. és 1.7. készítmények különösen		II. készítmény: mint az 1.2. példa	
előnyösek. Minden esetben egyenértékű 1.1.–1.5. ké- szítmények állíthatók elő úgy, hogy a Glycofurol kom- ponens azonos vagy ekvivalens mennyiségű Transcu- tollal helyettesítjük.		III. készítmény: mint az 1.6. példa	
Az 1.1.–1.5. készítményekkel egyenértékű készí- tmények állíthatók elő úgy, hogy az 50 mg ciklosporin A hatóanyagot 15, 20 vagy 100 mg más ciklosporinnal vagy ciklosporin A-val helyettesítjük, és minden egyes készítményben az összes többi komponens mennyi- ségét változatlanul megtartjuk.		IV. készítmény: mint a 2.1. példa	
2. <i>példa</i>		V. készítmény: mint a 2.2. példa	
Sűrített „mikroemulzió-előkonzentrátum” o/v típusú, orálisn alkalmazható adagolási forma előállítására			
2.1. <i>Komponensek Mennyiség (mg kapszulánként)</i>			
Ciklosporin (például ciklosporin A)	50,0		
(1.1.) Glycofurol 75	180,0		
(2.1.) Miglyol 812	90,0		

b) A vizsgálati módszer

8 hím, mintegy 11–13 kg testsúlyú vadásztacskóból álló csoportokat alkalmaztunk. Az állatoknak a vizsgálati készítmény adagolása előtti 18 óra folyamán nem adtunk táplálékot, azonban az adagolás időpontjáig vizet szabadon ihattak. A vizsgálati készítményeket gyorsmorszondán át adagoltuk, és utána még 20 ml 0,9%-os konyhasóoldatot is adagoltunk. A vizsgálati készítmény adagolása után 3 óra elmúltával az állatok szabadon táplálkozhattak és ihattak.

Az állatok lábszárvénájából 2 ml (a „vak” vizsgálat esetében 5 ml) térfogatú vérmintákat vettünk, és a mintákat 5 ml-es műanyagkémcsövekben gyűjtöttük, amelyek EDTA-t tartalmaztak. A mintavételt a –15. percben („vak” vizsgálat esetében), majd az adagolás után 30 perccel, és 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 12 és 24 óra elmúltával végeztük. A vérmintákat a mérés időpontjáig –18 °C hőmérsékleten tároltuk.

A vérminták elemzését radioimmun-meghatározással (rövidítve: RIA módszer) végeztük. A hatóanyag vérkoncentrációját az idő függvényében ábrázoló görbe alatti területeket a trapezoid-szabállyal számítottuk ki. A variancia-analízist a görbe alatti terület (AUC), C_{max} (maximális koncentráció) és T_{max} (a maximum időpontja) vonatkozásában végeztük.

c) Eredmények

Az alábbi táblázatban foglaltuk össze a számított átlagos, görbe alatti területet (ngxóra/ml-ben) és a C_{max} értékeket (ng/ml-ben), amelyeket tipikus kísérleteink során kaptunk; megadtuk továbbá a válasz számított variációját az azonos készítménnyel kezelt kísérleti állatok esetében.

A készítmény	AUC 0–24 óra	Számított variáció %	C_{max}	Számított variáció %
I.	2969	46,1	655	42
II.	3315	35,9	606	29,0
III.	3392	33,0	623	25,0
IV.	4010	35,1	756	30,0
V.	2769	27,8	469	21,7

A táblázatból látható, hogy a találmány szerinti készítmények biológiai hasznosulásának mértéke (AUC és C_{max} értéke) magas, s ezenfelül az egyedi válasz ingadozása mind az AUC, mind a C_{max} értékek vonatkozásában csekély.

Hasonlóan kedvező eredményeket kaptunk más, a fenti 1. és 2. példákban leírt készítmények alkalmazása során, különösen az 1. példában leírt készítményekkel.

A találmány szerinti készítmények orális adagolás után megnyilvánuló előnyös sajátosságai klinikai vizsgálatokban is kimutathatók, például az alábbi módon.

A vizsgált egyének önkéntes felnőttek voltak, például 30–55 éves, orvosi hivatású férfiak. A vizsgálati csoportok általában 12 személyből álltak.

A vizsgálatok során a következő felvételi, illetve kizárási kritériumokat alkalmaztuk:

Felvételi követelmények: normális EKG; normális vérnyomás és pulzusszám; 50–95 kg testtömeg.

