



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 600 19 100 T2 2006.03.23**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 181 035 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **600 19 100.1**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/EP00/04829**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **00 943 742.7**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 00/72867**

(86) PCT-Anmeldetag: **26.05.2000**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **07.12.2000**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **27.02.2002**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **30.03.2005**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **23.03.2006**

(51) Int Cl.⁸: **A61K 38/13 (2006.01)**
A61K 9/48 (2006.01)

(30) Unionspriorität:
9912476 28.05.1999 GB

(73) Patentinhaber:
Novartis AG, Basel, CH

(74) Vertreter:
Spott & Weinmiller, 80336 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:
**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:
**AMBÜHL, Michael, CH-4313 Möhlin, CH; LÜCKEL,
Barbara, D-79540 Lörrach, DE; HÄBERLIN,
Barbara, CH-4125 Riehen, CH; MEINZER, Armin,
D-79426 Buggingen, DE**

(54) Bezeichnung: **IM WESENTLICHEN ÖLFREIE CYCLOSPORIN ZUSAMMENSETZUNGEN**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft neue galenische Zusammensetzungen, z.B. im Wesentlichen ölfreie galenische Zusammensetzungen, die ein Cyclosporin als wirksames Mittel oder Wirkstoff enthalten und auch eine Vielzahl von Alkanolen umfassen.

[0002] Cyclosporine stellen hoch spezielle Schwierigkeiten bereit in Bezug auf die Verabreichung allgemeinen und galenische Zusammensetzungen im Besonderen, einschließlich besonderer Probleme der Stabilität, Arzneimittelbioverfügbarkeit und Inter- und Intrapatienten-Variabilität der Dosisantwort. Die vorliegende Erfindung gestattet die Herstellung einer besonders geeigneten Form, nämlich einer Kapsel.

[0003] Die vorliegende Erfindung stellt unter einem Gesichtspunkt eine Cyclosporinzusammensetzung bereit in Form einer Kapsel, umfassend einen Polyoxyethylensorbitanfettsäureester, z.B. Polyoxyethylen(20)sorbitanmonooleat, wie das, das unter dem Handelsnamen Tween®80 erhältlich ist; ein Reaktionsprodukt von einem natürlichen oder hydrierten Ricinusöl und Ethylenoxid, z.B. Polyethylenglykolricinusöl, wie das, das unter dem Handelsnamen Cremophor®RH40 oder EL erhältlich ist; einen Sorbitanfettsäureester, z.B. Span®80 (Sorbitanmonooleat), und Ethanol. Im Folgenden wird auf diese Cyclosporinzusammensetzungen mit besonderer Bezugnahme auf die Mittelfüllung oder Kernfüllung (z.B. wenn Bezug genommen wird auf Gewichte und Mengen) als die Zusammensetzungen der Erfindung Bezug genommen.

[0004] Die Kapselzusammensetzung kann vorzugsweise eine Hartgelatinekapsel sein.

[0005] Wie es für den Fachmann ersichtlich ist, erstreckt sich die vorliegende Erfindung auf Varianten. Die Zusammensetzungen der Erfindung können z.B. niedere Alkanole oder Niederalkanole, z.B. Propylenglykol und Polyethylenglykol, enthalten.

[0006] Eine Cyclosporin enthaltende Zusammensetzung der Erfindung in Form einer Kapsel, wenn gewünscht, kann umfassen:

- (a) ein hydrophiles Tensid,
- (b) einen lipophilen Bestandteil,
- (c) ein lipophiles Tensid und
- (d) Ethanol,

gekennzeichnet durch die Gegenwart eines Polyoxyethylensorbitanfettsäureesters, eines Reaktionsprodukts von einem natürlichen oder hydrierten Ricinusöl und Ethylenoxid und eines Sorbitanfettsäureesters.

[0007] Es ist auch ersichtlich für den Fachmann, dass der selbe Bestandteil sowohl als lipophiler Be-

standteil als auch als lipophiles Tensid dienen kann.

[0008] Wenn es erwünscht ist, kann eine Zusammensetzung der Erfindung so formuliert sein, dass sie bei Behandlung mit Wasser eine besonders stabile Emulsion bildet, z.B. Mikroemulsion, oder Emulsion, z.B. eine Mikroemulsion.

[0009] Zusammensetzungen der Erfindung können besonders interessante Bioverfügbarkeitseigenschaften aufweisen und verringerte Variabilität bei Inter- und Intrasubjektbioverfügbarkeitsparametern. Vorzugsweise liegt die Zusammensetzung vor in Form eines „Emulsions-, z.B. Mikroemulsions-, Vorkonzentrats“ von dem Typ, das o/w (Öl in Wasser (oil-in-water)) Emulsionen bereitstellt, z.B. Mikroemulsionen. Ein „Emulsions-, z.B. Mikroemulsions-, Vorkonzentrat“ ist definiert in dieser Beschreibung als eine Zusammensetzung, die spontan eine Emulsion, z.B. Mikroemulsion, in einem wässrigen Medium, z.B. in Wasser, bildet, z.B. bei einer Verdünnung der Kernfüllung von 1:1 bis 1:100, z.B. 1:10, oder in den gastrischen oder Magensäften nach oraler Verabreichung.

