

(12)

PATENTCHRIFT

(21) Anmeldenummer: 2249/88

(51) Int.Cl.⁵ : **A61K 47/26**
A61K 37/02, 9/08

(22) Anmeldetag: 14. 9.1988

(42) Beginn der Patentdauer: 15. 8.1992

(45) Ausgabetag: 25. 3.1993

(30) Priorität:

15. 9.1987 DE 3730909 beansprucht.
27. 1.1988 DE 3802355 beansprucht.

(56) Entgegenhaltungen:

GB-A 1601613 JP 86-280435

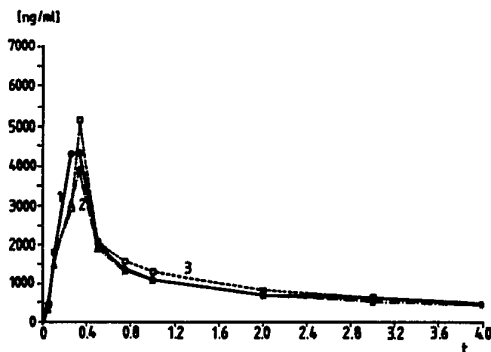
(73) Patentinhaber:

SANDOZ-ERFINDUNGEN VERWALTUNGSGESELLSCHAFT MBH
A-1235 WIEN (AT).

(54) WASSERLÖSLICHE MONOESTER ALS SOLUBILISATOREN FÜR PHARMAKOLOGISCHE WIRKSTOFFE UND PHARMAZEUTISCHE HILFSSTOFFE

(57) Gemisch eines pharmazeutischen Wirkstoffes in wasserlöslichen Monoestern aus gesättigten oder ungesättigten (C₆₋₁₈) Fettsäuren und Polyolen, speziell Sacchariden, besonders als feste Lösung des Wirkstoffes im Monoester.

Die feste Lösung, speziell für wasserschwerlösliche Wirkstoffe, besonders wasserschwerlösliche Polypeptide, wie Ciclosporine, geeignet, ist in allen Gewichtsverhältnissen mit Wasser mischbar, ohne daß der Wirkstoff ausfällt.



Gegenstand der Erfindung sind wasserlösliche Monoester aus gesättigten (C₆₋₁₈) Fettsäuren und Polyolen, vorzugsweise Sacchariden, zur Verwendung als Solubilisatoren für intravenös applizierbare Lösungen wasser-schlechtlöslicher pharmakologischer Wirkstoffe in wäbrigem Medium oder in mit Wasser mischbaren Lösungsmitteln, wie Polyethylenglykol, Äthanol, Glycerin oder 1,2-Propylenglykol.

5 Wasserlöslich sind solche Monoester, die eine Löslichkeit von mindestens 3,3 Gew.-% in Wasser bei Raumtemperatur haben. Wasserlösliche Monoester sind somit solche, die bei Raumtemperatur in einer Menge von mindestens 1 g in 30 ml Wasser gelöst werden können. Die wäbrigen Medien können mit Wasser mischbare Lösungsmittel enthalten.

10 Gegenstand der Erfindung sind besonders Gemische wasserschlechtlöslicher Polypeptidwirkstoffe, vorzugsweise Cyclopeptide wie die Ciclosporine, mit solchen Monoestern, besonders mit Saccharosemonolaurat oder Raffinosemonolaurat.

15 Wasserschlechtlöslich sind solche Wirkstoffe, die eine Löslichkeit von höchstens 1 Gew.-% in Wasser bei Raumtemperatur haben. Wasserschlechtlösliche Wirkstoffe sind somit solche, die bei Raumtemperatur in einer Menge von höchstens 1 g in 100 ml Wasser gelöst werden können. Vorzugsweise haben sie eine Löslichkeit von höchstens 0,1 %, besonders von höchstens 0,01 %, z. B. von höchstens 0,004 %.

20 Die wasserlöslichen Monoester sind generell bekannt. Aus der GB-Patentschrift 1.134.878 ist ebenfalls bekannt, wasserlösliche Raffinosemonoester der gleichen Kategorie als Solubilisatoren einzusetzen um spezifische Wirkstoffe, wie der Triterpenalkoholester der 3-Methoxy-4-hydroxymzimtsäure in Lösungen zur Injektion oder zur oralen Applikation zu stabilisieren, wobei jedoch, und das ist ein wichtiger Aspekt, beträchtliche Mengen sehr verschiedener weiterer Hilfsstoffe (Cosolubilisatoren) erforderlich sind um eine befriedigend stabile Lösung zu garantieren (Seite 5, Zeilen 2 bis 18). Für die verwendeten Wirkstoffe sind die eingesetzten Raffinosemonoester somit nicht besonders gut solubilisierend. Dabei sind die Saccharosemonoester überhaupt nicht als Solubilisatoren für den verwendeten Wirkstoff geeignet (Seite 2, Zeilen 70 bis 73). Die injizierbaren Lösungen sind für andere Injektionstypen als für intravenöse Injektion geeignet (Seite 8, Spalte 2, Zeilen 3 bis 4). Gemäß der Erfindung sind die Lösungen für intravenöse Injektion einsetzbar.

25 Die GB-Patentschrift 2.126.588 betrifft die Stabilisierung von z. B. injizierbaren Flüssigkeiten des Tumor-Nekrose-Faktors gegen Zersetzung des Wirkstoffes mit einer ganzen Reihe nicht-ionischer Lösungsvermittler (Ester und Äther), von denen in den Beispielen viele Polyoxyethylenverbindungen, jedoch auch Sorbitanmonopalmitat und ein Sorbitanoleat beschrieben werden. Die meisten Lösungsvermittler sind nicht wasserlöslich und daher nicht injizierbar. Auch in diesem Fall werden Cosolubilisatoren verwendet (Seite 3, Zeilen 16 bis 22), was erfindungsgemäß jedoch nicht nötig ist. Sämtliche Lösungsvermittler sind für die erfindungsgemäßen Zwecke ungeeignet: Die Polyoxyethylenverbindungen sind heute in pharmazeutischen Verruf geraten (vgl. auch die GB-Patentschrift 1.134.878, Seite 1, Zeilen 64-76). Die Sorbitanverbindungen erfüllen nicht die erfahrungsgemäße Bedingung der Wasserlöslichkeit. Die Klasse der Saccharosefettsäureester wird in der Beschreibung nebenbei genannt (nicht in den Beispielen) und nur der Monopalmitin- und Monostearinsäureester werden spezifiziert (Seite 4, Zeile 11). Auch diese Verbindungen erfüllen nicht die erfindungsgemäße Bedingung der Wasserlöslichkeit. Anregungen, die erfindungsgemäßen wasserlöslichen Monoester für die Wasserlöslichkeitsverbesserung von Polypeptidwirkstoffen einzusetzen, werden nicht gemacht.

