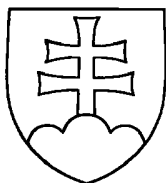


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

- (22) Dátum podania: 12.03.98
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 1997/8750
(32) Dátum priority: 14.03.97
(33) Krajina priority: KR
(40) Dátum zverejnenia: 14.02.2000
(86) Číslo PCT: PCT/EP98/01432, 12.03.98

(21) Číslo dokumentu:

1232-99

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.⁷:

A 61K 38/13

(71) Prihlasovateľ: NOVARTIS AG, Basel, CH;

(72) Pôvodca vynálezu: Woo Jong Soo, Kyungki-do, KR;

(74) Zástupca: Čechvalová Dagmar, Bratislava, SK;

(54) Názov prihlášky vynálezu: **Farmaceutické prostriedky obsahujúce cyklosporín**

(57) Anotácia:
Mäkká tobolka obsahuje prostriedok, v ktorom je cyklosporín ako aktívna zložka. Prostriedok ďalej obsahuje hydrofilnú zložku polyetylén glykol alebo nehydrofilnú zložku propylénkarbonát alebo ich zmes, jednu alebo zmes dvoch alebo viacerých látok vybratých zo skupiny, ktorú tvorí esterifikovaná zlúčenina mastnej kyseliny a primárneho alkoholu, triglycerid mastnej kyseliny so stredným reťazcom a monoglycerid mastnej kyseliny ako olejovú zložku; a povrchovo aktívnu látku, ktorá má hodnotu HLB (hydrofilno-lipofilnú rovnováhu) 8 až 17.

Farmaceutické prostriedky obsahujúce cyklosporín

Oblasť techniky

Predkladaný vynález sa týka prostriedkov obsahujúcich cyklosporín ako aktívnu zložku, napríklad mäkkých toboliek. Presnejšie sa predkladaný vynález týka mäkkých želatínových toboliek obsahujúcich cyklosporín ako aktívnu zložku; propylénkarbonát alebo polyetylénglykol alebo ich zmes; jednu alebo zmes dvoch alebo viacerých látok vybratých zo skupiny, ktorú tvoria esterifikovaná zlúčenina mastnej kyseliny a primárneho alkoholu, triglycerid mastnej kyseliny so stredným reťazcom a monoglycerid mastnej kyseliny ako olejovú zložku; a povrchovo aktívnu látku, ktorá má hodnotu HLB (hydrofilno-lipofilnú rovnováhu) 8 až 17.

Doterajší stav techniky

Cyklosporín je špecifická makromolekulová (molová hmotnosť 1202,64) cyklická peptidová zlúčenina obsahujúca 11 aminokyselín, ktorá má širokú škálu farmakologicky využiteľných aktivít, najmä imunosupresívnu aktivitu a protizápalovú aktivitu. Cyklosporín sa preto používa na potlačenie vrodených imunologických reakcií živočíchov, ktoré vznikajú pri transplantáciách tkanív alebo orgánov, napríklad transplantáciách srdca, pľúc, pečene, obličiek, podžalúdkovej žlazy, kostnej drene, kože, rohovky a najmä pri transplantáciách cudzích tkanív a orgánov. Ďalej je cyklosporín vhodný na potlačenie hematologických porúch, ako je anémia, rôzne autoimúnne ochorenia, ako je systémový lupus erythematosus, idiopatický malabsorbčný syndróm, a tak ďalej, a zápalových ochorení, ako je artritída, reumatoidné poruchy, a tak ďalej. Cyklosporín je vhodný pri liečbe protozoálnych ochorení, ako je malária, schistosomiáza, a tak ďalej a v poslednom čase sa používa tiež pri chemoterapii.

Cyklosporín je veľmi lipofilný a hydrofóbny. Preto je cyklosporín slabo rozpustný vo vode a rozpúšťa sa v organických rozpúšťadlách, ako je metanol, etanol, acetón, éter, chloroform a podobne. Pretože je cyklosporín málo rozpustný vo vode a má uvedené vlastnosti, má veľmi nízku biologickú využiteľnosť, ktorá môže byť silno ovplyvnená stavom každého jednotlivého pacienta, pokiaľ sa podáva orálne. Je teda veľmi ťažké udržať účinnú liečebnú koncentráciu. Ďalej môže mať cyklosporín značné vedľajšie účinky, ako je nefrotoxicita. Pretože je cyklosporín málo rozpustný vo vode, je teda veľmi ťažké ho formulovať do prostriedkov na orálne podávanie. Uskutočňujú sa rozsiahle štúdie, ktorých cieľom je získať prostriedok vhodný na účinné orálne podávanie cyklosporínu, ktorý môže poskytnúť vhodné jednotné dávky a vhodnú biologickú využiteľnosť.

Podľa doterajšieho stavu techniky prostriedky vhodné na orálne podávanie cyklosporínu, ktorý je zle rozpustný vo vode, obsahujú cyklosporín zvyčajne vo forme koncentrovanej emulzie.

Jeden typický spôsob použitia tejto kombinácie je opísaný v US patente č. 4,388,307, ktorý bol zverejnený 14. júla 1983. Tento patent opisuje kvapalný prostriedok obsahujúci cyklosporín s použitím etanolu. Podľa spôsobu opísaného v US patentovej prihláške sa cyklosporín zmieša s nosičom obsahujúcim etanol ako ďalšiu povrchovo aktívnu látku; olivový olej ako rastlinný olej a produkt transesterifikácie triglyceridu prírodného rastlinného oleja a polyalkylénpolyolu ako povrchovo aktívnu látku, pričom vzniká kvapalný prostriedok.

Vzniknutý kvapalný prostriedok sa však podáva ako vodný roztok, čo sťažuje prijatie pri podávaní a sťažuje jednotné dávkovanie pri orálnom podávaní.