Kizárási kritériumok: klinikailag jelentős, közben fellépő olyan állapot, amely a hatóanyag felszívódását, eloszlását, metabolizmusát, kiválasztását vagy alkalmazásának biztonságát zavarhatja; jelentős, klinikailag kóros állapot a vizsgálat előtti 2 hetes időszakban; klinikailag lényeges, abnormális laboratóriumi értékek vagy EKG; egyidőben végzett kezelés szükségessége a vizsgálat teljes ideje alatt; bármely olyan gyógyszer adagolása a megelőző 3 hó folyamán, amelyről ismeretes, hogy nagyobb szervrendszerre toxikus hatást fejthet ki; bármilyen, kutatási fázisban levő hatóanyag adagolása a vizsgálat előtti 6 hét során; gyógyszerrel vagy alkohollal való visszaélés; 500 ml-nyi vagy ennél nagyobb vérvesztés a legutóbbi 3 hónapban; a hatóanyag által előidézett káros reakció vagy túlérzékenység a hatóanyaggal szemben; gyógyszeres terápiát igénylő allergia az egyén anamnézisében; Hep.-B/HIV-pozitivitás.

Kísérletünk előtt és azt követően teljes fizikai és EKG vizsgálatot végeztünk. A kísérlet előtti és utáni 1 hónapos időszakban az alábbi paramétereket értékeltük:

Vérvizsgálat: vörösvérsejtszám, hemoglobin, hematokritérték, vörösvérsejtülledés, fehérvérsejtszám, kenet, trombocitaszám (vérlemezkék száma) és éhgyomorral megállapított vércukorszint (glükózkoncentráció) meghatározása.

Vérserum/plazma vizsgálata: összes fehérje, elektroforézis; koleszterin-, triglicerid-, nátrium-, kálium-, vas⁺⁺ Ca⁺⁺, Cl⁻, kreatinin-, karbamid-, húgysav-koncentráció; SDDOT, SGPT értékek; -GT, alkáliikus foszfátáz, összes bilirubin. α -amiláz-értékek meghatározása.

Vizeletvizsgálat: pH-érték, mikroalbumin, glükóz, vörösvérsejtek, ketontestek, üledék meghatározása.

A vizsgált egyének kreatinin-clearance értékét a vizsgálatba való felvétel előtt 1 hónappal is meghatároztuk.

A vizsgálati készítményeket az összes vizsgálati egyéneknek véletlenszerű sorrendben adtuk. A készítményeket naponta egyszer, összesen 150 mg ciklosporin, például 150 mg ciklosporin A-ig terjedő adagban alkalmaztuk, és minden egyes adagolás között legalább 14 napot kihagytunk.

Az adagolást úgy végeztük, hogy a betegek a reggeli adagolás előtt legalább 10 órán keresztül csak vizet fogyaszthattak, táplálékot azonban nem. Az adagolást követő 24 órában csak koffeinmentes üdítőitalok fogyasztását engedélyeztük. Az adagolást követő 12 órában a vizsgálati egyének nem dohányozhattak. Minden egyén az adagolást követő 4 óra elmúltával standardizált összetételű G ebédet fogyaszthatott.

Az adagolás előtt 1 órával, majd az adagolás után negyedórával, félórával és 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 6, 9, 12, 14, 24, 28 és 32 órával 2 ml térfogatú vérmintát vettünk. A kreatinin meghatározása céljából közvetlenül az adagolás előtt, majd az adagolás után 12, 24 és 48 órával vettük a 2 ml térfogatú vérmintákat. A ciklosporin meghatározása céljából a vérmintákat két EDTA-t tartalmazó polisztirol-kémcsöbe helyeztük (mindkét csöbe 1-1 ml mintát) az összes jelzett időpontokban, és e mintákat enyhe keverés közben –20 °C

hőmérsékleten fagyasztottuk. A ciklosporint a teljes vérben, radioimmun-meghatározással (rövidítve: RIA) specifikus és/vagy nonspecifikus monoklon-antitest-méréssel határoztuk meg; a kimutatási határ mindkét esetben körülbelül 10 ng/ml volt.

Egyik kísérletünk során a találmány szerinti eljárással előállított I. készítményt (azaz keményzselatin-kapszula gyógyszerformát) az alábbi X. készítménnyel hasonlítottuk össze:

A X. (ISMERT, ÖSSZEHASONLÍTÁS CÉLJÁRA HASZNÁLT) KÉSZÍTMÉNY ÖSSZETÉTELE

E készítmény adagolási egysége (lágyszselatin-kapszula) a következő komponenseket tartalmazta:

Ciklosporin	50 mg
Labrafil	150 mg
Etanol	50 mg
Kukoricaolaj	213 mg
Adagolási egységenként összesen:	463 mg

(A fenti készítmény kereskedelmi forgalomban kapható Sandimmun néven, orálisan adagolható ivólé.)