[0010] Eine Mikroemulsion ist thermodynamisch stabil und enthält dispergierte Teilchen von einer mittleren Größe von weniger als etwa 200 nm. Im Allgemeinen umfassen Mikroemulsionen Tröpfchen oder Teilchen, die einen mittleren Durchmesser von weniger als etwa 150 nm aufweisen; typischerweise weniger als 100 nm, im Allgemeinen größer als 10 nm, und stabil sind über Zeiträume, die größer als 24 h sind. Eine „Mikroemulsion“ kann eine nicht opake oder im Wesentlichen nicht opake, alternativ kann sie eine durchscheinende kolloidale, Dispersion sein, die spontan oder im Wesentlichen spontan gebildet wird, wenn ihre Bestandteile in Kontakt gebracht werden. Weitere Eigenschaften können der britischen Patentanmeldung GB 2 222 770 A entnommen werden, deren Offenbarung dieser Beschreibung durch Bezugnahme einverleibt ist.

[0011] Unter einem weiteren Gesichtspunkt stellt die vorliegende Erfindung eine Zusammensetzung der Erfindung bereit, bei der die relativen Verhältnisse des Cyclosporins, des lipophilen Bestandteils, des hydrophilen Tensids, des lipophilen Tensids und des Ethanols in der Zusammensetzung so sind, dass bei Verdünnung mit Wasser zu einem Verhältnis von 1 Gewichtsteil der Zusammensetzungskernfüllung zu 1 bis 100, z.B. 10 bis 100, Gewichtsteilen Wasser, eine Öl-in-Wasser-Mikroemulsion mit Teilchen von einer mittleren Größe von weniger als 200 nm spontan gebildet wird.

[0012] In der Kernfüllung kann das Cyclosporin in einer Menge nach Gewicht von bis zu etwa 20 Gew.-% der Zusammensetzung der Erfindung vorliegen. Das Cyclosporin liegt vorzugsweise in einer

Menge von 1 bis 15 Gew.-% der Zusammensetzung der Erfindung, z.B. etwa 2 bis 10%, vor.

[0013] Unter einem weiteren anderen Gesichtspunkt kann der lipophile Bestandteil 5 bis 35 Gew.-% der Zusammensetzungskernfüllung umfassen, z.B. 10 bis 30 Gew.-%, vorzugsweise 15 bis 25 Gew.-%, ganz besonders bevorzugt etwa 20 oder 30 Gew.-%.

[0014] Bei einer Zusammensetzung der Erfindung beträgt unter einem weiteren anderen Gesichtspunkt das Zusammensetzungsverhältnis von dem lipophilen Bestandteil zu dem Cyclosporin vorzugsweise 1 bis 30:1 und besonders bevorzugt 2 bis 30:1 auf einer Gewichtsbasis.

[0015] Bei einem weiteren anderen Gesichtspunkt kann das hydrophile Tensid 25 bis 70 Gew.-% der Zusammensetzungskernfüllung umfassen; vorzugsweise 30 bis 65 Gew.-%, ganz besonders bevorzugt 40 bis 60 Gew.-% und sogar ganz besonders bevorzugt etwa 50 Gew.-%.

[0016] Bei einer Zusammensetzung der Erfindung beträgt bei einem weiteren anderen Gesichtspunkt das Zusammensetzungsverhältnis des hydrophilen Tensids zu dem Cyclosporin vorzugsweise 1 bis 60:1 und ganz besonders bevorzugt 2 bis 60:1 auf Gewichtsbasis.

[0017] Unter einem weiteren anderen Gesichtspunkt kann das lipophile Tensid 5 bis 35 Gew.-% der Zusammensetzungskernfüllung umfassen, z.B. 5 bis 30 Gew.-%, vorzugsweise 5 bis 20 Gew.-%, ganz besonders bevorzugt etwa 10 Gew.-%.

[0018] Bei einer Zusammensetzung der Erfindung beträgt unter einem weiteren anderen Gesichtspunkt das Zusammensetzungsverhältnis des lipophilen Tensids zu dem Cyclosporin vorzugsweise 1 bis 30:1 und ganz besonders bevorzugt 2 bis 30:1 auf Gewichtsbasis.

[0019] Unter einem weiteren anderen Gesichtspunkt kann der Ethanol 1 bis 20 Gew.-% der Zusammensetzungskernfüllung, z.B. 5 bis 15 Gew.-%, vorzugsweise etwa 10 Gew.-%, umfassen.

[0020] Bei einer Zusammensetzung der Erfindung beträgt unter einem weiteren anderen Gesichtspunkt das Zusammensetzungsverhältnis von dem Ethanol zu dem Cyclosporin vorzugsweise 10:1 bis 1:10 und ganz besonders bevorzugt 5:1 bis 1:5 auf Gewichtsbasis.