30 Die GB-Patentschrift 1.601.613 beschreibt Gemischenicht-ionischer Lösungsvermittler, u. a. Saccharosemonoester generell (Seite 2, Zeile 53) und Saccharosemonopalmitat spezifisch (Seite 2, Zeile 53 und Beispiel 10), mit Wirkstoffen wie z. B. Proteine oder Insulin (Seite 2, Zeile 24). Die Lösungsvermittler (das Saccharosemonopalmitat ist nicht wasserlöslich) dienen als Resorbierbarkeitsverbesserer für oral schlecht resorbierbare Wirkstoffe. In dieser Patentschrift ist kein Hinweis zu finden, die Ester als Löslichkeitsverbesserer zur Herstellung von Lösungen zu verwenden, da die eingesetzten Wirkstoffe bereits von sich aus relativ wasserlöslich sind (vgl. Seite 1, Zeilen 17 bis 21 und Seite 2, Zeilen 19 bis 20). Die erhaltenen wäbrigen Gemische sind keine echt klaren Lösungen (Seite 1, Zeilen 33 bis 39), sondern Dispersionen (Seite 2, Zeile 3 und Seite 2, Zeile 63 - Seite 3, Zeile 4) und werden nicht für intravenöse, sondern für rektale Anwendung empfohlen.

35 Die japanische Patentanmeldung Nr. 86 280435 beschreibt die Herstellung wäbriger Dispersionen von Cyclosporinen zur oralen Anwendung. Dabei werden meistens wasserschlechtlösliche Löslichkeitsverbesserer, wie Saccharosemonopalmitat, Saccharosemonostearat oder Sorbitanfettsäureester als Resorptionsverbesserer verwendet. Daß das ebenfalls erwähnte Saccharosemonoleat eine klare Lösung gibt, wurde nicht gefunden. Gemäß den Beispielen wurde u. a. ein Saccharosemonofettsäureester verwendet, dessen Dispersion jedoch mit Ultraschall behandelt wurde und wobei höchstens eine durchscheinende Dispersion erhalten werden kann. Es sind keine Anhaltspunkte zu finden, die erhaltenen Dispersionen zur intravenösen Anwendung zu verwenden. Um 3,5 mg Ciclosporin per ml Wasser (= 0.35 %) dispergieren zu können, war 2 mg/ml (= 0.2 %) des Wasserschlechtlöslichen Zuckeresters erforderlich. Gemäß der vorliegenden Erfindung jedoch braucht eine echte Lösung von 3,5 mg Ciclosporin in 1 ml Wasser, z. B. eine Konzentration von 2,3 % des wasserlöslichen Saccharosemonolaurats.

Gegenstand der Erfindung sind nun ebenfalls pharmazeutische Kompositionen, welche Kombinationen von Saccharosemonolaurat oder Raffinosemonolaurat in Kombination mit einem wasserschlechtlöslichen Polypeptidwirkstoff und mit gegebenenfalls vorhandenen wasserschlechtlöslichen pharmazeutischen Hilfsstoffen enthalten. Solubilisierbare pharmazeutische Hilfsstoffe sind z. B. Benzolderivate, wie die p-Hydroxybenzoyl-

5

säuremethylester.
Gegenstand der Erfindung ist ebenfalls eine feste Lösung pharmakologischer, besonders wasserschlechtlöslicher Wirkstoffe in den wasserlöslichen Monoestern.

10

Wasserschwerlösliche Wirkstoffe erleiden, besonders wenn oral appliziert, einen Bioverfügbarkeitsverlust, indem sie sich im wäßrigen Medium des Gastrointestinaltraktes nicht genügend rasch lösen können und dadurch in teilweise ungelöster Form den Körper verlassen.

15

Es ist eine schwierige Aufgabe, solche wasserlöslichen Hilfsstoffe zu finden, welche den Wirkstoff nach Zufügen von Wasser in genügendem Ausmaß vollständig lösen und bei jeglichem Verdünnungsgrad über lange Zeit vollständig in Lösung behalten und dabei außerdem noch pharmazeutisch akzeptabel sind. Besonders bei wasserschlechtlöslichen Polypeptiden, speziell die Cyclopeptide, wie die Cyclosporine, hat man lange vergebens nach löslichen galenischen Formen, welche auch in pharmazeutischer und medizinischer Hinsicht befriedigend sind, gesucht. Von den bestehenden Handelsformen sind die darin verwendeten Hilfsstoffe entweder im Geschmack sehr unbefriedigend oder mit einem Anaphylaxie-Risiko verbunden. Es hat sich gezeigt, daß Tenside mit Äthylenoxydeinheiten, aber auch solche mit Amin- oder Amidstrukturen nach pharmazeutischen und medizinischen Gesichtspunkten nicht mehr zu genügen vermögen.

20

Es wurde nun überraschend gefunden, daß in dieser Hinsicht einwandfreie, wasserlösliche Monoester aus gesättigten oder ungesättigten (C₆₋₁₈) Fettsäuren und Polyolen, besonders Sacchariden, sich ausgezeichnet als Lösungsvermittler besonders für wasserschlechtlösliche Polypeptidwirkstoffe eignen und allgemein mit pharmakologischen Wirkstoffen feste Lösungen bilden. Diese Monoester können, so wurde festgestellt, den Wirkstoff in befriedigendem Ausmaß lösen. Durch Zufügen von Wasser oder anderen wäßrigen Medien entsteht eine wäßrige mizellare Wirkstofflösung, welche direkt bioverfügbar ist. Der Wirkstoff liegt in der klaren kolloidalen Lösung vollständig solubiliziert vor.

25

Gegenstand der Erfindung ist besonders eine feste Lösung von Polypeptidwirkstoffen, besonders von wasserschlechtlöslichen Polypeptidwirkstoffen in wasserlöslichen Monoestern aus gesättigten oder ungesättigten (C₆₋₁₈) Fettsäuren und Polyolen, besonders Sacchariden.

30

Die Fettsäurereste können Substituenten aufweisen, z. B. Hydroxyl.

Bei den erfindungsgemäßen festen Lösungen pharmakologischer Wirkstoffe sind keine hydrotropen Substanzen oder Cosolubilisatoren als Lösungsvermittler nötig. Die erfindungsgemäß verwendeten Solubilisatoren sind keine solchen mit pharmazeutisch und medizinisch nachteiligen Äthylenoxydeinheiten, Amin- oder Amidstrukturen oder Ionformen.