A fenti I. készítménnyel és X. készítménnyel elvégzett vizsgálat azt mutatta, hogy az I. készítmény biológiai hasznosulásának mértéke 149,0% ($\pm 48\%$), összehasonlítva a X. készítménnyel, amelynek biológiai hasznosulási értékét 100%-nak vettük. Az I. készítmény esetében az AUC érték (a 0–32. órában, óraxng/ml), valamint C_{max} érték (ng/ml): 2992 (± 627), illetve 882 (± 18), míg a X. készítmény esetében ezek az értékek: 2137 (± 606) és 515 (± 180).

A III. és IV. ábrákon egymásra helyezett grafikonokkal mutatjuk be az ilyen vizsgálat során kapott ciklosporin A koncentrációkat, amelyeket mind a 12 vizsgálati egyénen határoztunk meg az I. készítmény egyszeri orális adagolása után (III. ábra), illetve a X. készítmény egyszeri orális adagolása után (IV. ábra). Minden egyes esetben 150 mg ciklosporin A-t adagoltunk, és a ciklosporin A-t specifikus, monoklon RIA-meghatározással mértük. Az ordinátán ábrázoltuk a vérkoncentrációt (vérszintet, ng/ml-ben), az abszcisszára vittük fel az eltelt időt (órában).

A III. és IV. ábrák összehasonlítása világosan mutatja, hogy – ellentétben a X. készítménnyel – az I. készítmény adagolása során a biológiai hasznosulás paramétereinek az egyes vizsgálati egyének biológiai válaszában mutatkozó ingadozása jelentős mértékben csökkent. A meghatározott variációs koefficiens (a standard deviáció és az átlagérték hányadosa szorozva százzal) a X. készítmény C_{max} értékére 35%, míg az I. készítmény esetében mindössze 20%.

A fentiekhez hasonló vagy azokkal egyenértékű eredmények érhetőek el a találmány szerinti eljárással előállított egyéb készítmények – például a példákban leírt készítmények, különösen az 1. példában leírt készítmények – alkalmazásával.

HELYILEG ALKAZMAZHATÓ GYÓGYSZERFORMÁK IN VIVO VIZSGÁLATA

Allergiás kontakt bőrgyulladás vizsgálata tengerimalacokon

400–500 g testsúlyú Hartley-féle hím tengerimala-

cokat 50 μ l, 4:1 arányú aceton/olívaolaj elegyben oldott 0,5%-os DNFBvel szenzibilizáltunk úgy, hogy az oldatot az állatok bal és jobb lágyékának szőrtelenített, körülírt területeire vittük fel. Az érzékenyítő oldat második felvitele allergiás gyulladást idézett elő, ami a bőr vörösödésével és sejtjes beszűrődésével (vastagodásával) járt. A vizsgálati készítményt (például a 3. példa szerinti készítményt) 200–250 mg mennyiségben spatulával alkalmaztuk a jobb lágyék DNFB-vel kezelt területén. A bal lágyékrészt placebóval mint kontrollal ugyanígy kezeltük. A vizsgálati készítményt, illetve a placebót a szenzibilizálás után 5 alkalommal, azaz 20 perc, majd 8, 24, 32 és 48 óra elmúltával alkalmaztuk. A szenzibilizálás helyén a bőr vastagságát minden egyes alkalmazás előtt, majd az utolsó alkalmazás után 8 órával határoztuk meg úgy, hogy a bőrt egyetlen redőben felemeltük és vastagságát megmértük. A vörösödés vagy gyulladás mértékét szemmértékkel, 0-tól 4-ig terjedő skála szerint értékeltük. A vizsgálati készítmény gyulladást megelőző hatását a placebóval kezelt lágyékon kapott eredményekkel összehasonlítva határoztuk meg.

A fenti vizsgálati módszer alkalmazása során a placebóval összehasonlítva a bőr vastagodásának jelentős csökkenését figyeltük meg a vizsgálati készítmény – például a 3. példa szerinti készítmény – első alkalmazásától kezdve egészen a kísérletben végzett utolsó kezelésig.

Az alábbi táblázatban foglaltuk össze a 3. példa szerinti készítménnyel elért eredményeinket.

A szenzibilizálás után eltelt idő (óra)	8	24	32	48	56
A bőr vastagodásának %-os gátlása placebóval mint kontrollal összehasonlítva	56	68	76	75	73

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Gyógyászati készítmény, amely hatóanyagként egy ciklosporint,

1) egy hidrofil fázist,

2) egy lipofil fázist és

3) egy felületaktív szert

tartalmaz és „o/v típusú mikroemulzió-előkonzentratum”.