[0021] Unter einem weiteren Gesichtspunkt stellt die vorliegende Erfindung eine Kapsel bereit, die eine Zusammensetzungskernfüllung aufweist, die umfasst:
1 bis 20 Gew.-% an Cyclosporin A,

5 bis 35 Gew.-% eines lipophilen Bestandteils, z.B. Miglyol[®]812 oder Span[®]80,
25 bis 70 Gew.-% eines hydrophilen Tensids, z.B. Cremophor[®]RH40 oder EL und Tween[®]80,
5 bis 35 Gew.-% eines lipophilen Tensids, z.B. Span[®]80,
1 bis 20 Gew.-% Ethanol.

[0022] Cyclosporine, auf die die vorliegende Erfindung anwendbar ist, sind alle solche, die eine pharmazeutische Anwendbarkeit aufweisen, z.B. als Immunsuppressiva, antiparasitäre Mittel und Mittel für die Umkehrung einer Multi-Drug Resistance, wie im Stand der Technik bekannt und beschrieben, insbesondere Cyclosporin A, Cyclosporin G, [O-(2-Hydroxyethyl)-(D)Ser]⁸-Cyclosporin und [3'-Deshydroxy-3'-keto-MeBmt]¹-[Val]²-Cyclosporin. Cyclosporin A ist bevorzugt.

[0023] Unter einem Gesichtspunkt stellt die vorliegende Erfindung eine Zusammensetzung der Erfindung bereit, wobei das Cyclosporin Cyclosporin A ist.

[0024] Polyoxyethylensorbitanfettsäureester können z.B. Mono- und Trilauryl-, Palmityl-, Stearyl- und Oleylester von dem Typ umfassen, der bekannt ist und kommerziell erhältlich ist unter dem Handelsnamen Tween[®] von z.B. ICI, Vereinigtes Königreich, einschließlich der Produkten Tween[®]
20[Polyoxyethylen(20)sorbitanmonolaurat],
21[Polyoxyethylen(4)sorbitanmonolaurat],
40[Polyoxyethylen(20)sorbitanmonopalmitat],
60[Polyoxyethylen(20)sorbitanmonostearat],
65[Polyoxyethylen(20)sorbitantristearat],
80[Polyoxyethylen(20)sorbitanmonooleat],
81[Polyoxyethylen(5)sorbitanmonooleat],
85[Polyoxyethylen(20)sorbitantrioleat].

[0025] Besonders bevorzugte Produkte dieser Klasse sind Tween[®]40 (HLB-Wert von etwa 15 bis 16) und Tween[®]80 (HLB-Wert von etwa 15).

[0026] Bei den Reaktionsprodukten von einem natürlichen oder hydrierten Ricinusöl und Ethylenoxid kann das natürliche oder hydrierte Ricinusöl umgesetzt werden mit Ethylenoxid in einem molaren Verhältnis von etwa 1:35 bis etwa 1:60, gegebenenfalls unter Entfernung des Polyethylenglykolbestandteils aus den Produkten. Verschiedene solche Tenside sind kommerziell erhältlich. Die hydrierten-hydrierten Ricinusöle, die erhältlich sind unter dem Handelsnamen Cremophor[®] sind besonders geeignet. Insbesondere geeignet sind Cremophor[®]RH 40, das eine Verseifungszahl von etwa 50 bis 60, eine Säurezahl von weniger als etwa 1, einen Wassergehalt (Fischer) von weniger als etwa 2%, einen n_D^{60} von etwa 1,453 bis 1,457 und einen HLB-Wert von etwa 14 bis 16 aufweist; und Cremophor[®]RH 60, das eine Verseifungszahl von etwa 40 bis 50, eine Säurezahl von weniger als etwa 1, eine Iodzahl von weniger als etwa

1, einen Wassergehalt (Fischer) von etwa 4,5 bis 5,5%, einen n_D^{60} von etwa 1,453 bis 1,457 und einen HLB-Wert von etwa 15 bis 17 aufweist. Ein besonders bevorzugtes Produkt dieser Klasse ist Cremophor®RH 40. Ebenfalls geeignet sind Polyethylenglykolricinusöle, wie solche, die unter dem Handelsnamen Cremophor®EL erhältlich sind, das ein Molekulargewicht (nach Dampfsmometrie) von etwa 1630, eine Verseifungszahl von etwa 65 bis 70, eine Säurezahl von etwa 2, eine Iodzahl von etwa 28 bis 32 und einen n_D^{60} von etwa 1,471 aufweist.

[0027] Ähnliche oder identische Produkte, die ebenfalls verwendet werden können, sind erhältlich unter den Handelsnamen Nikkol® (z.B. Nikkol® HCO-40 und HCO-60), Mapeg® (z.B. Mapeg® CO-40h), Incrocas® (z.B. Incrocas® 40), Tagat® (z.B. Polyoxyethylenglycerolfettsäureester, z.B. Tagat®RH 40 und Tagat®TO, ein Polyoxyethylenglyceroltrioleat, das einen HLB-Wert von 11,3 aufweist; Tagat®RH 40 ist bevorzugt) und Simulsol OL-50 (PEG-40 Ricinusöl, das eine Verseifungszahl von etwa 55 bis 65, eine Säurezahl von maximal 2, eine Iodzahl von 25 bis 35, einen Wassergehalt von maximal 8% und einen HLB-Wert von etwa 13 aufweist, erhältlich von Seppic). Diese Tenside werden weiter beschrieben in Fiedler Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete", Edition Cantor Verlag Aulendorf, Aulendorf, 4. überarbeitete und erweiterte Ausgabe (1996), und „Handbook of Pharmaceutical Excipients", 2. Auflage, Hrsg. A. Wade und P. J. Welter (1994), Joint Publication of American Pharmaceutical Association, Washington, USA und The Pharmaceutical Press, London, England.