Aby sa zmiernili ťažkosti pri riedení kvapalného cyklosporínového prostriedku vodou pred orálnym podávaním, kvapalný prostriedok vo forme emulgovaného koncentrátu sa formuluje do mäkkých toboliek, ktoré sú v súčasnosti komerčne dostupné ako Sandimmune (registrovaná ochranná známka). V tomto prípade mäkká cyklosporínová tobolka obsahuje etanol z dôvodu

rozpustnosti cyklosporínu. Pretože však môže etanol prenikať želatínovým obalom tobolky ako prchavá látka dokonca pri normálnej teplote, mäkké tobolky sa musia baliť do špeciálneho baliaceho materiálu, ako sú hliník-hliníkové "blistrové" obaly, aby sa zabránilo vyparovaniu etanolu z mäkkej tobolky počas skladovania a distribúcie.

V poslednom čase sa môžu pripraviť cyklosporínové prostriedky, ktoré sú stabilné pri skladovaní a ďalej u nich takmer nedochádza k zmenám biologickej využiteľnosti medzi jednotlivými pacientmi tak, že biologický účinok cyklosporínu je možné zachovať jednotný. Jeden z prostriedkov vyvinutých na tento účel je opísaný v Kórejskej patentovej prihláške č. 93-113. Tento prostriedok je komerčne dostupný pod registrovanou ochrannou známkou Sandimmun Neoral. Keďže tento prostriedok obsahuje etanol, môže mať niektoré nevýhody ako skôr používané prostriedky obsahujúce etanol, ako je napríklad stabilita pri skladovaní a zmeny obsahu etanolu.

Autori predkladaného vynálezu teda študujú mnoho kombinácií rôznych povrchovo aktívnych látok, olejových zložiek, prídavných povrchovo aktívnych látok a tak ďalej, aby našli prostriedok obsahujúci cyklosporín, ktorý je stabilný a poskytuje vysokú biologickú využiteľnosť, malý rozdiel v hladine v krvi medzi jednotlivými pacientmi, v porovnaní so skoršími cyklosporínovými prostriedkami, na základe ich farmakokinetických vlastností. Výsledkom bolo, že sme zistili, že určitý cyklosporínový prostriedok obsahujúci zložky definované nižšie, môže vyhovovať uvedeným požiadavkám a tento prostriedok je predmetom podľa predkladaného vynálezu.

Podstata vynálezu

Predmetom podľa vynálezu je teda poskytnúť prostriedok vhodný na formulovanie do mäkkých toboliek, ktorý obsahuje cyklosporín ako aktívnu zložku; hydrofilnú látku polyetylén glykol alebo nehydrofilnú látku propylénkarbonát alebo

ich zmes; olejovú už definovanú zložku a povrchovo aktívnu látku.

Ďalším predmetom podľa predkladaného vynálezu je poskytnúť mäkkú tobolku obsahujúcu prostriedok, ktorý obsahuje cyklosporín ako aktívnu zložku; hydrofilnú látku polyetylénglykol alebo nehydrofóbnú látku propylénkarbonát alebo ich zmes; jednu alebo zmes dvoch alebo viacerých látok vybratých zo skupiny, ktorú tvorí esterifikovaná zlúčenina mastnej kyseliny so stredným reťazcom (pokiaľ je to vhodné) a monoglycerid mastnej kyseliny ako olejovú zložku; a povrchovo aktívnu látku, ktorá má hodnotu HLB (hydrofilno lipofilná rovnováha) 8 až 17.

Ďalším predmetom podľa predkladaného vynálezu je poskytnúť spôsob prípravy mäkkých toboliek, ktoré už boli definované.

Aj keď je predkladaný vynález opísaný najmä s ohľadom na mäkké želatínové tobolky, je potrebné sa zmieniť, že vynález zahrňuje prostriedky samotné, ktoré sa môžu samotné použiť, napríklad ako roztoky na pitie, napríklad ako je Sandimmun Neoral, alebo môžu byť vo forme iných jednotných dávkovacích foriem.

V jednom uskutočnení sa predkladaný vynález týka toboliek obsahujúcich cyklosporín, ktoré majú vysokú stabilitu pri skladovaní, ako sú prostriedky, ktoré sú iba malou obmenou predchádzajúcich prostriedkov a majú zvýšenú biologickú využiteľnosť, a ktoré obsahujú cyklosporín ako aktívnu zložku; hydrofilnú látku polyetylénglykol alebo nehydrofóbnú látku propylénkarbonát alebo ich zmes ako druhú zložku; olejovú zložku, ktorá už bola definovaná a povrchovo aktívnu látku.

Na formulovanie týchto prostriedkov obsahujúcich cyklosporín do mäkkej tobolky je nutné použiť želatínový obal. Pokiaľ sa však mäkká tobolka formuluje so zvyčajným obalom tobolky obsahujúcim glycerín ako zmäkčovadlo, má mäkká tobolka niektoré nevýhody v tom, že sa môže emulgovaný stav koncentrovanej emulzie zmeniť z dôvodu prenikania glycerínu do

emulzie a tým dôjde k výraznému zníženiu rozpustnosti cyklosporínu a cyklosporín sa z emulzie začne zrážať.

Podľa predkladaného vynálezu sa teda výhodne ako zmäkčovadlo želatínového obalu tobolky použije zmes propylénglykolu a polyetylénglykolu, čo vyrieši problém súvisiaci s prenikaním glycerínu.

Avšak pokiaľ sa pás obalu tobolky obsahujúcej propylénglykol a polyetylénglykol podľa predkladaného vynálezu pripraví pomocou spôsobu chladenia vodou, ktorý je v tejto oblasti bežný pri chladiení bubna, zle sa z bubna odstraňuje. Táto odstrániteľnosť pásu obalu toboliek z chladiaceho bubna sa môže zlepšiť pomocou ochladenia chladiaceho bubna nepretržite obiehajúcou chladiacou vodou na nižšiu teplotu pásu okolo 17 °C. Avšak pás obalu toboliek, ktorý sa ochladí na nižšiu teplotu môže poskytnúť nízku mieru zlepenia počas procesu opuzdrovania a môže spôsobiť zníženie produktivity.