2. Az 1. igénypont szerint kompozíció, amely a hidrofil fázisban

1.1. komponensként egy 2–12 szénatomos mono- vagy polioxi-alkándiol 1–5 szénatomos alkilcsoporttal vagy tetrahidrofurfurilcsoporttal alkotott, gyógyászati szempontból elfogadható diéterét vagy parciális éterét tartalmazza.

3. A 2. igénypont szerinti kompozíció, amely 1.1. komponensként dietilén-glikol-monoetil-étert vagy tetrahidrofurfuril-alkohol-polietilén-glikol-étert tartalmaz.

4. Az 1. igénypont szerinti kompozíció, amelyben az (1) hidrofil fázis

1.2) 1,2-propilén-glikolt tartalmaz.

5. A 2.–4. igénypontok bármelyike szerinti kompozíció, amelyben az (1) hidrophil fázis kiegészítő hidrophil fázis-komponensként egy 1–5 szénatomos alkanolt tartalmaz.

6. Az 5. igénypont szerinti kompozíció, amelyben az 1–5 szénatomos alkanol etanol.

7. Az 5. vagy 6. igénypont szerinti kompozíció, amelyben az (1) hidrophil fázis az említett 1–5 szénatomos alkanolból 50%-nál kevesebbet tartalmaz.

8. A 2.–4. igénypontok bármelyike szerinti kompozíció, amelyben az (1) hidrophil fázis nem tartalmaz 1–5 szénatomos alkanolt.

9. Az 1.–7. igénypontok bármelyike szerinti kompozíció, amelyben a (2) lipofil fázis egy zsírsav-trigliceridet tartalmaz.

10. A 9. igénypont szerinti kompozíció, amelyben a zsírsav-triglicerid egy kaprilsav-kaprinsav-triglicerid.

11. Az 1.–10. igénypontok bármelyike szerinti kompozíció, amelyben a (3) felületaktív anyag egy polioxietilén-glikolozott természetes vagy hidrogénezett növényi olaj.

12. A 4.–10. igénypontok bármelyike szerinti kompozíció, amelyben a (3) felületaktív anyag egy felületaktív anyagot és egy társ-felületaktív anyagot tartalmaz.

13. A 12. igénypont szerinti kompozíció, amelyben a (3) felületaktív anyag egy polioxietilén-glikolozott természetes vagy hidrogénezett növényi olajat tartalmaz felületaktív anyagként és egy monogliceridet társ-felületaktív anyagként.

14. Az 1.–13. igénypontok bármelyike szerinti kompozíció, amely a kompozíció teljes súlyára vonatkoztatva 0,1–35 tömeg% ciklosporint tartalmaz.

15. Az 1.–14. igénypontok bármelyike szerinti kompozíció orális adagoláshoz.

16. A 15. igénypont szerinti kompozíció, amely 5–20. tömeg% ciklosporint tartalmaz.

17. A 16. igénypont szerinti kompozíció, amely 5–15 tömeg% ciklosporint tartalmaz.

18. A 15.–17. igénypontok bármelyike szerinti kompozíció, amelyben a (2) lipofil fázis a kompozíció teljes tömegére vonatkoztatva 2–45 tömeg% mennyiségben van jelen.

19. A 18. igénypont szerinti kompozíció, amelyben a mennyiség 10–30%.

20. A 15.–19. igénypontok bármelyike szerinti kompozíció, amelyben a (3) felületaktív anyag a kompozíció teljes tömegére számítva 20–90 tömeg% mennyiségben van jelen.

21. A 15.–20. igénypontok bármelyike szerinti kompozíció, amelyben az (1) hidrophil fázis egy a 2. vagy 3. igénypontban meghatározott (1.1.) komponenset tartalmaz.

22. A 2. igénypont szerinti kompozíció, amelyben az (1.1) komponens a kompozíció teljes tömegére számítva 15–85 tömeg% mennyiségben van jelen.

23. A 22. igénypont szerinti kompozíció, amelyben a mennyiség 30–50 tömeg%.

24. A 21.–23. igénypontok bármelyike szerinti

kompozíció, amelyben a (2) lipofil komponens és az (1.1) komponens 1:0,75 – 10 tömegrész arányban van jelen.

25. A 24. igénypont szerinti kompozíció, amelyben az arány 1:0,75 – 4 tömegrész.

26. A 21.–25. igénypontok bármelyike szerinti kompozíció, amelyben a (3) felületaktív anyag a kompozíció teljes tömegére számítva 25–80 tömeg% mennyiségben van jelen.

27. A 26. igénypont szerinti kompozíció, amelyben a mennyiség 25–55%.

28. A 15.–20. igénypontok bármelyike szerinti kompozíció, amelyben az (1) hidrophil fázis (1.2) komponensként 1,2-propilén-glikolt tartalmaz.