[0028] Der Polyoxyethylensorbitanfettsäureester und das Reaktionsprodukt von einem natürlichen oder hydrierten Ricinusöl und Ethylenoxid können z.B. 25 bis 70 Gew.-% der Kernfüllung umfassen.

[0029] Bevorzugte Sorbitanfettsäureester schließen Sorbitanmono- C_{12} - C_{18} -fettsäureester ein oder Sorbitantri- C_{12} - C_{18} -fettsäureester, wie sie bekannt und kommerziell erhältlich sind unter der Handelsmarke Span® von z.B. ICI. Ein besonders bevorzugtes Produkt dieser Klasse ist z.B. Span®20 (Sorbitanmonolaurat, HLB-Wert von etwa 8) oder Span®80 (Sorbitanmonooleat, HLB-Wert von etwa 4) (Fiedler, loc. cit., 2, Seite 1430, Handbook of Pharmaceutical Excipients, loc. cit., Seite 473).

[0030] Die Sorbitanfettsäureester können z.B. 10 bis 70 Gew.-% der Kernfüllung umfassen.

[0031] Beispiele von Polyalkylenglykolmaterialien sind Polyethylenglykole, insbesondere Polyethylenglykole, die ein Molekulargewicht aufweisen von ca. 500 bis ca. 4.000, z.B. von ca. 1.000 bis ca. 2.000.

[0032] Unter einem weiteren anderen Gesichtspunkt der Erfindung gibt es eine Vielzahl von Alkanolen. Z.B. kann der Ethanol ersetzt sein oder teilweise ersetzt sein durch ein Alkanol, das hydrophil sein kann, z.B. ausgewählt von Transcutol (das die Formel $C_2H_5-[O-(CH_2)_2]_2-OH$ aufweist), Glycofurol (auch bekannt als Tetrahydrofurfurylalkoholpolyethylenglykolether) und 1,2-Propylenglykol.

[0033] Die Mengen an flüssigen und/oder festen Polyethylenglykolen, z.B. Polyethylenglykol (PEG) 3350 oder PEG 1450, wie bekannt und kommerziell erhältlich von z.B. Union Carbide, USA, können auch in der Zusammensetzung der Erfindung eingeschlossen sein.

[0034] Die GB 2 222 770 A offenbart eine große Vielzahl von lipophilen Bestandteilen, die geeignet sind zur Verwendung in einer Zusammensetzung der Erfindung. Typische Beispiel für lipophile Bestandteile sind:

- (i) mittelkettige Fettsäuretriglyceride, z.B. C_6 - C_{12} , z.B. Miglyol® 812, und/oder
- (ii) gemischte Mono-, Di-, Triglyceride, z.B. C_6 - C_{20} , z.B. C_{16} - C_{18} -, z.B. Maisine®, und/oder
- (iii) umgeesterte ethoxylierte Pflanzenöle, z.B. Labrafil®, und/oder
- (iv) Propylenglykolmonofettsäureester, z.B. C_{14} - C_{18} , z.B. Propylenglykolhydroxystearat, Propylenglykolisostearat, Propylenglykolricinoleat, Propylenglykolstearat, und/oder
- (v) Propylenglykoldifettsäureester, z.B. C_6 - C_{20} , z.B. C_8 - C_{12} , z.B. Propylenglykoldicaprylat, z.B. Miglyol® 840, oder Propylenglykoldilaurat, und/oder
- (vi) veresterte Verbindungen von Fettsäure und primärem Alkohol, z.B. C_8 - C_{20} -Fettsäuren und C_2 - C_3 -Alkoholen, z.B. Ethyllinoleat, und/oder
- (vii) Mono- und/oder Diglycerid, z.B. eine Mischung von Mono- und Diglyceriden mit z.B. einem Monoglycerid von C_{18} -Fettsäure als Hauptbestandteil, z.B. GMOrphic®-80 oder Tegin® O.

[0035] Bevorzugte lipophile Bestandteile sind mittelkettige Fettsäuretriglyceride, gemischte Mono-, Di-, Triglyceride, Sorbitanfettsäureester und umgeesterte ethoxylierte Pflanzenöle. Demzufolge stellt unter einem Gesichtspunkt die vorliegende Erfindung eine Zusammensetzung der Erfindung bereit, wobei der lipophile Bestandteil ein mittelkettiges Fettsäuretriglycerid ist oder ein Sorbitanfettsäureester.