35

Das Trägermaterial und der Wirkstoff liegen in der festen Lösung völlig amorph vor was mit Röntgenstrukturanalyse nachgeprüft wurde. Als Monoester werden solche von Disacchariden wie Maltose oder besonders Saccharose oder von Trisacchariden, wie Raffinose bevorzugt, jedoch sind auch andere Saccharide möglich. Bevorzugt werden von denen solche, welche Glucose-, Fructose- und/oder Galactoseeinheiten enthalten.

40

Der Säurerest dieser Monoester ist vorzugsweise aus Capronsäure (C₆), Caprylsäure (C₈), Caprinsäure (C₁₀), Laurinsäure (C₁₂), Myristinsäure (C₁₄), Palmitinsäure (C₁₆), Ölsäure (C₁₈) Ricinolsäure (C₁₈) oder 12-Hydroxystearinsäure (C₁₈).

45

Die Länge der Säurerestkette ist einigermaßen im Gleichgewicht mit der Hydrophilie des Saccharidrestes im Monoester. So sind in den wasserlöslichen Produkten vorzugsweise (C₆₋₁₄)-Säurereste mit Disacchariden und (C₈₋₁₈)-Säurereste mit Trisacchariden verbunden.

Allgemein ist zu sagen, daß der HLB-Wert der Monoester vorzugsweise über 10 liegt. Als Monoester eignen sich z. B. Saccharosemonocaprat, Saccharosemonolaurat, Saccharosemonomyristat, Saccharosemonooleat und Saccharosemonoricinoleat, Raffinosemonocaprat, Raffinosemonolaurat, Raffinosemonomyristat, Raffinosemonopalmitat und Raffinosemonooleat. Saccharosemonolaurat und Raffinosemonolaurat sind bevorzugt.

50

Die Saccharidmonoester sollen möglichst in einer Reinheit von über 80 %, vorzugsweise über 90 % vorliegen. Solche Ester können in bekannter Weise, wie in J. Soc. Cosmet. Chemists (1956), 7, 249-255 beschrieben, hergestellt und, um einen möglichst hohen Monoesteranteil zu erhalten, mittels Säulenchromatographie aufgearbeitet werden.

55

Als Wirkstoffe für die festen Lösungen können wasserlösliche, aber werden vorzugsweise wasserschlechtlösliche Produkte eingesetzt, z. B. Proquazon (= 1-Isopropyl-7-methyl-4-phenyl-2(1H)-chinazolinon), daß eine Wasserlöslichkeit von < 0.1 g/100 ml hat, Xanthinderivate, wie Theophillin, Tricyclische Wirkstoffe, wie tricyclische Antidepressiva oder z. B. Ketotifen, Azulenderivate, wie Guajazulen, Steroide, wie z. B. Prednison.

Daß auch wasserlösliche Wirkstoffe in der Erfindung der festen Lösung inbegriffen sind, liegt daran, daß solche Wirkstoffe auch Vorteile in Kombination mit den wasserlöslichen Monoestern aufweisen, indem, wie auch bei den wasserschlechtlöslichen Wirkstoffen, deren Bioverfügbarkeit verbessert wird.

Als Wirkstoffe werden für die Gemische, wie für die festen Lösungen besonders Polypeptide vorzugsweise die wasserschlechtlöslichen, speziell solche mit einem Molekulargewicht zwischen 500 und 10'000, wie zwischen 500 und 1'500 eingesetzt.

Zu dieser Verbindungsgruppe gehören die Cyclopeptide, speziell die Cyclosporine und besonders das Cyclosporin A, das eine Wasserlöslichkeit unter 0.004 g/100 ml hat.

Die Cyclosporine bilden eine Klasse strukturmäßig verschiedener, poly-N-methylierter Undecapeptiden mit wertvoller pharmakologischer, besonders immunosuppressiver, entzündungshemmender und antiparasitärer, besonders anti-protozoischer Aktivität.

Das erstmals isolierte Cyclosporin, kommerziell unter dem Namen Sandimmun^R erhältlich und Mutterverbindung der ganzen Klasse, ist der natürlich vorkommende fungale Metabolit Ciclosporin, auch als Cyclosporin A bekannt.

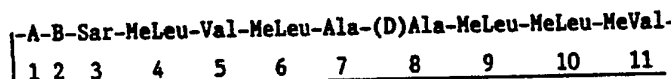
Die Herstellung und Eigenschaften wurden z. B. im US-Patent Nr. 4,117,118 beschrieben. Danach wurde eine große Verschiedenheit von weiteren natürlichen Cyclosporinen isoliert und identifiziert und viele nicht-natürliche Cyclosporine wurden durch Synthese oder Halbsynthese oder durch die Anwendung von modifizierten Kulturtechniken hergestellt.

Die Klasse der Cyclosporine ist nun beträchtlich und umfaßt beispielsweise die natürlich vorkommenden Cyclosporine (Thr²)-, (Val²)- und (Nva²)- Ciclosporin (auch als Cyclosporine C, D und G bekannt), ebenso wie verschiedene semi-synthetische Derivate, wie deren Dihydroderivate (z. B. wie in den US-Patenten Nr. 4,108,985; 4,210,581 und 4,220,641 beschrieben), einschließlich z. B. (Dihydro-MeBmt¹)-(Val²)-Cyclosporin (auch als Dihydro-Cyclosporin D bekannt), und andere natürliche und synthetische Cyclosporine wie solche beschrieben in der europäischen Patentpublikation Nr. 58134 B1, z. B. [(D)-Ser⁸]-Cyclosporin, britischen Patentpublikation Nr. 2,115,936 A, z. B. [0-Acetyl(D)-Ser⁸]-Cyclosporin; und europäischen Patentpublikation Nr. 86810112.2, z. B. [Val]²-[(D)-Methylthio-Sar]³- und [Dihydro-MeBmt]¹-[Val]²-[(D)-Methylthio-Sar]³-Cyclosporin.

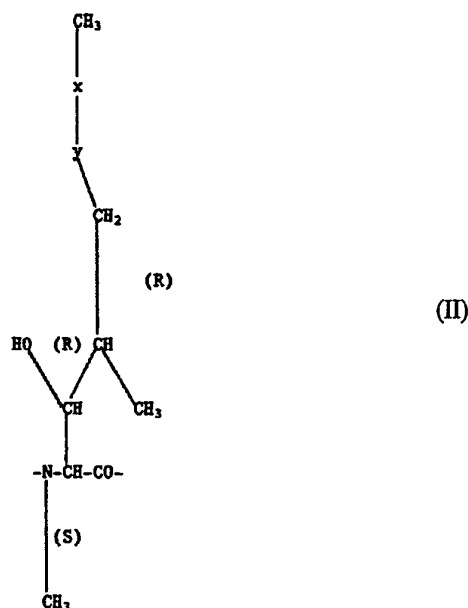
In Übereinstimmung mit nun konventionell gewordener Literatur werden die Cyclosporine durch Rückbezug auf die Struktur von Ciclosporin (= Sandimmun^R) definiert.