Preto sa spôsob prípravy pásu želatínového obalu neobsahujúceho ako zmäkčovadlo glycerín podľa predkladaného vynálezu uskutočňuje podľa spôsobu chladenia vzduchom, namiesto skôr používaného spôsobu chladenia vodou, keď sa obal pásu tobolky môže schladiť na optimálnu teplotu pomocou prúdenia vzduchu z ventilátora, môže sa ľahko vybrať z chladiaceho bubna a ďalej sa udržiava na optimálnej teplote okolo 21 °C, čím sa zvýši miera zlepenia pri procese opuzdrovania a zaistí sa vysoká produktivita.

Ako sa už uviedlo, produkty podľa predkladaného vynálezu sa môžu pripraviť s použitím obalu želatínovej tobolky neobsahujúcej glycerín a s použitím spôsobu chladenia vzduchom čím vznikajú prostriedky, ktoré neobsahujú etanol ako nízkovriace prchavé rozpúšťadlo, a preto majú vysokú stabilitu pri skladovaní, keď dochádza časom iba k malým zmenám a prostriedky majú zvýšenú biologickú využiteľnosť.

Presnejšie sa predkladaný vynález týka cyklosporínových prostriedkov, ktoré obsahujú:

1. cyklosporín ako aktívnu zložku;
2. polyetylén glykol alebo propylénkarbonát alebo ich zmes;
3. jednu alebo zmes dvoch alebo viacerých zlúčenín vybratých zo skupiny, ktorú tvorí esterifikovaná zlúčenina mastnej kyseliny a primárneho alkoholu, triglycerid mastnej kyseliny so stredným reťazcom a monoglycerid mastnej kyseliny ako olejovú zložku; a
4. povrchovo aktívnu látku, ktorá má hodnotu HLB (hydrofilno-lipofilná rovnováha) 8 až 17,

napríklad v želatínovom obale obsahujúcom polyetylén glykol a propylén glykol ako zmäkčovadlo. V ďalšom aspekte predkladaný vynález poskytuje cyklosporínový prostriedok, ktorý obsahuje

1. cyklosporín ako aktívnu zložku; a
2. propylénkarbonát

V ďalšom uskutočnení prostriedok podľa predkladaného vynálezu neobsahuje polyetylén glykol.

Tento prostriedok, ktorý tvorí tiež súčasť podľa predkladaného vynálezu, môže prípadne ďalej obsahovať akékoľvek vhodné zložky opísané podľa vynálezu, v množstve opísanom podľa predkladaného vynálezu. Cyklosporín, ktorý sa použije ako farmaceuticky aktívna zložka v prostriedku podľa predkladaného vynálezu, je cyklická peptidická zlúčenina, ktorá má výhodnú imunosupresívnu aktivitu a protizápalovú aktivitu, ktorá je už opísaná. Cyklosporín A, B, D, C, G a podobne, sa môže použiť ako cyklosporínová zložka podľa predkladaného vynálezu. Cyklosporín A je najvýhodnejší, pretože jeho klinická účinnosť a farmakologické vlastnosti sú dobre stanovené.

Ako druhá zložka sa v prostriedkoch podľa predkladaného vynálezu môže použiť propylénkarbonát alebo polyetylén glykol alebo ich zmes, ktoré môžu slúžiť ako ďalšia povrchovo aktívna látka.

Propylénkarbonát, ktorý má vysokú teplotu varu (asi 242 °C), je neprchavý, má slabé hygroskopické vlastnosti a

priestupnosť obalom a má vysokú rozpúšťaciu schopnosť vzhľadom na cyklosporín, sa môže použiť ako nehydrofilná látka. Alternatívne, polyetylén glykol, ktorý má vysokú teplotu varu, je neprchavý, neprechádza želatínovým obalom mäkkej tobolky a má vysokú rozpúšťaciu schopnosť vzhľadom na cyklosporín, sa môže tiež použiť ako hydrofilná látka. Aj keď sa v prostriedku podľa predkladaného vynálezu môže použiť akýkoľvek polyetylén glykol, výhodne sa použije polyetylén glykol (PEG), ktorý má molekulovú hmotnosť 200 až 600.

Podľa predkladaného vynálezu sa môže tiež použiť zmes nehydrofilnej látky a hydrofilnej látky, ktorá už bola definovaná. Pokiaľ sa použije zmes polyetylén glykolu a propylénkarbonátu ako zložka podľa vynálezu, môžu sa zložky zmiešať v hmotnostnom pomere 1:0,1-5, výhodne 1:0,1-3, najvýhodnejšie 1:0,2-2.

Podľa predkladaného vynálezu poskytuje použitie polyetylén glykolu a propylénkarbonátu určité výhody. To znamená, že sa zvýši stabilita prostriedku obsahujúceho cyklosporín počas skladovania, a preto sa obsah zložiek v prostriedku udrží takmer nezmenený. Ďalej môže použitie propylénkarbonátu zvýšiť rozpustnosť aktívnej zložky cyklosporínu a inhibovať prenikanie vody z obalu želatínovej tobolky do prostriedku, čím sa dosiahne vyššia stabilita prostriedku.

V prostriedku podľa predkladaného vynálezu sa druhá zložka použije výhodne v pomere 0,1 až 10 hmotnostných dielov, výhodnejšie 0,8 až 8 hmotnostných dielov a najvýhodnejšie 1 až 5 hmotnostných dielov na jeden hmotnostný diel cyklosporínu.