[0036] Unter einem weiteren Gesichtspunkt kann der lipophile Bestandteil ein mittelkettiges Triglycerid und/oder ein Mono- und Diglycerid oder eine Mischung davon umfassen.

[0037] Als mittelkettiges Fettsäuretriglycerid in dem lipophilen Bestandteil kann ein Triglycerid einer gesättigten Fettsäure, die 6 bis 12, z.B. 8 bis 10, Kohlenstoffatome aufweist, verwendet werden. Geeignete mittelkettige Fettsäuretriglyceride sind solche, die

bekannt und kommerziell erhältlich sind unter den Handelsnamen Acomed[®], Myritol[®], Captex[®], Neobee[®] M 5 F, Miglyol[®]810, Miglyol[®]812, Miglyol[®]818, Mazol[®], Sefsol[®]860, Sefsol[®]870, wobei Miglyol[®]812 das am meisten bevorzugte ist. Miglyol[®]812 ist ein fraktioniertes Kokosnussöl, das Capryl-Caprinsäuretriglyceride umfasst und ein Molekulargewicht von etwa 520 Dalton aufweist. Fettsäurezusammensetzung = C₆ max. etwa 3%, C₈ etwa 50 bis 65%, C₁₀ etwa 30 bis 45%, C₁₂ max. 5%; Säurezahl etwa 0,1; Verseifungszahl etwa 330 bis 345; Iodzahl max. 1. Miglyol[®]812 ist erhältlich von Condea. Neobee[®] M 5 F ist ein fraktioniertes Capryl-Caprinsäuretriglycerid, erhältlich aus Kokosnussöl; Säurezahl max. 0,2; Verseifungszahl etwa 335 bis 360; Iodzahl max. 0,5, Wassergehalt max. 0,15%, D.²⁰ 0,930 bis 0,960, n_D²⁰ 1,448 bis 1,451 (Herstellerinformation). Neobee[®] M 5 F ist erhältlich von Stepan Europe.

[0038] Diese Triglyceride sind beschrieben in H. P. Fiedler, loc. cit.

[0039] Unter einem weiteren Gesichtspunkt umfassen Triglyceride geeigneterweise mindestens 5%, aber weniger als etwa 25%, basierend auf dem Gesamtgewicht von dem lipophilen Bestandteil. Besonders bevorzugt liegen von etwa 7,5 bis etwa 20% (z.B. von etwa 9 bis 12%) Triglyceride vor.

[0040] Geeignete gemischte Mono-, Di-, Triglyceride sind solche, die bekannt und kommerziell erhältlich sind unter dem Handelsnamen Maisine[®] von Gattefossé. Dies sind Umesterungsprodukte aus Maisöl und Glycerol.

[0041] In einer Zusammensetzung der Erfindung beträgt unter einem anderen Gesichtspunkt das Zusammensetzungsverhältnis von dem lipophilen Bestandteil zu Cyclosporin vorzugsweise 1 bis 30:1 und ganz besonders bevorzugt 2 bis 30:1 auf Gewichtsbasis.

[0042] Es ist zu beachten, dass die Bestandteile komplexe Gemische sein können, die Nebenprodukte oder nicht umgesetzte Ausgangsprodukte, die bei der Herstellung davon involviert sind, z.B. Tenside, die hergestellt sind durch Polyoxyethylierung, können ein weiteres Nebenprodukt enthalten, z.B. Polyethylenglykol.

[0043] Ein Tensid, das einen HLB-Wert (von hydrophil-lipophilic balance) von 8 bis 17 aufweist, liegt geeigneterweise vor. Der HLB-Wert ist vorzugsweise der mittlere HLB-Wert.

[0044] Gemäß der Erfindung kann ein hydrophiles Tensid gemischt werden mit einem lipophilen Tensid. Unter einem hydrophilen Tensid ist ein Tensid zu verstehen, das einen HLB-Wert von größer als oder gleich 10 aufweist, wobei unter einem lipophilen Ten-

sid ein Tensid zu verstehen ist, das einen HLB-Wert von weniger als 10 aufweist.

[0045] Ein hydrophiles Tensid, das ausgewählt wird, weist vorzugsweise einen HLB-Wert (von hydrophil-lipophilic balance) von größer als oder gleich 10 auf, z.B. Cremophor[®]RH40 oder EL.

[0046] Ein ausgewählter Bestandteil weist vorzugsweise einen HLB-Wert (von hydrophil-lipophilic balance) von weniger als 10 auf, z.B. Span[®]80.

[0047] Wenn es gewünscht wird, liegt das relative Verhältnis der lipophilen Bestandteile, der Tenside und des Ethanol innerhalb des „Mikroemulsions“-Bereichs in einem Standard-Dreiecks-(Zustands-)Diagramm. Die auf diese Weise erhaltenen Zusammensetzungen sind Mikroemulsionsvorkonzentrate von hoher Stabilität, die in der Lage sind, bei Zugabe von Wasser, Mikroemulsionen bereitzustellen, die eine mittlere Partikelgröße von < 200 nm aufweisen.