Dabei werden erst diejenigen Reste im Molekül, welche von denen in Ciclosporin verschieden sind, genannt, gefolgt vom Ausdruck: Cyclosporin, damit die verbleibenden Reste definieren, welche identisch mit denen in Ciclosporin sind.

Ciclosporin hat die Formel I: -



worin A den [N-methyl-(4R)-4-but-2E-en-1-yl-4-methyl-(L)threonyl] Rest der Formel II darstellt: -



Dieser Rest wird als -MeBmt abgekürzt.

In diesem Rest hat -X-Y die Bedeutung -CH=CH- (trans) und ist B der alpha-Aminobuttersäurerest, als -alpha Abu- abgekürzt.

So ist (Thr²)-Cyclosporin (Cyclosporin C) diejenige Verbindung der Formel I, worin A die obenangedeutete Bezeichnung hat und B: -Thr- ist und ist (Dihydro-MeBmt¹)-(Val²)-Ciclosporin (Dihydrocyclosporin D) diejenige Verbindung der Formel I, worin A den -Dihydro-MeBmt-Rest der Formel II darstellt, worin -X-Y: -CH₂-CH₂ und B: -Val- ist].

Als Muttersubstanz der Klasse hat Ciclosporin das meiste Interesse auf sich gelenkt.

Das primäre klinische Untersuchungsgebiet für Ciclosporin war das eines Immunsuppressivums, besonders in Bezug auf seine Verwendung für Empfänger von Organtransplantaten, z. B. Herz, Lunge, Herz-Lunge Kombination, Leber, Niere, Pankreas, Knochenmark, Haut und Hornhauttransplantaten - und besonders allogenen Organtransplantaten. Auf diesem Gebiet hat Ciclosporin zu bemerkenswerten Erfolgen geführt. Diese Verbindung ist kommerziell verfügbar und weltweit in klinischem Einsatz.

Parallel dazu ist Ciclosporin bei verschiedenen Autoimmunkrankheiten und Entzündungszuständen, besonders Entzündungen mit als Ursache u. a. eine Autoimmunkomponente wie Arthritis (z. B. rheumatische Arthritis, Arthritis chronica progrediente und Arthritis deformans) und rheumatische Krankheiten intensiv verwendet worden und sind Berichte und Resultate in in vitro-Versuchen, auf Tiermodelle und von klinischen Versuchen vielfältig in der Literatur vorhanden.

Spezifische Autoimmunkrankheiten, für die eine Ciclosporintherapie vorgeschlagen oder angewendet wurde, sind u. a. die autoimmune hämatologische Krankheit (wie z. B. hämolytische Anämie, aplastische Anämie, reine rote Blutkörperanämie und idiopathische trombocytopenie), systemische Lupus erythematosus, Polychondritis, Sclerodoma, Wegener granulomatosis, Dermatomyositis, chronische aktive Hepatitis, Myasthenia gravis, Psoriasis, Steven Johnson-Syndrom, idiopathische Spruw, autoimmune Darmentzündungskrankheit (u. a. eitrige Colitis und Crohn'se Krankheit), endocrine Ophthalmopathie, Grave'sche Krankheit, Sarcoidosis, multiple Sclerosis, primäre biliarische Cirrhosis, primäre juvenile Diabetes (Diabetes mellitus Typ I), Uveitis (frühere und spätere), interstitielle Lungenfibrosis, psoriatische Arthritis und Glomerulonephritis (mit und ohne nephrotisches Syndrom, z. B. idiopathisches nephrotisches Syndrom).

Ein weiteres Untersuchungsgebiet war die potentielle Anwendbarkeit als anti-parasitäres, besonders als anti-protozoisches Agens, mit als vorgeschlagenen Verwendungsmöglichkeiten die Behandlung von Malaria, Coccidiomycosis und Schistosomiasis.

Die anderen Cyclosporine haben generell die gleiche pharmazeutische Anwendbarkeit wie Ciclosporin und verschiedene Vorschläge für deren Verwendung, besonders für eine oder andere der oben angedeuteten Indikationen sind in der Literatur zu finden. Sie können z. B. manchmal zugesetzt werden, wenn für eine bestimmte Indikation die benötigten Dosen von Ciclosporin für eine bestimmte Patientengruppe zu stark organotoxisch z. B. nephrotoxisch sind.

Die Dosierung von Ciclosporin (Sandimmun^R) variiert von Patient zu Patient beträchtlich und hängt nicht nur von der Indikation, sondern ebenfalls von der Dauer der Therapie und von gleichzeitig durchgeführten anderen Therapien ab. Allgemein wird das Dosieren mittels HPLC, RIA oder einer äquivalenten Blutspiegelbestimmung überwacht und wird eine individuelle Dosierung vorgenommen um den erwünschten Blutspiegel zu erreichen. Im allgemeinen beginnt eine orale Dosierung mit 10 oder 15-20 mg/kg Tag, die bis auf 3/5 - 10 mg/kg Tag reduziert wird. Eine intravenöse Infusion beginnt mit 3-5 mg/kg Tag und wird nachher auf 2-3 mg/kg Tag gebracht (wenn Infusion notwendig ist, z. B. im Fall einer drohenden Abstoßung).

Die feste Lösung enthält vorzugsweise mindestens 7 %, besonders mindestens 10 Gewichts-% eines wasser-schlechtlöslichen pharmakologischen Wirkstoffes und ist vorzugsweise bei diesen Konzentrationen auch völlig mit Wasser verdünnbar, ohne das ein Wirkstoffpräzipitat gebildet wird.

Die feste Lösung enthält vorzugsweise bis 30 Gew.-% eines Cyclosporins. Eine Mindestkonzentration hat nur im Hinblick auf die anzuwendende Therapie eine gewisse Bedeutung und soll darum nicht unter 1 % liegen.

Feste Lösungen von Ciclosporin in Saccharose-Monolaurat oder in Raffinosemonolaurat werden bevorzugt. Im ersten (reinen) Monoester werden feste Lösungen bis 16 Gew.-%, im zweiten Monoester solche bis 13,5 Gew.-% Sandimmun^R bevorzugt, da sie mit Wasser verdünnt werden können ohne daß ein Wirkstoffpräzipitat gebildet wird. Im allgemeinen wird die höchstmögliche Wirkstoffkonzentration angestrebt.