Tretia zložka použitá v emulgovanom koncentráte podľa predkladaného vynálezu, je olejová zložka. Ako olejová zložka podľa predkladaného vynálezu sa môže použiť jedna alebo zmes dvoch alebo viacerých látok vybraných zo skupiny, ktorú tvorí esterifikovaná zlúčenina mastnej kyseliny a primárneho alkoholu, triglycerid mastnej kyseliny so stredným reťazcom (pokiaľ sú prítomné) a monoglycerid mastnej kyseliny. Esterifikovaná zlúčenina mastnej kyseliny a primárneho alkoholu, ktorá sa má

použiť podľa predkladaného vynálezu, môže zahrňovať esterifikovanú zlúčeninu mastnej kyseliny obsahujúca 8 až 20 atómov uhlíka, napríklad izopropylmyristát, izopropylpalmitát, etyllinoleát, etyloleát a tak ďalej, pričom mimoriadne výhodná je esterifikovaná zlúčenina kyseliny linolovej a etanolu. Ďalej sa ako triglycerid mastnej kyseliny so stredným reťazcom (pokiaľ je prítomný) môže použiť triglycerid nasýtenej mastnej kyseliny obsahujúcej 8 až 10 atómov uhlíka, najvýhodnejšie sa ako rastlinný olej triglyceridu mastnej kyseliny môže použiť triglycerid kyseliny kaprylovej/kaprinovej. Monoglycerid mastnej kyseliny, ktorý sa môže použiť ako olejová zložka podľa predkladaného vynálezu, zahrňuje monoglycerid mastnej kyseliny obsahujúci 18 až 20 atómov uhlíka, najmä monoglycerid kyseliny olejovej.

V koncentrácii mikroemulzie podľa predkladaného vynálezu sa môže olejová zložka použiť v pomere 1 až 10 hmotnostných dielov, výhodne 2 až 6 hmotnostných dielov, na 1 hmotnostný diel cyklosporínu.

Výhodne sú monoglycerid mastnej kyseliny a ester mastnej kyseliny prítomné ako olejová zložka, napríklad v pomere 1:1 až 1:2, napríklad 1:1 až 1:1,2.

Prípadne je tiež prítomný triglycerid kyseliny kaprylovej/kaprinovej napríklad v pomere k etyllinoleátu 1:0,1 až 0,2.

V olejovej zmesi použitej ako olejová zložka podľa predkladaného vynálezu môže byť hmotnostný zmiešavací pomer monoglycerid mastnej kyseliny:esterifikovaná zlúčenina mastnej kyseliny a primárneho alkoholu:triglycerid mastnej kyseliny so stredným reťazcom (pokiaľ je prítomný) výhodne 1:0,1-5:0,1-10, výhodne 1:0,1-3,0:0,1-3,0.

Štvrtou zložkou použitou podľa predkladaného vynálezu je povrchovo aktívna látka. Povrchovo aktívne látky vhodné na použitie podľa predkladaného vynálezu zahrňujú farmaceuticky prijateľné povrchovo aktívne látky, ktoré majú hodnotu HLB

(hydrofilno-lipofilná rovnováha) 8 až 17, a ktoré sú schopné stabilne emulgovať lipofilnú časť prostriedku obsahujúci olejovú zložku obsahujúci cyklosporín a hydrofilnú časť obsahujúci ďalšiu povrchovo aktívnu látku vo vode, čím vzniká stabilná emulzia. Príklady výhodných povrchovo aktívnych látok podľa predkladaného vynálezu sú polyoxyetylénové produkty hydrogenovaných rastlinných olejov, polyoxyetylénsorbitanestery mastných kyselín a podobne, napríklad NIKKOL HCO-50, NIKKOL HCO-40, NIKKOL HCO-60, TWEEN 20, TWEEN 21, TWEEN 40, TWEEN 60, TWEEN 80, TWEEN 81 a tak ďalej. Osobitne výhodne sa môže použiť hydrogenovaný ricínový olej obsahujúci 50 polyoxyetylénových jednotiek (polyoxyetylén (50) hydrogenovaný ricínový olej), ktorý je komerčne dostupný pod ochrannou známkou NIKKOL HCO-50 (NIKKO Chemicals Co., Ltd.) a polyoxyetylénsorbitanester kyseliny monolaurovej obsahujúci 20 polyoxyetylénových jednotiek (polyoxyetylén(20)sorbitanmonolaurát), ktorý je komerčne dostupný pod ochrannou známkou TWEEN 20 (ICI Chemicals), ktoré majú číslo kyslosti menšie ako 1, číslo zmydelnenia 48-56, hydroxylové číslo 45-55 a hodnotu pH (5%) 4,5-7,0.

Povrchovo aktívnou látkou môže byť akákoľvek uvedená povrchovo aktívna látka samotná alebo výhodne v kombinácii dvoch alebo viacerých povrchovo aktívnych látok vybratých z uvedených povrchovo aktívnych látok. V prostriedku podľa predkladaného vynálezu sa môže povrchovo aktívna látka použiť v pomere 1 až 40 hmotnostných dielov, výhodne 2 až 8 hmotnostných dielov na 1 hmotnostný diel cyklosporínu.

Ďalej, pokiaľ sa použije zmes dvoch povrchovo aktívnych látok, t.j. hydrogenovaný ricínový olej obsahujúci 50 polyoxyetylénových jednotiek a polyoxyetylénsorbitanester kyseliny monolaurovej obsahujúcej 20 polyoxyetylénových jednotiek v prostriedku podľa predkladaného vynálezu, hmotnostný pomer hydrogenovaný ricínový olej obsahujúci 50 polyoxyetylénových jednotiek:polyoxyetylénsorbitanester kyseliny monolaurovej obsahujúcej 20 polyoxyetylénových jednotiek sa pohybuje v rozsahu 1:0,1-5, výhodnejšie 1:0,5-4.

V prostriedku podľa predkladaného vynálezu sú výhodne prítomné štyri zložky v hmotnostnom pomere cyklosporín:druhá zložka:olejová zložka:povrchovo aktívna látka = 1:0,1-10:1-10:1-10 a výhodnejšie v pomere cyklosporín:druhá zložka:olejová zložka:povrchovo aktívna látka = 1:0,5-8:2-6:2-8.

Okrem tohto zloženia môžu byť zloženia ilustrované v nasledujúcich príkladoch považované sa ďalšie výhodné zloženie podľa predkladaného vynálezu.