[0048] Standard-Dreiecks-(Zustands-)Diagramm, z.B. Phasendiagramme, können auf eine herkömmliche Art und Weise erzeugt werden, wie es beschrieben ist in z.B. der GB-Patentveröffentlichung Nr. GB 2 222 770 oder WO 96/13273 A.

[0049] Die Emulsion, z.B. Mikroemulsion, Vorkonzentratzusammensetzungen, z.B. solche in den sich im Folgenden anschließenden Beispielen, zeigen gute Stabilitätseigenschaften, wie es angezeigt ist durch Standardstabilitätsversuche, z.B. solche, die eine Lagerstabilität von bis zu ein, zwei oder drei Jahren oder sogar länger aufweisen. Die Mikroemulsionsvorkonzentratzusammensetzungen dieser Erfindung ergeben stabile Mikroemulsionen, z.B. bis zu einem Tag oder länger, z.B. einen Tag.

[0050] Die Zusammensetzung der Erfindung kann auch weitere Zusatzstoffe oder Additive oder Inhaltsstoffe einschließen, z.B. Antioxidantien (wie z.B. Ascorbylpalmitat, Butylhydroxyanisol (BHA), Butylhydroxytoluol (BHT) und Tocopherole) und/oder Konservierungsmittel. Unter einem weiteren anderen Gesichtspunkt können diese Zusatzstoffe oder Inhaltsstoffe etwa 0,05 bis 1 Gew.-% der Gesamtmenge der Zusammensetzungskernfüllung umfassen. Die Zusammensetzung der Erfindung kann auch Süßungsmittel oder Süßstoffe oder Geschmacksmittel oder Geruchsstoffe in einer Menge von bis zu etwa 2,5 oder 5 Gew.-% aufweisen, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzungskernfüllung. Vorzugsweise ist das Antioxidans α -Tocopherol (Vitamin E).

[0051] Einzelheiten von Arzneimittelträgern zur Verwendung bei einer Zusammensetzung der Erfindung sind beschrieben in H. P. Fiedler, loc. cit.; „Handbook

of Pharmaceutical Excipients", loc. cit.; oder können erhalten werden von den relevanten Herstellern.

[0052] Jede Kohlenstoffkette, die nicht anders in dieser Beschreibung definiert wird, enthält geeigneterweise 1 bis 18 Kohlenstoffatome, z.B. 10 bis 18 Kohlenstoffatome, wenn es eine terminate Gruppe ist, oder 2 oder 3 Kohlenstoffatome wenn es eine Polymergruppe ist.

[0053] Die Zusammensetzungen der Erfindung zeigen besonders vorteilhafte Eigenschaften, wenn sie oral verabreicht werden, z.B. in Bezug auf die Konsistenz und einen hohen Grad an Bioverfügbarkeit, die erhalten wird in Standardbioverfügbarkeitsversuchen, z.B. 2- bis 4-fach höher als bekannte Emulsionen. Diese Versuche werden durchgeführt bei Tieren, z.B. bei Ratten oder Hunden, oder gesunden Versuchsteilnehmern unter Verwendung von HPLC oder einem spezifischen oder nicht spezifischen Monoklonalkit, um den Wert oder die Konzentration von dem Cyclosporin im Blut zu bestimmen. Z.B. kann die Zusammensetzung von Beispiel 1, die p. o. an Hunde verabreicht ist, überraschend hohe C_{max} -Werte ergeben, wie durch ELISA unter Verwendung eines speziellen Monoklonalantikörpers nachgewiesen.

[0054] Unter einem Gesichtspunkt stellt die vorliegende Erfindung ein Verfahren bereit zur oralen Verabreichung einer pharmazeutischen Zusammensetzung, wobei das Verfahren umfasst ein orales Verabreichen einer Zusammensetzung der Erfindung an einen Patienten, der einer Cyclosporin-Therapie bedarf.

[0055] Pharmakokinetische Parameter, z.B. Absorption und Blutwerte oder Blutkonzentrationen, werden auch überraschenderweise vorhersehbarer, und Probleme bei der Verabreichung mit ungleichmäßig oder sprunghafter oder unregelmäßiger Absorption können eliminiert oder verringert werden. Außerdem sind die Zusammensetzungen der Erfindung wirksam mit Tensidmaterialien, z.B. Gallensalzen, die im Gastrointestinaltrakt vorliegen. Das heißt, die Zusammensetzungen der Erfindung sind vollständig dispergierbar in wässrigen Systemen, die solche natürlichen Tenside umfassen und daher in der Lage sind, Mikroemulsionssysteme in situ bereitzustellen, die stabil sind und keine Präzipitation des wirksamen Mittels oder Wirkstoffs zeigen oder ein anderes Zerbrechen der feinen Teilchen- oder Partikelstruktur. Die Funktion der Zusammensetzungen der Erfindung bei der oralen Verabreichung bleiben im Wesentlichen unabhängig von und/oder unbeeinträchtigt durch das relative Vorliegen oder die Abwesenheit von Gallensalzen zu irgendeiner bestimmten Zeit oder für irgendein gegebenes Individuum.

[0056] Die Zusammensetzungen der Erfindung verringern die Inter- und Intrapatienten-Variabilität der

Dosisantwort.