Die feste Lösung ist als wirksamer Bestandteil und unter Zusatz von pharmazeutischen Hilfsstoffen, sowohl wasserlösliche als nicht-wasserlösliche, sowohl in Kapseln, Pellets, Granulaten als auch in Tabletten zur oralen Applikation verwendbar, sowie in Gelen, Suppositorien und Globuli. Die feste Lösung ist auch, unter eventuellem Zusatz von wasserlöslichen Hilfsstoffen, in Trockenampullen einsetzbar. Sie ist in diesen Ampullen jederzeit in Wasser lösbar und in allen Mengenverhältnissen mit Wasser verdünnbar, ohne daß der Wirkstoff ausfällt und abgelagert wird. Bei höheren Konzentrationen der festen Lösung in Wasser kann ein Anstieg der Viskosität merkbar

werden. Beim Verdünnen mit einem wäßrigen Medium, z. B. mit einer isotonen Kochsalzlösung, entsteht sofort eine flüssige mizellare klare Lösung, die neu und ebenfalls Gegenstand der Erfindung ist.

Klar ist eine Lösung, wenn daraus durch Ultrazentrifugieren kein Präzipitat gebildet wird.

Würde man eine solche Lösung entstehen lassen wollen durch gleichzeitiges Vermischen der drei Komponenten Monoester, Wirkstoff und Wasser, ist eine wäßrige Wirkstofflösung, besonders in höherer Konzentration, mit Mühe erst nach kräftigem Schütteln oder Rühren während etwa 20 Minuten realisierbar. Aus diesem Grund ist es am einfachsten, zuerst die feste Wirkstofflösung in Monoester zuzubereiten, welche dann nachher mit Wasser problemlos sofort verdünnt werden kann. Ein Lösen des Wirkstoffes im verflüssigten Monoester und ein nachheriges Lösen des erhaltenen Gemisches in Wasser, nach einer eventuellen Zwischenbehandlung mit warmem Äthanol, ist bekannt aus der GB-Patentschrift 1.134.878, Seite 3, Zeilen 22-32 und Seite 6, Zeilen 34-39. Es ist dieser Patentschrift jedoch nicht zu entnehmen, daß dabei intermediär abgekühlt und eine feste Lösung gebildet wurde.

Gegenstand der Erfindung ist, daß sowohl die Solubilisatlösung wie auch die feste Lösung oral, buccal, lingual, cutan, intracutan, percutan, vaginal oder rektal anwendbar sind und die Solubilisatlösung zudem noch parenteral oder okular appliziert werden kann. Die Solubilisatlösung kann für die letztgenannte Applikation vorzugsweise wasserlösliche Hilfsstoffe enthalten. Für andere Applikationsformen können es wasserunlösliche sein.

Dosierungsformen wie die obengenannten enthalten im Fall eines Cyclosporins 20 bis 250, vorzugsweise 25 bis 100, z. B. 50 mg als geeignete Wirkstoffmenge per einheitliche Dosierungsform. Das Gewichtsverhältnis der wasserlöslichen Monoester zum Cyclosporin ist in diesen Formen vorzugsweise von 10:0,5 bis 10:3,0, besonders von 10:1,0 bis 10:2,0, z. B. etwa 10:1,2 bis 10:1,6.

Die feste Lösung von Sandimmun^R oder deren wäßrige Lösung ist ein brauchbarer Ersatz der i. v. Lösung dieses Wirkstoffes in Alkohol in Anwesenheit von Cremophor^R EL, einem polyoxyethylierten Rizinusöl, oder der oralen Lösung in Olivenöl, welche beide Lösungen zur Zeit den Stand der Technik für Cyclosporinlösungen im Handel darstellen.

Vergleich von Saccharose- und von Raffinosemonolaurat enthaltenden wäßrigen Lösungen gemäß der Erfindung mit der soeben genannten Cremophor^R EL enthaltenden Lösung von Sandimmun^R in einem Versuch in dem Hunde diese Lösungen intravenös appliziert erhielten, ergab keine unterschiedlichen Blutspiegelkurven von Sandimmun^R was auf die gleiche Verteilung des Wirkstoffes im Organismus schließen läßt, was aus Fig. 1 ersichtlich ist. In dieser Figur sind die Plasmakonzentration in ng/ml gegen die Zeit t in Stunden ausgesetzt, wobei (1) die Saccharosemonolauratlösung, (2) die Raffinosemonolauratlösung und (3) die Handelslösung darstellt.

Vergleich einer Saccharosemonolaurat enthaltenden erfindungsgemäßen Lösung mit der oben genannten Olivenöl enthaltenden Lösung von Sandimmun^R in einem Versuch, in dem Ratten diese Lösungen oral appliziert erhielten, ergab eine Bioverfügbarkeitsverbesserung von 26 % zu Gunsten der erfindungsgemäßen Lösung.

Übrigens ist auch eine feste Lösung aus einer erfindungsgemäßen Kombination des Monoesters mit einem wasserlöslichen pharmakologischen Wirkstoff Gegenstand der Erfindung da auch mit solchen Wirkstoffen eine Bioverfügbarkeitsverbesserung erhalten wird.

Die Herstellung der festen Lösung erfolgt vorzugsweise so, daß man den Wirkstoff und den Zuckerester zusammen in einem flüssigen Lösungsmittel löst und aus der entstandenen Lösung das flüchtige Lösungsmittel durch Verdampfen entfernt. Dieses Verdampfen kann durch Abdampfen oder durch Gefriertrocknen stattfinden. Als flüchtiges Lösungsmittel wird Wasser oder vorzugsweise Ethanol verwendet. Wenn Wasser verwendet wird, findet das Verdampfen vorzugsweise durch Gefriertrocknen statt. Gegenstand der Erfindung ist somit auch ein Verfahren zur Herstellung der festen Lösung, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff und der Monoester zusammen in einem flüchtigen Lösungsmittel gelöst werden und das flüchtige Lösungsmittel verdampft und die feste Lösung isoliert wird.

Gegenstand der Erfindung ist ebenfalls ein Verfahren, in dem der Wirkstoff unter Schmelzen des Monoesters darin gelöst und die entstandene Lösung durch Abkühlen verfestigt wird. Man kann der festen Lösung noch verschiedene pharmazeutische Hilfsstoffe zumischen, um das entstandene Pulver z. B. gleitfähig zu machen, zu verdicken oder zu färben. Wasserschlechtlösliche Hilfsstoffe werden dabei unter Einfluß der Monoester solubilisiert und können sogar in die feste Lösung mit aufgenommen werden.