29. A 28. igénypont szerinti kompozíció, amelyben az (1.2) komponens a kompozíció teljes tömegére számítva 3–45 tömeg% mennyiségben van jelen.

30. A 29. igénypont szerinti kompozíció, amelyben a mennyiség 5–30%.

31. A 28.–30. igénypontok bármelyike szerinti kompozíció, amelyben a ciklosporin és az (1.2) komponens 1:0,1 – 20 tömegrész arányban van jelen.

32. A 31. igénypont szerinti kompozíció, amelyben az arány 1:0,5 – 3 tömegrész.

33. A 28.–32. igénypontok bármelyike szerinti kompozíció, amelyben a (2) lipofil fázis és az (1.2) komponens 1:0,15 – 6 tömegrész arányban van jelen.

34. A 33. igénypont szerinti kompozíció, amelyben az arány 1:0,5 – 3 tömegrész.

35. A 28.–34. igénypontok bármelyike szerinti kompozíció, amelyben a (3) felületaktív anyag a kompozíció teljes tömegére számítva 40–75 tömeg% mennyiségben van jelen.

36. A 28.–35. igénypontok bármelyike szerinti kompozíció, amelyben a ciklosporin és a (3) felületaktív anyag 1:3 – 8 tömegrész arányban van jelen.

37. A 28.–35. igénypontok bármelyike szerinti kompozíció, amelyben a (3) felületaktív anyag a 12. vagy 13. igénypontban említett felületaktív anyagot és társ-felületaktív anyagot tartalmaz, és amelyben az említett felületaktív anyag és társ-felületaktív anyag 2 – 15:1 tömegrész arányban van jelen.

38. A 2. vagy 3. igénypont szerinti kompozíció, amelyben az (1.1) komponens, a (2) komponens és a (3) komponens viszonylagos aránya a csatolt I. ábrán az (a) vonal által meghatározott (A) területen belül fekszik.

39. A 38. igénypont szerinti kompozíció, amelyben a viszonylagos arány az I. ábra (b) vonala által meghatározott (B) területen belül fekszik.

40. A 4. igénypont szerinti kompozíció, amelyben az (1.2) komponens, a (2) komponens és a (3) komponens viszonylagos aránya a II. kísérő ábra x vonala által meghatározott X területen belül fekszik.

41. A 40. igénypont szerinti kompozíció, amelyben a viszonylagos arány a II. ábra y vonala által meghatározott Y területen belül fekszik.

42. A 41. igénypont szerinti kompozíció, amelyben a viszonylagos arány a II. ábra z vonala által meghatározott Z területen belül esik.

43. Az 1.–42. igénypontok bármelyike szerinti kompozíció orális adagoláshoz és egységdózis alakban.

44. A 43. igénypont szerinti kompozíció lágy- vagy keményszelatin-kapszullába bevitt alakban.

45. A 43. vagy 44. igénypont szerinti kompozíció, amely 5–200 mg ciklosporint tartalmaz egységdózisoként.

46. A 45. igénypont szerinti kompozíció, amely 15–100 mg ciklosporint tartalmaz egységdózisoként.

47. A 46. igénypont szerinti kompozíció, amely 20–100 mg ciklosporint tartalmaz egységdózisoként.

48. Gyógyászati kompozíció, amely hatóanyagként egy ciklosporint, (1) egy hidrofil fázist, (2) egy lipofil fázist, (3) egy felületaktív anyagot és vizet tartalmaz, amely kompozíció olaj a víz típusú mikroemulzió.

49. A 48. igénypont szerinti kompozíció, amelyben az (1), (2) és/vagy (3) komponensek a 2.–12. igénypontok bármelyikében meghatározottak.

50. Az 1.–13., 48. és 49. igénypontok bármelyike szerinti kompozíció, amely 0,05–15 tömeg% ciklospo-

rint tartalmaz a kompozíció teljes tömegére vonatkoztatva, helyi alkalmazásnak megfelelő formában.

51. Az 50. igénypont szerinti kompozíció, amely 0,1–10 tömeg% ciklosporint tartalmaz.

5 52. Az 50. vagy 51. igénypont szerinti kompozíció gördülékény alakban, por alakban, helyileg alkalmazható permet alakjában vagy melegborogatás, pépes meleg borogatás vagy transzdermális flastrom alakjában.