Na orálne podávanie môže byť prostriedok podľa predkladaného vynálezu obsahujúci uvedené zložky formulovaný do formy mäkkých toboliek. Pretože mäkké tobolky podľa predkladaného vynálezu neobsahujú etanol ako nízkovriace prchavé rozpúšťadlo, sú farmaceuticky stabilné a môžu sa stanoviť požadované zlepšenia vrátane zvýšenia biologickej využiteľnosti.

Môže byť však ťažké pripraviť bežné obaly mäkkých toboliek pomocou zvyčajného spôsobu na prípravu mäkkých toboliek. Keď sa mäkká tobolka formuluje do bežných obalov toboliek obsahujúcich glycerín ako zmäkčovadlo, takto pripravená mäkká tobolka môže mať niektoré nevýhody v tom, že emulgovaný stav emulgovaného koncentráту sa môže zmeniť z dôvodu prenikania glycerínu do emulzie, čím dôjde k výraznému zníženiu rozpustnosti cyklosporínu a cyklosporín sa z emulzie začne zrážať.

V ďalšom predmete podľa predkladaného vynálezu sa teda zistilo, že pokiaľ sa pripraví obal tobolky s použitím zmesi polyetylén glykolu a propylén glykolu, a nie glycerínu, ako zmäkčovadla, získa sa mäkká tobolka, ktorá je stabilná dlhodobo. Aj keď sa môže ako zmäkčovadlo použiť akýkoľvek polyetylén glykol, ktorý sa môže skvapalniť, je výhodné použiť polyetylén glykol s molovou hmotnosťou 200 až 600.

Osobitne výhodný je polyetylén glykol 200. V obaloch mäkkých toboliek podľa predkladaného vynálezu sa zmes polyetylén glykolu a propylén glykolu výhodne použije v pomere 0,1 až 0,5 hmotnostného dielu, výhodnejšie 0,1 až 0,4 hmotnostného dielu a najvýhodnejšie 0,2 až 0,3 hmotnostného dielu vzhľadom na jeden

hmotnostný diel želatíny použitej na prípravu obalu tobolky. V zmesi polyetylénglykolu a propylénglykolu ako zmäkčovadla sa propylénglykol zmieša výhodne v pomere 1 až 10 hmotnostných dielov a najvýhodnejšie 3 až 6 hmotnostných dielov vzhľadom na jeden hmotnostný diel polyetylénglykolu.

Aby sa uľahčilo odstraňovanie pásu obalu mäkkej tobolky z chladiaceho bubna, spôsob prípravy pásu obalu želatínovej tobolky podľa predkladaného vynálezu sa uskutočňuje pomocou spôsobu chladenia vzduchom, miesto spôsobu chladenia vodou. Podľa tohto spôsobu chladenia vzduchom, pretože sa pás obalu tobolky neprehrieva a môže sa ľahko odstrániť z chladiaceho bubna pri optimálnej teplote okolo 21 °C, je miera zlepenia pri procese opuzdrovania vysoká, čím sa dosiahne vysoká produktivita a preto je spôsob možné výhodne uskutočniť.

Pri príprave mäkkých želatínových toboliek podľa predkladaného vynálezu je vhodný prietok chladiaceho vzduchu na ochladzovanie obalov toboliek výhodne 5 až 15 m³/min, najvýhodnejšie 10³/min.

Pretože sa ako druhá zložka podľa predkladaného vynálezu môže použiť propylénkarbonát samotný alebo hlavná zložka, môžu sa mäkké tobolky obsahujúce cyklosporín, ktoré sú stabilné dlhodobo, vzhľadom na rozpustnosť cyklosporínu a stabilite mäkkej tobolky formulovať bez použitia zvláštneho zmäkčovadla želatínového obalu.

V želatínovom obale sa ako zmäkčovadlo môže použiť jedna alebo viac látok vybratých zo skupiny, ktorú tvorí glycerín, sorbitol, hexántriol, propylénkarbonát, hexánglykol, sorbitany, tetrahydrofurylalkoholéter, dietylénglykolmonoetyléter, 1,3-dimetyl-2-imidazolidon, dimetylizosorbid, a tak ďalej. Je však treba poznamenať, že zmäkčovadlo, ktoré sa použije podľa predkladaného vynálezu, sa neobmedzuje iba na uvedené príklady.

Pri formulovaní prostriedku podľa predkladaného vynálezu do mäkkých toboliek môže tobolka obsahovať ďalej, pokiaľ je to vhodné, farmaceuticky prijateľné prísady, ktoré sa bežne

používajú pri príprave mäkkých želatínových toboliek. Medzi takéto prísady patrí napríklad lecitín, látky upravujúce viskozitu, vôňu (napríklad mäťový olej, atď.), antioxidanty, napríklad tokoferol, vitamín E, atď.), konzervačné látky (napríklad paraben, atď.), farbivá, aminokyseliny, atď..

Mäkké tobolky podľa predkladaného vynálezu sa môžu pripraviť pomocou homogénneho zmiešania ďalšej povrchovo aktívnej látky, olejovej zložky a povrchovo aktívnej látky, rozpúšťaním cyklosporínu v tejto zmesi za miešania a mierneho zahrievania na teplotu asi 60 °C a potom formulovaním vzniknutého koncentráту s alebo bez uvedených farmaceuticky prijateľných prísad bežne používaných pri príprave mäkkých toboliek pomocou spôsobu chladenia vzduchom, do vhodných mäkkých toboliek obsahujúcich cyklosporín.

Prostriedky a spôsoby podľa predkladaného vynálezu sú vhodné pre rovnaké indikácie a môžu sa podávať rovnakým spôsobom a v rovnakom rozsahu dávok, ako známe prostriedky obsahujúce cyklosporín. Pokiaľ je to vhodné, upraví sa dávka na základe štandardného testu biologickej využiteľnosti u živočíchov, napríklad psov alebo človeka, ako je opísané napríklad ďalej.

Pretože tu nie je opísané zloženie všetkých prísad alebo zložiek, je možné tieto údaje vyhľadať v literatúre, napríklad H.P. Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe, Editio Cantor Verlag, Aulendorf, Nemecko, štvrté vydanie 1996, Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association, Washington, A Pharmaceutical Society, Londýn, druhé vydanie, 1994 a kórejská patentová prihláška 94-29208, 2. 11. 1994.

Predkladaný vynález bude ďalej presnejšie ilustrovaný pomocou nasledujúcich príkladov. Je však treba poznamenať, že tieto príklady v žiadnom ohlade neobmedzujú rozsah podľa predkladaného vynálezu.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1 až 5

Príklad	1	2	3	4	5
zložka	obsah (mg/tobolka)				
Cyklosporín	25	25	25	25	25
Polyetylén glykol 200	45	70	100	45	45
Propylénkarbonát	25	-	50	25	25
Polyoxyetylén (50) hydrogenovaný ricínový olej	35	35	35	50	35
Polyoxyetylén (20) sorbitan monolaurát	85	85	85	100	85
Etyllinoleát	40	40	40	40	80
Triglycerid kyseliny kaprylovej/kaprinovej	5	5	5	5	10
Monoglycerid kyseliny olejovej	35	35	35	35	70
Celkom (mg)	295	295	375	325	375

Príklad 6

Mäkká želatínová tobolka sa pripraví z prostriedku podľa príkladu 1 s použitím nasledujúceho prostriedku tvoriaceho obal tobolky a potom sa vizuálne pozoruje zmena vlastností a stavu obsahu pod vplyvom prenikania glycerínu.

6.1. (kontrolná skupina)

Zložka	Hmotnostný pomer
želatína	20
čistená voda	16
glycerín	9

6.2 (testovacia skupina)

Zložka	Hmotnostný pomer
želatína	20
čistená voda	16
propylénglykol	4
polyetylénglykol 200	1

Pozorované výsledky sú uvedené v nasledovnej tabuľke 1.

Tabuľka 1: Stabilita obsahu tobolky podľa obalu tobolky

Zloženie tobolky	Tesne po príprave	Po 1 dni	Po 2 dňoch	Po 5 dňoch	Po 10 dňoch	Po 30 dňoch
Kontrolná skupina	0	+	+	++	+++	+++
Testovacia skupina	0	0	0	0	0	0

Poznámky: 0 = obsah je stabilný

+ = zlá emulgácia

++ = slabé zrážanie

+++ = zrážanie

Ako je z výsledkov uvedených v tabuľke 1 zrejmé, tobolky pripravené s použitím prostriedku 6.1 kontrolnej skupiny obsahujúce glycerín ako zmäkčovadlo spôsobujú určité ťažkosti, medzi ktoré patrí vznik zrazeniny spôsobený prenikaním glycerínu, zatiaľ čo prostriedky pripravené s použitím prostriedku 6.1 testovacej skupiny, obsahujúce polyetylén glykol s propylén glykol ako zmäkčovadlo, zostávajú stabilné.

Príklad 7

Mäkké tobolky so zložením podľa príkladu 1 sa pripravujú s použitím obalu tobolky podľa testovacej skupiny 6.2 použité v príklade 6 pomocou spôsobu chladenia vodou (teplota vody asi 12 °C) a pomocou spôsobu chladenia vzduchom (prietok vzduchu 10 m³/min).

V oboch prípadoch sa pozoruje a porovnáva odstrániteľnosť pásu obalu tobolky z chladiaceho bubna. Pozorované výsledky sú uvedené v nasledujúcej tabuľke 2.

Tabuľka 2: Odstránenie pásu želatínového obalu z chladiaceho bubna v závislosti na spôsobe chladenia

(Jednotka: uhol)

Zloženie obalu	Spôsob chladenia vodou	Spôsob chladenia vzduchom
Príklad 6.2	> 100 stupňov (zlá odstrániteľnosť)	< 50 stupňov (dobrá odstrániteľnosť)

Ako je zrejmé z výsledkov uvedených v tabuľke 2, mäkké želatínové tobolky pripravené pomocou chladenia vzduchom podľa predkladaného vynálezu majú omnoho lepšiu odstrániteľnosť z chladiaceho bubna v porovnaní s prostriedkami pripravenými pomocou spôsobu chladenia vodou. Všeobecne, pokiaľ je stupeň na

odstránenie pásu želatínového obalu z chladiaceho bubna 70 alebo vyšší, odstrániteľnosť sa považuje za zlú a pokiaľ je uhol na odstránenie pásu obalu nižší ako 70, odstrániteľnosť sa považuje za dobrú. Mäkké tobolky pripravené pomocou spôsobu chladienia vodou sa zle odstraňujú z chladiaceho bubna dokonca aj v prípade, keď je uhol pri odstraňovaní 100 stupňov alebo vyšší.

Oproti tomu mäkké tobolky pripravené pomocou spôsobu chladienia vzduchom podľa predkladaného vynálezu sa ľahko odstránia z chladiaceho bubna pri uhle 50 stupňov a nižšom a môžu poskytnúť dobrú mieru zlepšenia a produktivitu.

Príklad 8

Biologická využiteľnosť prostriedku pripraveného opuzdrením prostriedku z príkladu 1 želatínovým obalom, ktorý má zloženie podľa príkladu 6.2 ako testovacieho prostriedku, sa porovnávala s biologickou využiteľnosťou komerčného prostriedku obsahujúceho etanol (tobolky SANDIMMUN) ako kontrolným prostriedkom a pomocou tohto testu sa odhalil vplyv prostriedku obsahujúceho cyklosporín podľa predkladaného vynálezu na biologickú využiteľnosť cyklosporínu a rozdiel vo využiteľnosti medzi obidvoma prostriedkami. Pri tomto pokuse sa testovaný prostriedok a kontrolný prostriedok podávali v množstve 300 mg cyklosporínu na 1 kg králiku.

Králiky sa krmili rovnako bežným pevným krmivom 4 dni alebo viac v rovnakých podmienkach v drôtených klietkach. Keď sa orálne podal prostriedok, králiky sa nechali 48 hodín bez potravy v oceľových klietkach a nechal sa im voľný prístup k vode.

Levinova trubica s priemerom 5 mm sa natrúva vazelínou, aby sa obmedzilo trenie a vsunie sa cez pažerák do hĺbky 30 cm. Každý testovaný prostriedok a kontrolný prostriedok sa emulguje s 50 ml vody a potom sa zavedie do striekačky pripojenej k Levinovej trubici. Ušné cievy králiku sa rozťahnu pomocou xylénu a potom sa z každého ucha králikovi odoberie krv pred

testom a po 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 10 a 24 hodinách pomocou jednorazovej striekačky opracovanej heparinom. K 1 ml takto získanej krvi sa pridá 0,5 ml nasýteného vodného roztoku chloridu sodného a 2 ml éteru a potom sa zmes trepe 5 minút a odstredí sa pri 5000 otáčkach za minútu 10 minút, čím sa oddelí supernatant a nanesie sa na aktivovaný silikagél sep-pak^R (Waters). Sep-pak sa premyje 5 ml hexánu a eluuje sa 2 ml metanolu. Eluát sa odparí do sucha v dusíkovej atmosfére pri zníženom tlaku. Zvyšok sa analyzuje pomocou HPLC (podmienky HPLC: kolóna μ -Bondapak^R C₁₈ (Waters), mobilná fáza acetonitril:metanol:voda - 55:15:30, detekcia pri 210 nm, prietok 1,0 ml/min., teplota na kolóne 70 °C, citlivosť 0,01 Aufs, objem nástreku 100 μ l).

Výsledky, získané pre testovaný prostriedok a kontrolný prostriedok sú uvedené v tabuľke 3:

Tabuľka 3: Biologická využiteľnosť testovaného prostriedku podľa vynálezu a komerčného prostriedku (SANDIMMUN^R).

Parameter	Kontrola	Prostr. (A)	Testovaný prostr. (B)	
	M \pm S.D. (n=6)	CV% (S.D./M)	M \pm S.D. (n=6)	CV% (S.D./M)
AUC	13,5 \pm 10,0 4,1 (μ g.h/l)	74%	57,0 \pm 17,0	29,8%
C _{max}	0,8 \pm 0,3 7,5 (μ g.h/l)	37,5%	6,0 \pm 1,5	25,0%

Poznámky: AUC = Plocha pod krivkou koncentrácie v krvi

C_{max} = Maximálna koncentrácia cyklosporínu v krvi

M \pm S.D. = Stredná hodnota \pm smerodajná odchýlka

CV = Pomer smerodajnej odchýlky k strednej hodnote

$P(B/A)$ = Pomer strednej hodnoty testovaného prostriedku k strednej hodnote kontrolného prostriedku

Ako je zjavné z uvedenej tabuľky, testovaný prostriedok vykazuje zvýšeného hodnoty AUC a C_{max} , ktoré sú asi štyrikrát alebo viackrát a sedemkrát alebo viackrát vyššie, ako u kontrolného prostriedku. Je teda zrejmé, že biologická využiteľnosť testovaného prostriedku je výrazne vyššia v porovnaní s kontrolným prostriedkom. Ďalej má testovaný prostriedok podľa predkladaného vynálezu vplyv na zníženie rozdielu medzi príslušnými testovanými jedincami (CV%) asi dvakrát alebo viackrát podľa hodnoty AUC a asi jedenapolkrát podľa hodnoty C_{max} , v porovnaní s kontrolným prostriedkom.

Môže sa teda stanoviť, že ak sa mäkká tobolka podľa predkladaného vynálezu podáva orálne, vykazuje zvýšenú biologickú využiteľnosť cyklosporínu asi štyrikrát vyššiu v porovnaní z predchádzajúcimi komerčnými prostriedkami obsahujúcimi etanol (tobolky SANDIMMUN^R) a tiež menší rozdiel medzi biologickou využiteľnosťou cyklosporínu u jednotlivých jedincov a súčasne zostáva stabilný bez akýchkoľvek zmien počas dlhého skladovacieho času. Je teda zrejmé, že mäkká tobolka podľa predkladaného vynálezu poskytuje výrazné zlepšenie v oblasti mäkkých toboliek obsahujúcich cyklosporín.

Príklad 9

Pripravujú sa mäkké tobolky s nasledovným zložením:

	I	II
Cyklosporín	25 mg	100 mg
Polyetylén glykol 200	45 mg	180 mg
Propylénkarbonát	25 mg	100 mg

	I	II
Polyoxyetylén (50) hydrogenovaný ricínový olej	40 mg	160 mg
Polysorbát 20	85 mg	340 mg
Etyllinoleát	40 mg	160 mg
Glycerol monooleát	40 mg	160 mg
Vitamín E	1 mg	4 mg
Celkom	301 mg	1204 mg

Príklady	10	11	12	13	14
	Obsah (mg/tobolka)				
Cyklosporín	25	25	100	25	25
Propylénkarbonát	50	100	200	50	100
Polyoxyetylén (50) hydrogenovaný ricínový olej	90	80	300	90	90
Polyoxyetylén (20) sorbitan monolaurát	80	80	280	80	80
Etyllinoleát	40	30	150	-	40
Triglycerid kyseliny kaprylo- vej/kaprinovej	5	10	20	5	5
Monoglycerid kyseliny olejovej	35	50	120	35	35
Labrafil	-	-	50	-	-
Celkom	325	375	1220	285	375

Príklady	15	16	17	18
	Obsah (mg/tobolka)			
Cyklosporín	25	25	25	25
Polyetylén glykol 200	35	50	25	20
Propylénkarbonát	45	100	45	80
Polyoxyetylén (50) hydrogenovaný ricínový olej	30	35	50	35
Polyoxyetylén (20) sorbitan monolaurát	80	90	75	85
Etyllinoleát	35	40	40	80
Triglycerid kyseliny kaprylo- vej/kaprinovej	5	5	5	10
Monoglycerid kyseliny olejovej	35	30	35	85
Celkom	290	375	300	420

Príklad 19

Biologická využiteľnosť mäkkej tobolky pripravenej z prostriedku podľa príkladu 10 pomocou bežného postupu, ako testovaného prostriedku, sa porovnala s biologickou využiteľnosťou komerčného prostriedku obsahujúceho etanol (SANDIMMUN^R) ako kontrolného prostriedku, čím sa odhalil vplyv cyklosporínového prostriedku podľa predkladaného vynálezu na biologickú využiteľnosť cyklosporínu a jej rozdiel u rôznych jedincov.

Postup testu je rovnaký, ako je opísané v príklade 8.

Výsledky získané z testovaného prostriedku a kontrolného prostriedku sú uvedené v nasledovnej tabuľke 4:

Tabuľka 4: Biologická využiteľnosť testovaného prostriedku podľa vynálezu a komerčného prostriedku (SANDIMMUN^R)

Parameter	Kontrola	Prostr. (A)	Testovaný prostr. (B)	
	M±S.D. (n=6)	CV% (S.D./M)	M±S.D. (n=6)	CV% (S.D./M)
AUC	13,5±10,0 4,1 (µg.h/l)	74%	60,1±18,0	30,8%
C _{max}	0,8±0,3 7,5 (µg.h/l)	37,5%	6,2±1,5	24,2%

Poznámky: AUC = Plocha pod krivkou koncentrácie v krvi
 C_{max} = Maximálna koncentrácia cyklosporínu v krvi
 M±S.D. = Stredná hodnota ± smerodajná odchýlka
 CV = Pomer smerodajnej odchýlky k strednej hodnote
 P(B/A) = Pomer strednej hodnoty testovaného prostriedku k strednej hodnote kontrolného prostriedku

Ako je z uvedenej tabuľky zrejmé, testovaný prostriedok vykazuje zvýšené hodnoty AUC a C_{max}, ktoré sú asi štyrikrát alebo viackrát a sedemkrát alebo viackrát vyššie ako u kontrolného prostriedku. Je teda zrejmé, že biologická využiteľnosť testovaného prostriedku je výrazne vyššia v porovnaní s kontrolným prostriedkom. Ďalej testovaný prostriedok podľa predkladaného vynálezu vykazuje vplyv na zníženie rozdielu medzi príslušnými testovanými jedincami (CV%) asi dvakrát alebo viackrát podľa hodnoty AUC a asi jedenapolkrát podľa hodnoty C_{max}, v porovnaní s kontrolným prostriedkom.

Je teda možné stanoviť, že ak sa mäkká tobolka podľa predloženého vynálezu podáva orálne, vykazuje zvýšenú biologickú využiteľnosť cyklosporínu asi štyrikrát vyššiu v porovnaní s predchádzajúcimi komerčnými prostriedkami obsahujúcimi etanol (tobolky SANDIMMUN^R) a tiež znížený rozdiel medzi biologickou využiteľnosťou cyklosporínu u rôznych jedincov a pri súčasnom zachovaní stability bez akýchkoľvek zmien počas dlhodobého skladovania. Je teda zrejmé, že mäkké tobolka podľa predkladaného vynálezu poskytuje výrazné zlepšenie v oblasti mäkkých toboliek obsahujúcich cyklosporín.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Prostriedok obsahujúci cyklosporín, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa skladá z:

a) cyklosporínu ako aktívnej zložky

b) propylénkarbonátu

c) jednej alebo zmesi dvoch alebo viacerých látok vybratých zo skupiny, ktorú tvoria esterifikovaná zlúčenina mastnej kyseliny a primárneho alkoholu, triglycerid mastnej kyseliny so stredným reťazcom a monoglycerid mastnej kyseliny ako olejové zložky.

d) povrchovo aktívnej látky, ktorá má hodnotu HLB (hydrofilno-lipofilnú rovnováhu) 8 až 17

2. Prostriedok obsahujúci cyklosporín podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že triglyceridom mastnej kyseliny so stredným reťazcom je triglycerid kyseliny kaprylovej/kaprinovej.

3. Prostriedok obsahujúci cyklosporín podľa nároku 1 alebo 2, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že monoglyceridom mastnej kyseliny je monoglycerid kyseliny olejovej.

4. Prostriedok obsahujúci cyklosporín podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 3, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že povrchovo aktívnou látkou je polyoxyetylénovaný produkt hydrogenovaného rastlinného oleja alebo polyoxyetylénsorbitanester mastnej kyseliny.

5. Mäkká tobolka obsahujúca cyklosporínový prostriedok podľa nároku 4, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že povrchovo

aktívna látka je zmiešaná povrchovo aktívna látka obsahujúca hydrogenovaný ricínový olej obsahujúci 50 polyoxyetylénových jednotiek:polyoxyetylénsorbitanester kyseliny monolaurovej obsahujúci 20 polyoxyetylénových jednotiek v zmiešavacom pomere 1:0,1-5.

6. Mäkká tobolka obsahujúca cyklosporínový prostriedok podľa ktoréhokolvek z nárokov 1 až 5, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že cyklosporín, zložka b), olejová zložka a povrchovo aktívna látka sú prítomné v hmotnostnom pomere 1:0,1-10:1-10:1-10.

7. Prostriedok obsahujúci cyklosporín podľa nároku 6, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že cyklosporín, zložka b) olejová zložka a povrchovo aktívna látka sú prítomné v hmotnostnom pomere 1:0,5-8:2-6:2-8.

8. Prostriedok obsahujúci cyklosporín, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje

a) cyklosporín ako aktívnu zložku; a

b) propylénkarbonát.

9. Prostriedok podľa nároku 8, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje jednu alebo viac ďalších zložiek, ktoré sú definované podľa nárokov 1 až 7.

10. Prostriedok podľa nároku 8, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že neobsahuje polyetylén glykol.