Für die Anwendung der festen Lösung in Trockenampullen für i. v. Applikationen ist, besonders wenn die feste Lösung nach dem ersten Verfahren hergestellt wird, eine antimikrobielle Behandlung vor der Gefriertrocknung möglich. Die antimikrobielle Behandlung kann, wenn die feste Lösung nach dem zweiten Verfahren hergestellt wird, damit kombiniert werden, indem man die Temperatur der Schmelze daran anpaßt.

Das Verhältnis der Wirkstoffmenge zur Monoestermenge kann beliebig bis zur maximalen Solubilisierkapazität des Monoesters für den Wirkstoff variiert werden.

Der Saccharoseester von Laurinsäure ist ein in der Lebensmittelindustrie weitverbreiteter Hilfsstoff, der physiologisch leicht abgebaut wird. Die Bestimmung der Solubilisierkapazität gegenüber Sandimmun^R in verschiedenen konzentrierten Lösungen dieses Monoesters (Monoesteranteil >80 %) ergab bei Raumtemperatur folgende Werte: -

Tabelle I

	Saccharosemonolaurat-Konzentration in Wasser, das 0,9 % NaCl enthält	Solubilisierkapazität für Sandimmun ^R in mg/ml bei Raumtemperatur
5		
10	1 %	1,5 mg/ml
	3,5	5,5
	5	8,0
	6,5	10,0
	8	13,0
15	10	16,0
	20	35,0

Trägt man die Solubilisierkapazität in mg/ml gegen die Konzentration der Solubilisatorlösung in Gew.-% auf, so stellt man ein lineares Verhältnis fest was in Fig. 2 illustriert wird. Daraus läßt sich ableiten, daß die Ciclosporinsolubilisatlösung sich in beliebigem Verhältnis mit der wäßrigen 0,9 % NaCl Lösung verdünnen läßt, ohne daß der Wirkstoff ausfällt oder die Solubilisatlösung opaleszent wird. Gegenstand der Erfindung ist somit ebenfalls die flüssige mizellare Lösung wasserschlechtlöslicher Polypeptidwirkstoffe in wäßrigem Medium, oder in mit Wasser mischbaren Lösungsmitteln, und im allgemeinen auch solche, welche durch Auflösen der festen Lösung aller pharmakologischer Wirkstoffe erstellt wurde.

Aus der Tabelle wird ersichtlich, daß, um eine maximal konzentrierte wäßrige Lösung von Sandimmun^R erhalten zu können, das Gewichtsverhältnis Monoester : Sandimmun^R 100 : 16 sein muß.

A) Herstellung der festen Lösung und deren Verwendung

Beispiel 1:

Als wasserlösliches Saccharosemonolaurat ist, besonders da es einen Monoesteranteil von etwa 80 Gew.-% aufweist, das Handelsprodukt L-1695 der Firma Mitsubishi-Kasei Food Cooperation, Tokyo 104, Japan, geeignet. Das Produkt hat einen durchschnittlichen HLB-Wert von mindestens 12,3. Die Reinheit des Laurinsäurerestes beträgt ungefähr 95 %. Der Schmelzpunkt liegt bei 35 °C, die Zersetzungstemperatur bei 235 °C. Die Oberflächenspannung beträgt bei einer 0,1 Gew.-%igen wäßrigen Lösung 72,0 dyn/cm bei 25 °C.

1000 mg Saccharosemonolaurat (Monoesteranteil >80 %) und 160 mg Sandimmun^R wurden in 20 ml Ethanol abs. gelöst und das Lösungsmittel am Rotavaporisator vollständig abgedampft. Der Rückstand ließ sich leicht zu einem einheitlichen feinen Pulver mörsern, wobei, da der Monoester hygroskopisch ist, auf möglichst trockene Bedingungen geachtet wurde.

Beispiel 2:

Die feste Lösung kann auch anders hergestellt werden, indem 1000 mg Saccharosemonolaurat (Monoesteranteil > 80 %) mit 160 mg Sandimmun^R vermischt, auf 150 °C erhitzt, gerührt und die entstandene klare Lösung auf Raumtemperatur abgekühlt wird. Im weiteren wird dann wie im Beispiel 1 verfahren.

Beispiel 3:

a) 1000 mg Saccharosemonolaurat (Monoesteranteil > 80 %) und 30 mg Proquazon (Biarison R) wurden in 20 ml Ethanol abs. gelöst und das Lösungsmittel am Rotavaporisator vollständig abgedampft. Der Rückstand ließ sich leicht zu einem einheitlichen feinen Pulver mörsern, dem zur Verbesserung der Gleitfähigkeit 10 mg Magnesiumstearat zugesetzt wurden.

b) Eine ähnliche feste Lösung wird hergestellt, indem 30 mg Proquazon durch 30 mg Progesteron ersetzt wird.

Beispiel 4:

Feste mizellare Lösungen mit Ciclosporin als schwerlöslichem Wirkstoff und je 1000 mg verschiedener wasserlöslicher Saccharoseester (Monoesteranteil > 80 %) wurden nach der Abdampfmethode hergestellt. Es konnten folgende Sandimmun-Mengen eingearbeitet werden: in Saccharosemonocaprat 120 mg, in

Saccharosemonomyristat 130 mg und in Saccharosemonooleat 250 mg. Die so erhaltenen festen Lösungen konnten in wäßrigen Lösungen in beliebigem Verhältnis innerhalb von 3 Minuten vollständig gelöst werden.

Beispiel 5:

5 Feste Lösungen mit Sandimmun als schwerlöslichem Wirkstoff und je 1000 mg Raffinosemonolaurat und Raffinosemonooleat (Monoesteranteil > 80 %) wurden nach der Abdampfmethode hergestellt. So konnten in Raffinosemonolaurat 135 mg und in Raffinosemonooleat 200 mg Sandimmun eingearbeitet werden. Die so erhaltenen festen Lösungen waren in Wasser vollständig löslich.

Beispiel 6:

10 2000 mg Saccharosemonolaurat (Monoesteranteil > 80 %) und 320 mg Sandimmun wurden in 50 ml 10%igem Alkohol gelöst, in Stechampullen steril abgefüllt und lyophilisiert. Die so erhaltene feste Lösung ließ sich in der Trockenampulle nach Zugabe von 0,9%iger NaCl-Lösung innerhalb von 30 Sekunden mit Schütteln klar lösen.

Beispiel 7:

15 362 mg feste Lösung, hergestellt nach der Abdampfmethode, wurden mit 375 mg wasserfreier Zitronensäure und 150 mg Natriumhydrogencarbonat gemischt und verpreßt. Die so erhaltene Brausetablette enthielt 50 mg Sandimmun und löste sich innerhalb von 2,5 Minuten in Wasser rückstandslos auf.

Beispiel 8:

20 Die nach der Abdampfmethode hergestellte feste Lösung konnte flüssig in Kapseln abgefüllt werden. 181,25 mg feste Lösung (enthaltend 25 mg Sandimmun) wurden mit 198,75 mg dickflüssigem Paraffin zu einer Paste angerührt und mit einer Spritze in Hartgelatine-kapseln abgefüllt. Die Freisetzungsrates in Wasser von 37 Grad C verhielt sich wie folgt:

25

Zeit [Min.] (Mittelwert aus 3 Versuchen)	% Wirkstoff gelöst	Standardabweichung
---	--------------------	--------------------

30

5	3	2,2
10	14	3,5
15	29	6,8
30	65	7,0
35	98	0,6
120	98	0,6
180	98	0,6

35

40

Beispiel 9:

1000 mg Saccharosemonolaurat (Monoesteranteil >80 %) und 30 mg Proquazon (Biarison R) wurden nach der Abdampfmethode zu fester Lösung verarbeitet. Das Pulver wurde mit 1,0 g Adeps solidus Ph. Eur. zu einem Suppositorium gegossen. Die Hygroskopizität der festen Lösung konnte so vermindert werden.

45

B) Herstellung einer flüssigen mizellären Lösung und deren Verwendung

Bei humaner Anwendung wird aus der festen Lösung vorzugsweise eine flüssige (wäßrige) mizellare Lösung zubereitet von der im allgemeinen eine Dosis appliziert wird, welche zur oralen oder i. v. Anwendung eine Menge von 40 bis 2000 mg Sandimmun^R entspricht. Zur oralen Anwendung werden eher die höheren und bei i. v. Anwendung vorzugsweise die kleineren Dosen eingesetzt.

50

Beispiel 10:

In 1 ml einer isotonen 10 %igen Lösung von Saccharosemonolaurat (Monoesteranteil >80 %) wurden 16 mg Sandimmun solubilisiert und mit Hilfe einer Spritze dem Patienten direkt unter die Psoriasisflecken appliziert. In dieser Anwendung hat Ciclosporin zu bemerkenswerten Erfolgen geführt.

55

Beispiel 11:

1000 mg Saccharosemonolaurat (Monoesteranteil > 80 %) und 160 mg Sandimmun wurden in 107 ml einer Mischung aus 16 ml 1,2-Propylenglykol und 91 ml destilliertem Wasser gelöst, keimfiltriert und in eine Stechampulle abgefüllt. Die Dosis von 1,5 mg Sandimmun pro ml Solubilisatlösung entspricht dem mittleren Dosisbereich und einer Verdünnung des Sandimmun Infusionskonzentrates auf 1 : 33.

Beispiel 12:

Mit p-Hydroxybenzoesäuremethylester als wasserschlechtlöslichem Hilfsstoff, Proquazon (Biarison R) und Progesteron als wasserschlechtlöslichen Wirkstoffen wurden je klare Solubilisatlösungen mit Saccharosemonolaurat (Monoesteranteil >80 %) hergestellt. In einer 10 %igen wäßrigen Solubilisatlösung konnten pro ml 8 mg p-Hydroxybenzoesäuremethylester, 3 mg Proquazon und 3 mg Progesteron solubilisiert werden. Die Solubilisatlösungen waren über längere Zeit bei Raumtemperatur stabil. Eine feste Lösung wurde hergestellt, indem das Wasser durch Gefriertrocknen entfernt wurde.

PATENTANSPRÜCHE

1. Wasserlösliche Monoester aus gesättigten oder ungesättigten (C₆₋₁₈) Fettsäuren und Polyolen zur Verwendung als Solubilisatoren für intravenös applizierbare klare Lösungen wasserschlechtlöslicher Polypeptidwirkstoffe in wäßrigen Medien oder in mit Wasser mischbaren Lösungsmitteln.

2. Gemische von wasserlöslichen Monoestern aus gesättigten oder ungesättigten (C₆₋₁₈) Fettsäuren und Polyolen mit wasserschlechtlöslichen Polypeptidwirkstoffen, **gekennzeichnet durch Saccharosemonolaurat oder Raffinosemonolaurat als Monoesterkomponente.**

3. Gemische wasserlöslicher Monoester gemäß Anspruch 2 mit Cyclosporinen.

4. Pharmazeutische Kompositionen, welche Kombinationen von Saccharosemonolaurat oder Raffinosemonolaurat mit einem wasserschlechtlöslichen Polypeptidwirkstoff und mit gegebenenfalls vorhandenen wasserschlechtlöslichen Hilfsstoffen enthalten.

5. Gemisch als feste Lösung pharmakologischer Wirkstoffe in wasserlöslichen Monoestern aus gesättigten oder ungesättigten (C₆₋₁₈) Fettsäuren und Polyolen.

6. Feste Lösung nach Anspruch 5 von pharmakologischen Wirkstoffen in wasserlöslichen Monoestern aus gesättigten oder ungesättigten (C₆₋₁₈) Fettsäuren und Sacchariden.