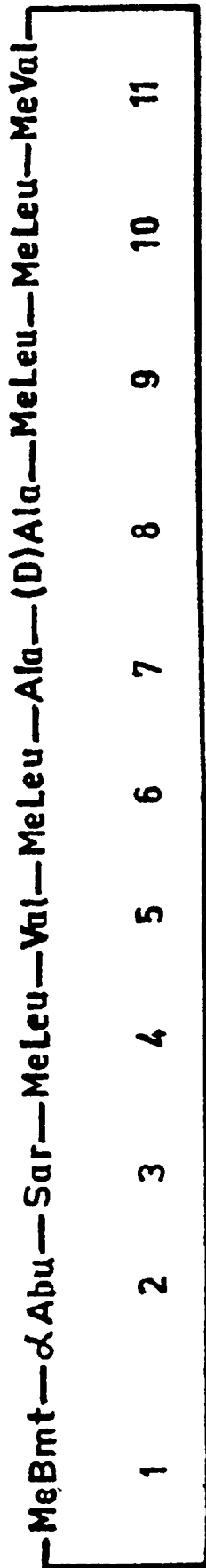
10 53. A 52. igénypont szerinti kompozíció gél, krém, pép, kenőcs vagy tinktúra alakjában.

54. Az 1.–53. igénypontok bármelyike szerinti kompozíció, amelyben a ciklosporin ciklosporin A.

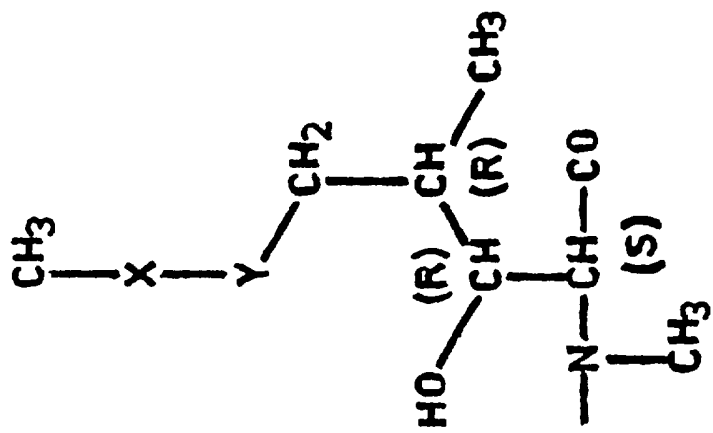
15 55. Az 1.–53. igénypontok bármelyike szerinti kompozíció, amelyben a ciklosporin [Nva]²-ciklosporin.

56. Az 1. igénypont szerinti kompozíció, lényegileg az itt leírt módon, különösen az 1.1–2.3 sorszámú példák bármelyikére való utalással.

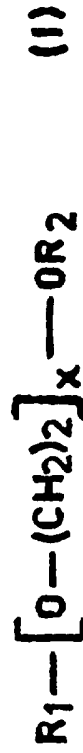
20 57. Az 50. igénypont szerinti kompozíció lényegileg az itt leírt módon, különösen a 3. példára való utalással.



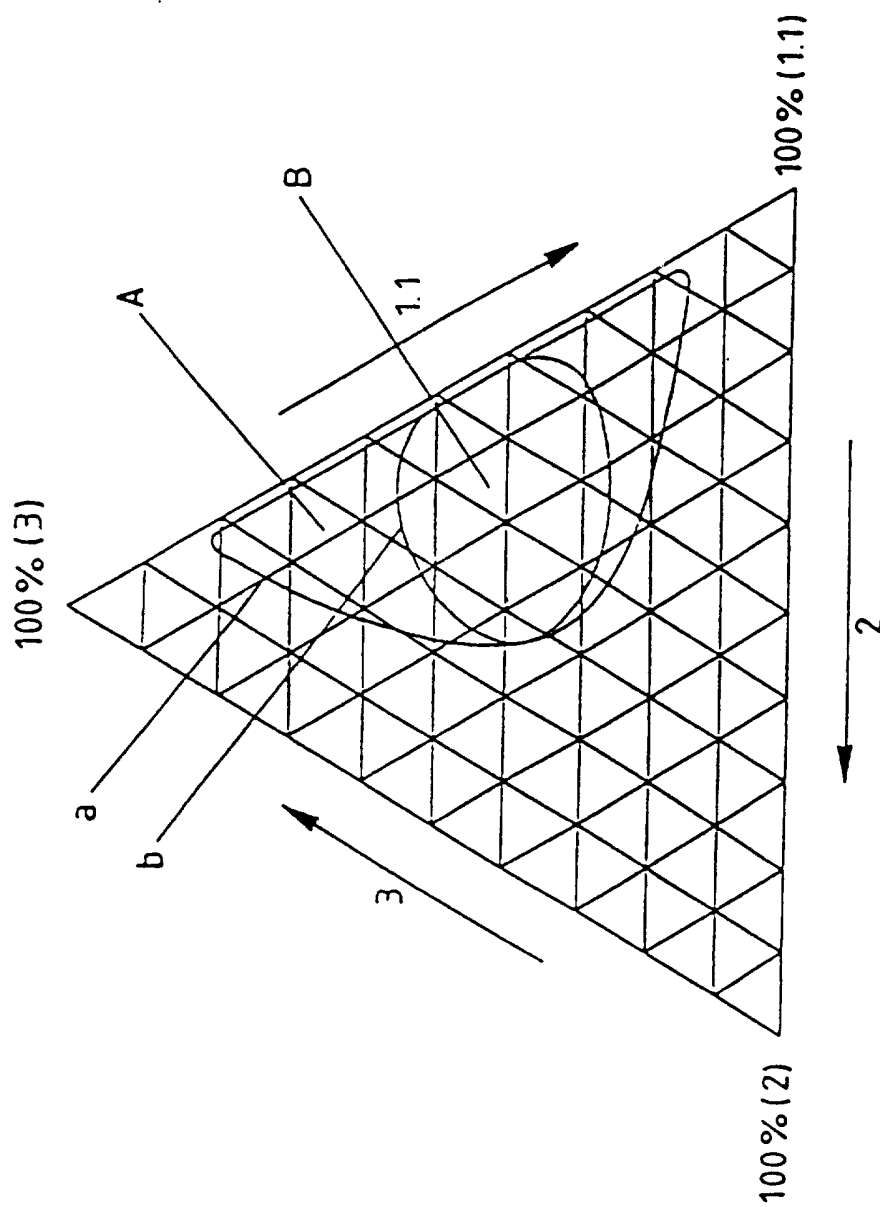
(A)



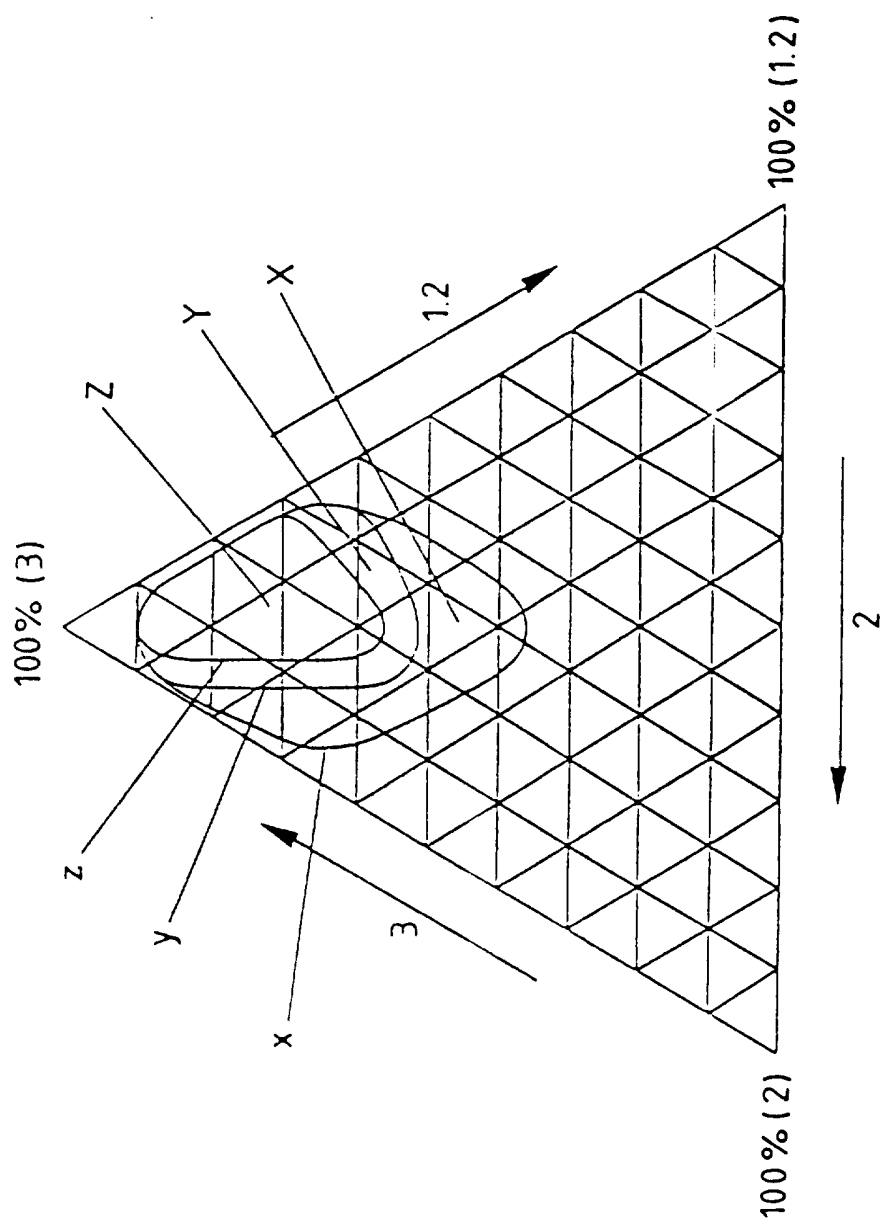
(B)



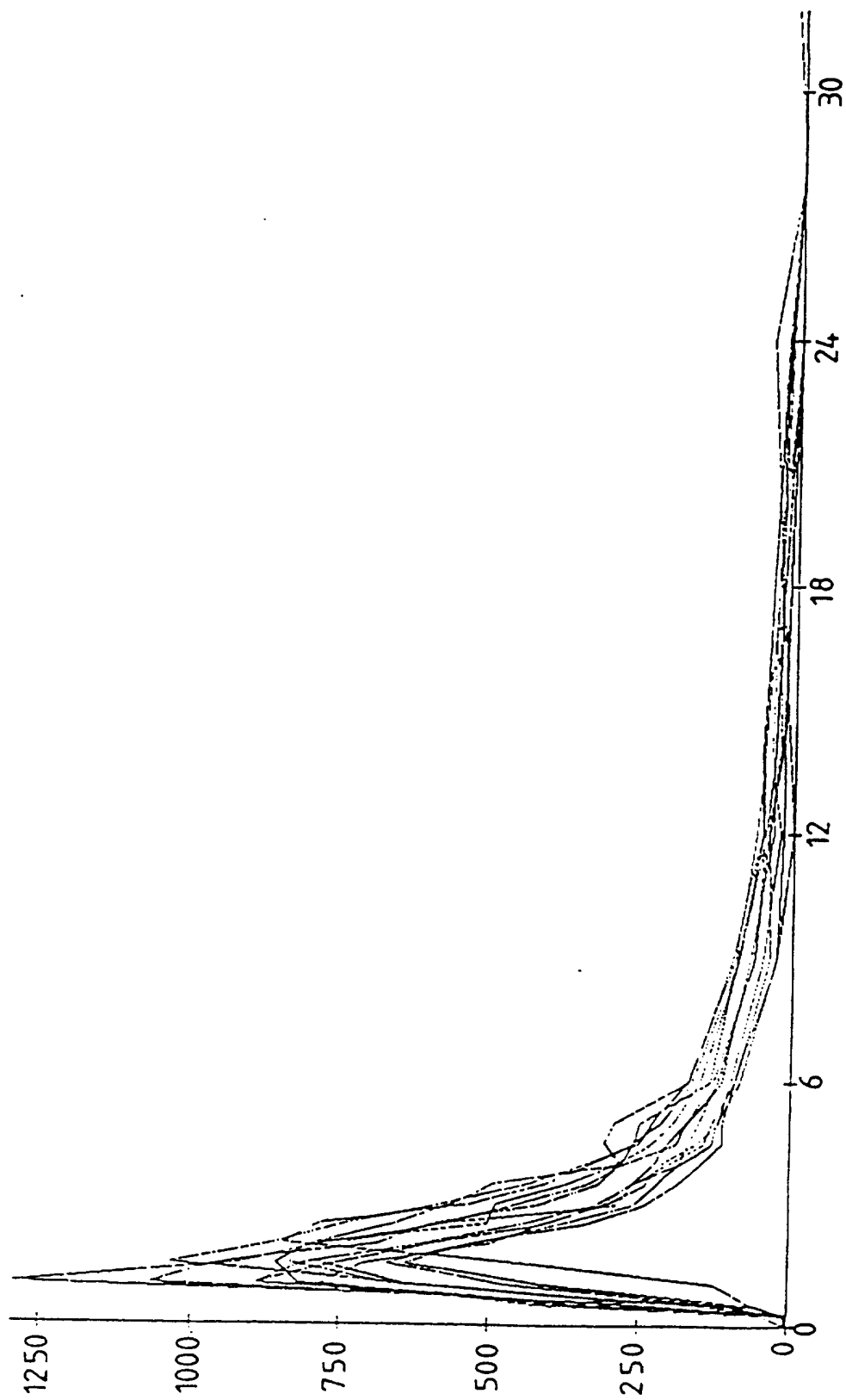
1. ábra



2. ábra



3. ábra



4. ábra