[0057] Unter einem weiteren anderen Gesichtspunkt stellt die Erfindung auch ein Verfahren bereit zur Herstellung einer Zusammensetzung der Erfindung, wobei das Verfahren umfasst ein Zusammenbringen von Cyclosporin, Ethanol und anderen Bestandteilen in inniger Beimischung. Wenn es notwendig ist, kann die Zusammensetzung zu einer Einheitsdosierungsform oder Einzeldosisform oder Einheitsdarreichungsform zusammengesetzt werden, z.B. durch Einfüllen der Zusammensetzung in Gelatine-kapseln.

[0058] Weitere gegebenenfalls eingesetzte Bestandteile oder Zusatzstoffe können mit den Bestandteilen mit oder nach Zugabe des wirksamen Mittels gemischt werden.

[0059] Die Zusammensetzung kann kombiniert werden mit Wasser oder mit wässrigem Lösemittelmedium, sodass eine Emulsion, z.B. Mikroemulsion, erhalten wird.

[0060] Die Verwendbarkeit oder Anwendungsmöglichkeit von allen pharmazeutischen Zusammensetzungen der Erfindung kann beobachtet werden in klinischen Standardtests bei z.B. bekannten Indikationen von Cyclosporin unter Verwendung von Dosierungen oder Dosen, die äquivalente Blutwerte oder Blutkonzentrationen von Cyclosporin ergeben, z.B. unter Verwendung von Dosierungen im Bereich von 2,5 mg bis 1.000 mg des wirksamen Mittels oder Wirkstoffs pro Tag für einen Säuger mit 75 kg, z.B. einen Erwachsenen und bei Standardtiermodellen. Die erhöhte Bioverfügbarkeit des Cyclosporins, die durch die Zusammensetzungen bereitgestellt wird, kann in Standardtierversuchen beobachtet werden und in klinischen Versuchen, z.B. wie oben beschrieben.

[0061] Die optimale Dosierung oder Dosis von Cyclosporin, die einem bestimmten Patienten verabreicht wird, muss sorgfältig in Betracht gezogen werden, da die individuelle Antwort auf und der Metabolismus des Cyclosporins verschieden sein kann. Es kann ratsam sein, die Blutserumwerte oder Blutserumkonzentrationen des wirksamen Mittels oder Wirkstoffs durch Radioimmunoassay, Monoklonal-Antikörper-Assay oder andere geeignete herkömmliche Maßnahmen zu überwachen oder zu kontrollieren. Cyclosporindosierungen können z.B. 25 bis 1.000 mg pro Tag (vorzugsweise 50 mg bis 500 mg) betragen.

[0062] Die Zusammensetzungen der Erfindung werden vorzugsweise in Einheitsdosierungsform zusammengesetzt, z.B. indem sie in oral verabreichbare Kapselhüllen gefüllt werden. Die Kapselhüllen können Weich- oder Hartgelatine-kapselhüllen sein. Wo die Zusammensetzung der Erfindung in Einheitsdo-

sierungsform vorliegt, wird jede Einheitsdosierungsform geeigneter Weise zwischen 10 und 100 mg des Cyclosporins enthalten, besonders bevorzugt zwischen 10 und 50 mg, z.B. 15, 20, 25 oder 50 mg. Solche Einheitsdosierungsformen sind geeignet für die Verabreichung von 1- bis 5-mal täglich in Abhängigkeit von dem besonderen Zweck der Therapie, der Dauer oder Phase der Therapie und dergleichen.

[0063] Wenn es erwünscht ist, können die Zusammensetzungen der Erfindung jedoch auch in Getränke oder Trinklösungsform vorliegen und können Wasser oder irgendein anderes wässriges System einschließen, um Emulsionssysteme, z.B. Mikroemulsionssysteme, bereitzustellen, die geeignet sind zum Trinken.

[0064] Die Zusammensetzungen der Erfindung sind besonders geeignet für:

- a) eine Behandlung und Vermeidung der Organ- oder Gewebetransplantatabstoßung, z.B. für die Behandlung der Empfänger von Herz-, Lungen-, kombinierten Herz-Lungen-, Leber-, Nieren-, Pankreas-, Haut- oder Korneatransplantaten. Die Zusammensetzungen der Erfindung sind auch angezeigt für die Vermeidung der Transplantat-gegen-Empfänger-Reaktion, wie sie manchmal auftritt nach einer Knochenmarkstransplantation;
- b) eine Behandlung und Vermeidung von Autoimmunkrankheits- und inflammatorischen Zuständen, insbesondere inflammatorischen Zuständen mit einer Ätiologie einschließlich einer Autoimmunkomponente, wie z.B. Arthritis (z.B. rheumatoide Arthritis, chronische progrediente Arthritis und Arthritis deformans) und rheumatische Erkrankungen; und
- c) Behandlung von Multi-Drug Resistance (MDR).