7. Feste Lösung nach Anspruch 6, in Monoestern von Disacchariden.

8. Feste Lösung nach Anspruch 7, in Monoestern von Saccharose.

9. Feste Lösung nach Anspruch 6, in Monoestern von Trisacchariden.

10. Feste Lösung nach Anspruch 9, in Monoestern von Raffinose.

11. Feste Lösung nach Anspruch 6, in Monoestern von Sacchariden, welche Glucoseeinheiten enthalten.

12. Feste Lösung nach Anspruch 6, in Monoestern von Sacchariden, welche Fructoseeinheiten enthalten.

13. Feste Lösung nach Anspruch 6, in Monoestern von Sacchariden, welche Galactoseeinheiten enthalten.

AT 395 819 B

14. Feste Lösung nach Anspruch 5, in Monoestern aus Capronsäure (C₆), Caprylsäure (C₈), Caprinsäure (C₁₀), Laurinsäure (C₁₂), Myristinsäure (C₁₄), Palmitinsäure (C₁₆), Ölsäure (C₁₈), Ricinolsäure (C₁₈), 12-Hydroxystearinsäure (C₁₈).
- 5 15. Feste Lösung nach Anspruch 6, in Monoestern aus (C₆₋₁₄) Fettsäuren mit Disacchariden.
16. Feste Lösung nach Anspruch 6, in Monoestern aus (C₈₋₁₈) Fettsäuren mit Trisacchariden.
17. Feste Lösung nach einem der Ansprüche 5 bis 16, in Monoestern mit einem HLB-Wert über 10.
- 10 18. Feste Lösung nach einem der Ansprüche 5 bis 17, in Monoestern mit einem Monoesteranteil von mindestens 80 Gew.-%.
19. Feste Lösung nach einem der Ansprüche 5 bis 18, von wasserschwerlöslichen Wirkstoffen.
- 15 20. Feste Lösung nach einem der Ansprüche 5 bis 19, von Polypeptidwirkstoffen.
21. Feste Lösung nach Anspruch 20, von wasserschlechtlöslichen Polypeptidwirkstoffen.
- 20 22. Feste Lösung nach Anspruch 21, von Polypeptiden mit Molekulargewichten zwischen 500 und 1500.
23. Feste Lösung nach Anspruch 22, von Cyclosporinen.
24. Feste Lösung nach Anspruch 23, von Cyclosporin A.
- 25 25. Feste Lösung nach Anspruch 24, mit bis 30 Gew.-% Cyclosporin A.
26. Feste Lösung nach Anspruch 24 mit mindestens 1 Gew.-% Cyclosporin A.
- 30 27. Feste Lösung nach einem der Ansprüche 5 bis 26, in Saccharosemonolaurat.
28. Feste Lösung nach Anspruch 27, mit bis 16 Gew.-% Cyclosporin A.
29. Feste Lösung nach einem der Ansprüche 5 bis 26, in Raffinose-Monolaurat.
- 35 30. Feste Lösung nach Anspruch 29 mit bis 13.5 Gew.-% Cyclosporin A.
31. Verfahren zur Herstellung der festen Lösung nach einem der Ansprüche 5 bis 30, **dadurch gekennzeichnet**, daß der Wirkstoff und der Monoester zusammen in einem flüchtigen Lösungsmittel gelöst werden und das flüssige Lösungsmittel verdampft und die entstehende feste Lösung isoliert wird.
- 40 32. Verfahren zur Herstellung der festen Lösung nach einem der Ansprüche 5 bis 30, **dadurch gekennzeichnet**, daß der Wirkstoff unter Schmelzen des Monoesters darin gelöst und die entstandene Lösung durch Abkühlen verfestigt wird.
- 45 33. Feste Lösung nach einem der Ansprüche 5 bis 30, als wirksamer Bestandteil in Kapseln, Pellets, Granulaten, Tabletten, Trockenampullen, Gelen, Suppositorien oder Globuli.
34. Flüssige Lösung pharmazeutischer Wirkstoffe in wäßrigem Medium oder in mit Wasser mischbaren Lösungsmitteln, die wasserlösliche Monoester aus gesättigten oder ungesättigten (C₆₋₁₈) Fettsäuren mit Polyolen enthält, hergestellt durch Auflösen der festen Lösung gemäß einem der Ansprüche 5 bis 30 in wäßrigem Medium oder in mit Wasser mischbaren Lösungsmitteln.
- 50 35. Flüssige Lösung wasserschlechtlöslicher Polypeptidwirkstoffe in wäßrigem Medium oder in mit Wasser mischbaren Lösungsmitteln, die wasserlösliche Monoester aus gesättigten oder ungesättigten (C₆₋₁₈) Fettsäuren mit Polyolen enthält.
- 55

36. Flüssige Lösung nach einem der Ansprüche 34 oder 35 von mindestens 0.35 % Cyclosporin A.

37. Flüssige Lösung nach einem der Ansprüche 34 oder 35, zur oralen, buccalen, lingualen, percutanen, intracutanen, cutanen, vaginalen, rektalen und parenteralen Anwendung.

5

38. Pharmazeutische Kompositionen, welche ein Gemisch nach Patentanspruch 5 und gegebenenfalls vorhandene wasserschlechtlösliche Hilfsstoffe enthalten.

39. Pharmazeutische Kompositionen, welche eine flüssige Lösung nach einem der Ansprüche 34 oder 35 enthalten.

10

40. Pharmazeutische Komposition nach Anspruch 4 ein Cyclosporin enthaltend, zur Verwendung als immuno-suppressives, entzündungshemmendes oder anti-parasitäres Arzneimittel.

15

Hiezu 2 Blatt Zeichnungen

20

25

30

35

40

45

50

55

FIG. 1

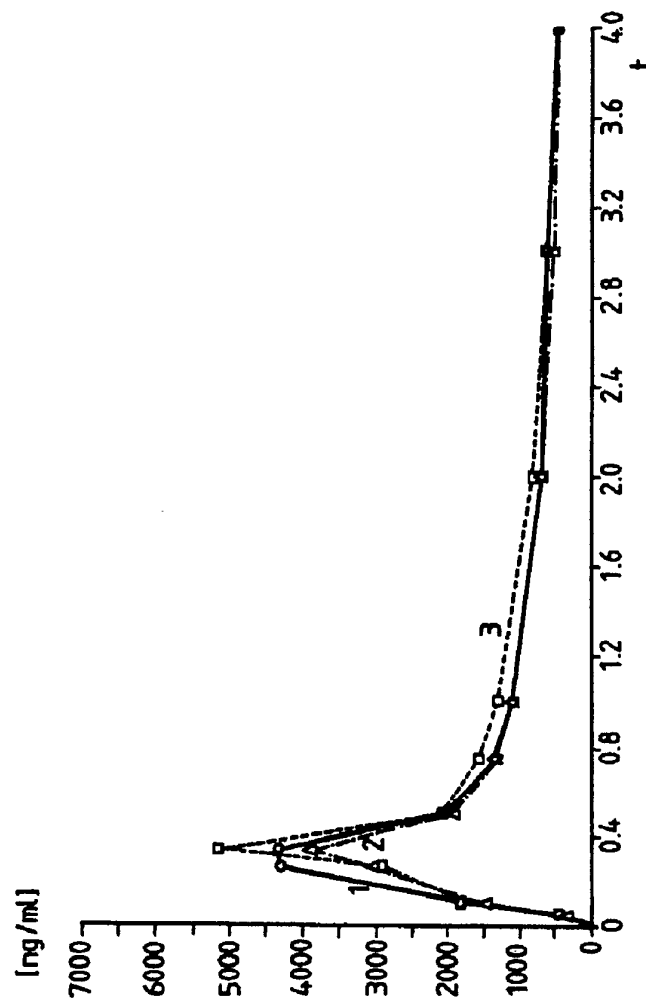


FIG. 2