[0065] Unter einem weiteren Gesichtspunkt stellt die vorliegende Erfindung die Verwendung einer Zusammensetzung der Erfindung bereit bei der Herstellung eines Medikaments für die Behandlung oder Vorbeugung oder Vermeidung eines Autoimmun- oder inflammatorischen Zustands oder für die Behandlung oder Vermeidung einer Transplantatabstoßung oder für die Behandlung einer Multi-Drug Resistance.

Beispiele

[0066] Es folgt eine Beschreibung im Wege von Beispielen nur von Zusammensetzungen der Erfindung. Sofern es nicht anders angegeben ist, sind die Bestandteile in Gewichtsprozent angegeben, bezogen auf jede Zusammensetzungskernfüllung. Miglyol[®]812 ist von Condea Company, Deutschland. Cremophor[®]RH 40 ist von BASF, Deutschland. Span[®]80 ist von ICI, Großbritannien. Tween[®]80 ist von ICI, Großbritannien.

Beispiel 1

[0067] Eine Zusammensetzung wird hergestellt mit den folgenden Bestandteilen:
 40 Vol.-% von Cremophor[®]RH40
 32 Vol.-% von Miglyol[®]812
 8 Vol.-% von Span[®]80
 10 Vol.-% Cyclosporin A
 10 Vol.-% Ethanol.

Beispiel 2

[0068] Eine Zusammensetzung wird hergestellt mit den folgenden Bestandteilen:
 56 Gew.-% von Cremophor[®]EL
 16% von Miglyol[®]812
 8% von Span[®]80
 10% Cyclosporin A
 10% Ethanol.

[0069] Andere Beispiele können hergestellt werden durch Weglassen von Miglyol[®]812 und durch Ersetzen des Miglyol[®]812 durch Span[®]80.

[0070] Weitere Beispiele können hergestellt werden durch Ersetzen eines Teils (z.B. 30 bis 70%) des Cremophor[®]EL durch eine äquivalente Menge an Tween[®]80.

[0071] Diese Zusammensetzungen werden in Hart- und Weichgelatine kapseln verkapselt.

[0072] Die Beispiele veranschaulichen die Zusammensetzungen, die geeignet sind, z.B. bei der Vermeidung einer Transplantatabstoßung oder für die Behandlung einer Autoimmunkrankheit, bei Verabreichung von 1 bis 5 Einheitsdosierungsformen pro Tag bei einer Dosis von 2 bis 5 mg/kg pro Tag.

[0073] Bei visueller Untersuchung nach Verdünnung kann jede Zusammensetzung eine klare und stabile Mikroemulsion oder Emulsion bilden.

Patentansprüche

1. Cyclosporin enthaltende Zusammensetzung in der Form einer Kapsel, umfassend einen Polyoxyethylensorbitanfettsäureester, ein Reaktionsprodukt von einem natürlichen oder hydrierten Ricinusöl und Ethylenoxid, einen Sorbitanfettsäureester und Ethanol.

2. Cyclosporin enthaltende Zusammensetzung in der Form einer Kapsel, umfassend:
 (a) ein hydrophiles Tensid,
 (b) einen lipophilen Bestandteil,
 (c) ein lipophiles Tensid und
 (d) Ethanol,
 gekennzeichnet durch die Gegenwart eines Polyoxyethylensorbitanfettsäureesters, eines Reaktionspro-

dukts von einem natürlichen oder hydrierten Ricinusöl und Ethylenoxid und eines Sorbitanfettsäureesters.

3. Hartgelatinekapsel, enthaltend die Zusammensetzung nach Anspruch 1 oder 2.

4. Zusammensetzung nach Anspruch 1, 2 oder 3, umfassend das Cyclosporin in einer Menge von 1 bis 20 Gew.-% der Zusammensetzungskernfüllung.

5. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 2 bis 4, umfassend den lipophilen Bestandteil in einer Menge von 5 bis 345 Gew.-% der Zusammensetzungskernfüllung.

6. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 2 bis 5, umfassend das hydrophile Tensid in einer Menge von 25 bis 70 Gew.-% der Zusammensetzungskernfüllung.

7. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 2 bis 6, umfassend das lipophile Tensid in einer Menge von 5 bis 35 Gew.-% der Zusammensetzungskernfüllung.

8. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, umfassend den Ethanol in einer Menge von 1 bis 20 Gew.-% der Zusammensetzungskernfüllung.

9. Zusammensetzung nach einem vorangehenden Anspruch, wobei das Cyclosporin für Cyclosporin A steht.

10. Zusammensetzung nach einem vorangehenden Anspruch, wobei ein hydrophiler Co-Bestandteil vorliegt.

11. Zusammensetzung nach einem vorangehenden Anspruch in Form eines Mikroemulsionsvorkonzentrats.

12. Verwendung einer Zusammensetzung nach einem vorangehenden Anspruch bei der Herstellung eines Medikaments für die Behandlung und Prävention eines Autoimmun- oder Inflammationszustands oder für die Behandlung und Prävention einer Transplantatabstoßung oder für die Behandlung einer Multi-Drug Resistance.

13. Verfahren zur Herstellung einer Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 11, wobei das Verfahren ein Zusammenbringen von Cyclosporin, Ethanol und anderen Bestandteilen in innige Beimischung umfasst.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen