



(51) МПК

A61K 47/14 (2006.01)*A61K 9/10* (2006.01)*A61K 9/48* (2006.01)*A61K 38/13* (2006.01)*A61K 31/337* (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2002106825/15, 17.08.2000

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
17.08.2000(30) Конвенционный приоритет:
17.08.1999 GB 9919288.2

(43) Дата публикации заявки: 10.11.2003

(45) Опубликовано: 20.07.2006 Бюл. № 20

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: WO 9810747 A1, 19.03.1998. WO 9900002
A1, 07.01.1999. WO 9840051 A1, 17.09.1998. RU
96102012 A1, 10.05.1998.(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:
18.03.2002(86) Заявка РСТ:
GB 00/03161 (17.08.2000)(87) Публикация РСТ:
WO 01/12229 (22.02.2001)

Адрес для переписки:
129010, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. Е.Е.Назиной

(72) Автор(ы):

АНДРИСЕК Томаш (CZ),
СТУХЛИК Милан (CZ),
ВРАНА Алеш (CZ),
ЕГОРОВ Александр (CZ),
СТУХЛИК Йосеф (CZ),
МАТЬГА Владимир (CZ)

(73) Патентообладатель(и):

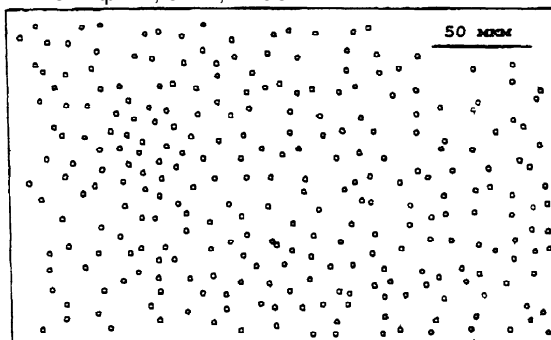
ГАЛЕНА АС (CZ)

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО И МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

(57) Реферат:

Фармацевтическая композиция содержит, %:
0,1-30,0 гидрофобного активного ингредиента,
представляющего собой циклоспорин и/или таксан,
0,1-60,0 одного или нескольких желатинирующих
веществ, выбранных из полиглицериновых эфиров
жирных кислот, 0,1-60,0 одного или нескольких
гельобразующих веществ, выбранных из
полиглицерил-3-эфиров олеиновой кислоты, 1,0-
60,0 одного или нескольких веществ, выбранных из
макроглицериновых эфиров триглицеридов,
частичных глицеридов или жирных кислот, или
макроглицериновых эфиров жирных кислот. При
разведении водой композиция образует дисперсию
полиморфных несферических гелевых частиц,
имеющих размер от 0,2 до 500 мкм. Изобретение

обеспечивает приемлемую биодоступность
терапевтически активных циклоспоринов и
таксанов, которые плохо растворяются в воде. 2 н.
и 12 з.п. ф-лы, 8 ил., 2 табл.



Фиг. 1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

A61K 47/14 (2006.01)**A61K 9/10** (2006.01)**A61K 9/48** (2006.01)**A61K 38/13** (2006.01)**A61K 31/337** (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2002106825/15, 17.08.2000**(24) Effective date for property rights: **17.08.2000**(30) Priority:
17.08.1999 GB 9919288.2(43) Application published: **10.11.2003**(45) Date of publication: **20.07.2006 Bull. 20**(85) Commencement of national phase: **18.03.2002**(86) PCT application:
GB 00/03161 (17.08.2000)(87) PCT publication:
WO 01/12229 (22.02.2001)Mail address:
**129010, Moskva, ul. B.Spasskaja, 25, str.3,
OOO "Juridicheskaja firma Gorodisskij i
Partnery", pat.pov. E.E.Nazinoj**(72) Inventor(s):
**ANDRISEK Tomash (CZ),
STUKHLIK Milan (CZ),
VRANA Alesh (CZ),
EGOROV Aleksandr (CZ),
STUKHLIK Josef (CZ),
MAT'GA Vladimir (CZ)**(73) Proprietor(s):
GALENA AS (CZ)(54) **PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR ORAL OR TOPICAL USING**

(57) Abstract:

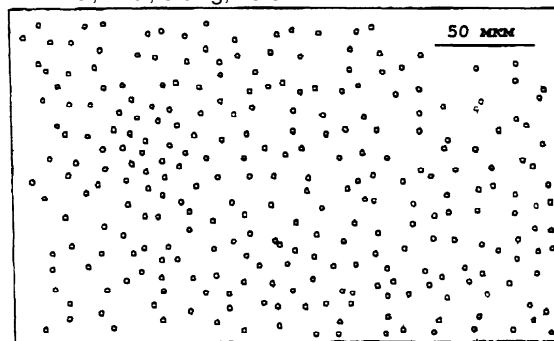
FIELD: medicine, pharmacy.

SUBSTANCE: invention proposes a pharmaceutical composition comprising the following components, %: hydrophobic active component representing cyclosporine and/or taxane, 0.1-60.0; one or some gelatinizing substances chosen from fatty acid polyglycerol esters, 0.1-60.0; one or some gel-forming substances chosen from oleic acid polyglycerol-3-esters, 1.0-60.0; one or some substances chosen from triglyceride macrogol glycerol esters, partial glycerides or fatty acids, or fatty acid macrogol esters. In dilution with water the composition forms dispersion of polymorphous nonspherical gel particles of size from 0.2 to 500 mcm. Invention provides acceptable availability of therapeutically active

cyclosporines and taxanes showing difficult water solubility.

EFFECT: improved and valuable properties of composition.

14 cl, 1 tbl, 8 dwg, 20 ex



Фиг. 1

Данное изобретение относится к фармацевтическим композициям, включающим в себя в качестве активного ингредиента вещества, которые плохо растворяются в воде, например терапевтически активные циклоспорины, таксоиды и таксаны.

5 Циклоспорины являются группой моноциклических, поли-N-метилованных ундекапептидов, которые естественно продуцируются в виде вторичных метаболитов определенными питчатыми грибами, особенно грибами родов *Tolypocladium* и *Cylindrocarpus*. Некоторые используемые терапевтически циклоспорины могут быть получены с помощью частичного синтеза или с помощью особых способов ферментации.

10 Циклоспорин (Циклоспорин А) является основным природным веществом, оказывающим избирательное иммунодепрессивное действие на лимфоидные клетки, особенно Т-лимфоциты. Он также оказывает сильное влияние на функции других клеток иммунной системы.

15 Вводимый системно циклоспорин использовали терапевтически при трансплантации органов или трансплантации костного мозга. Циклоспорины могут быть использованы для лечения большого разнообразия аутоиммунных заболеваний воспалительной этиологии, а так же как антипаразитарные средства.

20 Определенные циклоспорины, не обладающие иммунодепрессивной активностью, ингибируют репликацию HIV-1 (ВИЧ-1) и могут быть использованы для лечения и предупреждения СПИД или СПИД-ассоциированного комплекса. Группа циклоспоринов включает в себя также химиомодуляторы, используемые для воздействия на резистентность опухолевых клеток к цитостатикам.

25 На биодоступность циклоспорина оказывают влияние, с одной стороны, специфические свойства описанной группы веществ, а также композиция и свойства определенной дозированной формы. Важную роль при приготовлении терапевтических композиций, содержащих циклоспорин, играет его высокая липофильность.

30 Растворимость этих активных веществ в воде обычно не превышает 25 мкг/мл, величина, которая является приблизительно в 100 раз ниже, требуемой для нормальной абсорбции в организме. О значительной липофильности циклоспоринов свидетельствуют величины их коэффициентов распределения P в системе *n*-октанол/вода. Для циклоспорина описаны величины $\log P =$ от 2,08 до 2,99.

35 Для достижения приемлемой биодоступности циклоспоринов композиции, которые используются на практике, создаются в виде дисперсных систем и характеризуются наличием гидрофильной фазы, гидрофобной фазы и тензоактивного компонента. Полученные дисперсии представляют собой или классические эмульсии или оптически прозрачные микроэмульсии. Поставляемые коммерчески эмульсии для перорального введения известны под торговыми наименованиями Sandimunn®, Sandimunn®-Neoral, Consupren®, Implanta®, Imusporin®, которые описаны в GB-A-2015339, GB-A-2222770, GB-A-2270842 и GB-A-2278780.

40 Модификации предшествующих систем, в которых нет гидрофильного основания, а заменено частичными сложными эфирами жирных кислот и многоатомных спиртов, подобных пропиленгликолю, глицерину или сорбиту, описаны в GB-A-2228198.

45 В качестве системы носителей для лекарственных средств, плохо растворимых в воде, в патенте DE-A-4322826 описана композиция, содержащая сложные полиглицериновые эфиры жирных кислот в качестве ко-тензида к неионным тензидам, характеризующимся HLB выше 10, в присутствии триацилглицерина как липофильного компонента.

Композиции, содержащие циклоспорины в носителе, включающем в себя пропиленгликоль, смешанные моно-, ди- и триглицериды и гидрофильный тенсид, описанные в GB-A-2248615, являются типичными микроэмульсионными пре-концентратами типа масло в воде.

50 В соответствии с биофармацевтической классификацией циклоспорины относятся к классу IV, то есть к веществам с плохой растворимостью в воде и недостаточной биодоступностью (G.L.Amidon, Biopharmaceutics Drug Classification and International Drug Regulation, Capsugel Library, Bornem 1996, p.15-30).

Таксоиды представляют собой природные вещества, выделенные из некоторых штаммов *Taxus*. Таксоиды оказывают противоопухолевое действие посредством воздействия на клеточный митоз. Они являются дитерпенами, содержащими таксановую циклическую группировку с 4-членным кольцом оксирана и эфирную боковую цепь в положении C₁₃. Естественный паклитаксел и его полусинтетическое производное доцетаксел используются для лечения опухолей. Таксаны являются даже менее растворимыми в воде, чем циклоспорины. Сразу после получения растворимость паклитаксела в воде соответствует приблизительно уровню 5 мкг/мл, однако, гидраты паклитаксела, которые образуются при стоянии, имеют равновесную концентрацию, которая оказывается ниже на порядок (0,3-0,6 мкг/мл).

Композиции на основе сложных полиглицериновых ацилэфиров, известны из патентной литературы, например WO 98/05309. Описаны фармацевтические композиции для внутреннего применения, содержащие циклоспорин в качестве активного ингредиента и носитель, состоящий из одного или более частичных сложных эфиров жирных кислот и от ди- до декаглицеринов, и частичные пентаглицериновые - пентдека-глицериновые ацилэфиры. Композиции, полученные упомянутым способом, дают возможность специалистам создавать дисперсии типа эмульсий с средним размером частиц приблизительно 1-2 мкм после разведения. Частицы имеют сферическую форму, что представлено на фигуре 1. Однако достижение высокой биодоступности по-прежнему проблематично.

Подобным образом в WO 97/26003 описывают применение сложных полиглицериновых ацилэфиров. Кроме вышеупомянутых полиглицериновых эфиров носитель содержит сложные глицериновые моноацилэфиры и, возможно, вещества, выбранные из ангидрогексоздиметил-производных и/или полиэтиленглицеринов. Композиция также может содержать другие вещества, которые улучшают стабильность носителя, и липоаминокислоты, которые подходят особенно для местно применяемых производных. Описанные композиции обеспечивают слегка диспергирующие системы, содержащие сферические частицы.

Другие системы, утилизирующие сложные полиглицериновые эфиры жирных кислот, являются микроэмульсиями. В EP-A-670715 или EP-A-334777 использовали сложные эфиры жирных кислот и полиглицеринов для фармацевтических или косметических эмульсий, или композиций, образующих микроэмульсии. Установлено, например, Lachman et al; *Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, Lea & Febiger, Philadelphia 1970, p.463, что микроэмульсия представляет собой чистую дисперсию масло-в-воде или вода-в-масле, имеющую размер диспергированных частиц в области 100-600 Å. Диспергированные частицы в микроэмульсии составлены из капель нано-размера или мицеллярных агрегатов диспергированной фазы в дисперсионной среде. Форма диспергированных частиц большей частью является сферической.

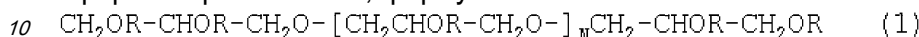
Аналогично в CZ-A-283516 описано применение сложных полиглицериновых ацилэфиров как одного из компонентов носителя, который образует лиотропные жидкие кристаллы при контакте с водной фазой. В соответствии с данным описанием и другими патентами (например, EP-A-314689 или EP-A-126751), только фармацевтические композиции, основанные на системах, обеспечивающих лиотропные жидкие кристаллы, являются подходящими и благоприятными для композиций биологически активных веществ, которые растворяются в данной системе и/или имеют гидрофобные свойства. В то же самое время способность образовывать жидкую кристаллическую фазу *in vivo* после применения в желудочно-кишечном тракте связана с высокой биодоступностью гидрофобных фармацевтических композиций.

Согласно статье Cyclosporine Modified Capsules for USP 23, опубликованной в *Pharmaceutical Forum Volume 24, Number 3, 1998, p.6155*, высокая биодоступность циклоспорина вызвана дисперсией фармацевтической композиции в форме пре-концентрата после введения микроэмульсии в желудочно-кишечный тракт (ЖКТ). В статье рекомендуют выяснить, обеспечивает ли дисперсия, возникающая после разбавления

такой композиции, образование частиц со средним размером 50 нм в диспергированной фазе. Эта тема обсуждается в нескольких патентах, в которых, однако, не описывают применение сложных полиглицериновых эфиров высших жирных кислот.

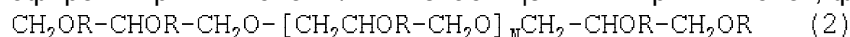
В соответствии с первым аспектом данного изобретения, способ увеличения вязкости фармацевтической композиции для перорального или местного применения включает в себя стадии комбинирования:

- a) эффективного количества одного или более гидрофобных активных ингредиентов;
- b) от 5 до 50% одного или более соединений, выбранных из сложных полиглицериновых эфиров жирных кислот, формулы



в которой n равно целому числу от 4 до 13, а R соответствует H или COR', где R' представляет собой C₈₋₂₂ насыщенный, ненасыщенный или гидроксильный алкил и где, по крайней мере, одна группа R не является водородом;

- c) от 5 до 50% одного или более соединений, выбранных из сложных полиглицериновых эфиров жирных кислот и/или ненасыщенных жирных кислот, формулы (2)



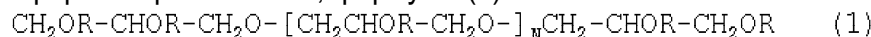
в которой n равно целому числу из 0-10, а R=H или COR'', где R'' представляет собой C₈₋₂₂, насыщенный, ненасыщенный или гидроксильный алкил и где в таком случае, по крайней мере, одна группа R не является водородом;

- d) от 5 до 50% одного или более соединений, выбранных из сложных эфиров триглицеридмакроглицерина, частичных глицеридов или жирных кислот, или сложных макромолекулярных эфиров жирных кислот, в которых среднее количество прореагировавшей этиленоксида при синтезе названных соединений колеблется от 50 до 150 моль и одновременно соотношение между соединениями b) и d) составляет от 0,1:1 до 10:1; при котором вышеприведенные проценты выбраны из общих 100%; и при котором при разведении водой 1:1 по объему вязкость композиции возрастает, по крайней мере, в 5 раз по сравнению с неразбавленной композицией.

В предпочтительных композициях используется минимальное количество наполнителей. Это приводит к экономии при производстве и регулированию необходимых условий. Одно соединение из каждой из групп b) - e) является предпочтительным.

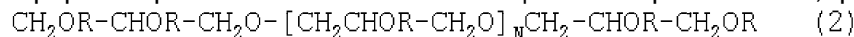
В соответствии со вторым аспектом данного изобретения, обеспечивается фармацевтическая композиция для перорального или местного применения, включающая в себя

- a) эффективное количество одного или более гидрофобных активных ингредиентов;
- b) от 5 до 50% одного или более соединений, выбранных из сложных полиглицериновых эфиров жирных кислот, формулы (1)



в которой n равно целому числу от 4 до 13, а R соответствует H или COR', где R' представляет собой C₈₋₂₂ насыщенный, ненасыщенный или гидроксильный алкил и где, по крайней мере, одна группа R не является водородом;

- d) от 5 до 50% одного или более соединений, выбранных из сложных полиглицериновых эфиров жирных кислот и/или ненасыщенных жирных кислот, формулы (2)



которой n равно целому числу от 0-10, а R=H или COR'', где R'' представляет собой C₈₋₂₂, насыщенный, ненасыщенный или гидроксильный алкил и где в таком случае, по крайней мере, одна группа R не является водородом;

- d) от 5 до 50% одного или более соединений, выбранных из сложных триглицеридмакроглицериновых эфиров, неполных глицеридов или жирных кислот, или сложных макромолекулярных эфиров жирных кислот, в которых среднее количество прореагировавшего этиленоксида при синтезе названных соединений колеблется от 50 до 150 моль и одновременно соотношение между соединениями b) и d) составляет от 0,1:1 до 10:1;

в которой вышеприведенные проценты выбраны до общих 100%;
и в которой при разбавлении водой 1:1 по объему вязкость композиции возрастает, по крайней мере, в 5 раз по сравнению с неразбавленной композицией.

Изобретение также предусматривает применение композиции в соответствии с вторым
5 аспектом данного изобретения для получения дозированной формы для введения вещества IV класса.

Неожиданно было выяснено, что высокая биодоступность циклоспоринов и таксанов после перорального применения может быть достигнута при использовании системы, основанной ни на жидких кристаллах, ни на микроэмульсии. Также было установлено, что
10 система, полученная согласно данному изобретению, не приводит в результате к дисперсии эмульсионного типа. Неожиданно было обнаружено, что частицы, которые формируются спонтанно или почти спонтанно при смешивании фаз, не имеют сферическую форму. В то же самое время не было обнаружено никаких признаков анизотропного группирования молекул, даже если образовавшиеся частицы проявляли драматическое
15 увеличение вязкости. Из приведенных данных следует, что имеется дисперсия в воде частиц, гелеподобного характера.

В данном описании частицы гелеподобного характера, как было заключено, рассматриваются как частицы, чья стабильная форма или конформация в дисперсии является несферической. Несферические частицы представляют собой частицы,
20 характеризующиеся, по крайней мере, двумя различными перпендикулярными измерениями.

Следует понимать, что в данном описании гелевая эмульсия (GEM) рассматривается как дисперсия частиц гелевого характера в водной фазе.

Пре-концентрат гелевой эмульсии (PRO-GEM), как подразумевается, рассматривается
25 как композиция, которая приводит к гелевой эмульсии после разбавления или при контакте с водной фазой.

Образование гелевых частиц вызвано взаимодействием между желатинирующим агентом (агентом, который вызывает образование геля) и липофильной гелеобразующей фазой. Такая композиция может содержать компоненты, которые участвуют в образовании
30 особых гелевых структур и которые способствуют спонтанному диспергированию в водной среде. Композиция также может содержать компоненты, которые обеспечивают устойчивость к окислению и микробам, маскируют вкус, регулируют появление или способствуют растворению активных ингредиентов в смеси. Композиция также может содержать компоненты, которые регулируют вязкость.

35 Фармацевтические композиции согласно данному изобретению могут быть использованы для составления рецептуры активных веществ класса IV в соответствии с биофармацевтической классификацией. Преимущество достигается также, если используют вещества класса II и III.

В соответствии с третьим аспектом данного изобретения, фармацевтическая композиция
40 для перорального или местного применения включает в себя:

- a) от 0,1 до 30,0% одного или более гидрофобных активных ингредиентов;
 - b) от 0,1 - 60,0% одного или более желатинирующих агентов, выбранных из группы, состоящей из сложных полиглицериновых эфиров жирных кислот;
 - c) от 0,1 - 60,0% одного или более гелеобразующих веществ, выбранных из группы,
45 состоящей из сложных полиглицериновых эфиров жирных кислот и/или ненасыщенных жирных спиртов;
 - d) от 1,0 - 60% одного или более ко-желатинирующих веществ, выбранных из группы, состоящей из сложных макроглицериновых эфиров жирных кислот, макроглицериновых эфиров растительных масел, макроглицериновых эфиров жирных
50 кислот, сложных моно- и димacroглицериновых эфиров моно-, ди- и триацилглицеринов.
 - e) 5,0 - 30% одного или более спиртов, содержащих C₂ до C₄;
- в которой вышеприведенные проценты выбраны до общих 100%
и в которой при разведении водой композиция образует дисперсию полиморфных

гелевых частиц, имеющих размер от 0,2 до 500 мкм.

Используемые в данном описании проценты и количества приведены по массе, если не указано особо.

5 В предпочтительных композициях соотношение а:с и/или а:е находится в области 0,001:1 до 10:1.

10 В противоположность этому частицы в эмульсиях жидкость-жидкость обычно являются сферическими по форме. Частицы согласно данному изобретению могут иметь реальное соотношение, например более половины частиц с несферической формой, например эллипсоидной, палочковидной или нитевидной формы. Предпочтительно, когда более

15 половины частиц по массе оказываются удлинёнными, имеющими длину вдвое больше их ширины или диаметра. Композиции данного изобретения могут иметь распределение величины частиц со средним размером в диапазоне 1 до 100 мкм, предпочтительно от 5 до 20 мкм. Композиции могут содержать индивидуальные частицы размером вплоть до 10 мкм

20 или более, например 20-50 мкм.

15 Композиции согласно данному изобретению могут быть приготовлены смешиванием, например перемешиванием или встряхиванием ручным способом *in vitro*. Жидкие композиции можно смешивать с водой, молоком или другим напитком перед применением. Более высокая скорость перемешивания является менее подходящей, однако может использоваться, особенно чтобы получить, при необходимости, меньшего размера

20 частицы, например приблизительно 200 нм.

Дозированные формы, включающие в себя пре-концентраты гелевой эмульсии, например в капсулах, смешиваются с водной фазой в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). В ЖКТ воздействуют силы, достаточные для образования полиморфных частиц согласно

25 данному изобретению.

30 Фармацевтические композиции согласно данному изобретению могут характеризоваться тем, что после разбавления посредством смешивания с водной фазой в соотношении приблизительно от 1:5 (композиция:водная фаза) до 1:100 получается дисперсия гелевых частиц в воде при среднем размере частиц между 0,2-500 мкм. Такая дисперсия может быть названа гелевой эмульсией (GEM).

30 Пре-концентрат гелевой эмульсии (PRO-GEM) можно вводить в форме преконцентрата или в однократных дозированных формах, например капсулах.

Компонент по п. а) включает в себя биологически активные ингредиенты, которые являются недостаточно растворимыми в воде для стандартных композиций и поэтому их биодоступность оказывается низкой. В соответствии с упомянутой биофармацевтической

35 классификацией, компоненты являются веществами группы 2 и 4 с низкой растворимостью в воде. Названные вещества включают в себя иммунодепрессанты, противоопухолевые вещества, химиотерапевтические вещества, вещества, оказывающие влияние на метаболизм сахаридов, пептидов и липидов, агенты, оказывающие влияние на кальциевый канал, антифлогистики (*antiflogistics*) и витамины.

40 Иммунодепрессанты представляют собой гидрофобные соединения и включают в себя N-метилованные циклические ундекапептиды. Предпочтительно используются циклоспорины, особенно циклоспорин (также известный как циклоспорин или циклоспорин А, [Nva]²-циклоспорин (циклоспорин G) и [Melle]⁴-циклоспорин. Также могут быть использованы неиммунодепрессивные циклоспорины, например [3'кетоMBmt]¹-

45 [Val]²-циклоспорин. Различные фармакопеи упоминают перечисленные соединения, используя различное правописание. В данном описании перечисленные соединения и их производные соответственно упоминаются под названием циклоспорин (*cyclosporin*). Еще можно использовать другие иммунодепрессанты, например макролиды, продуцируемые грамположительными бактериями *Streptomyces* (рапамицин, такролимус), или их

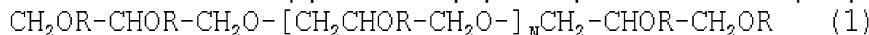
50 производные.

Противоопухолевые химиотерапевтические агенты включают в себя таксаны, предпочтительно доцетаксел или паклитаксел.

Другие биологически активные ингредиенты, которые могут быть приготовлены в

соответствии с данным изобретением, можно выбрать из: диклофенака, ибупрофена, нифедипина, триамсинолона, токоферола и тому подобного. В соответствии с данным изобретением, композиции могут содержать до 30% активного ингредиента.

Компонент по п. b), который можно рассматривать как желатинизирующий агент, выбран из сложных полиглицериновых эфиров жирных кислот общей формулы (1)



в которой n равно целому числу от 4 до 13, а R=H или COR', где R' соответствует C₈₋₂₂, насыщенному, ненасыщенному или гидроксильному алкилу, и где, по крайней мере, одна группа R не является водородом.

Предпочтительные соединения по п. b) представляют собой сложные полиглицериновые эфиры и частичные эфиры жирных кислот со средней или длинной цепью. Предпочтительно названные эфиры имеют величину HLB не менее 10.

Сложные полиглицериновые эфиры жирных кислот обычно получают посредством или неполной или полной этерификации полиглицеринов соответствующими жирными кислотами или трансэтерификацией растительных масел полиглицерином. Каждый сложный полиглицериновый моноэфир может быть охарактеризован по числу омыления. Полиглицериновые эфиры с величиной HLB приблизительно менее 9 можно считать липофильными. Вещества, подходящие как компоненты b), включают в себя следующие:

Название (INCI)	
Полиглицерин-6-монолаурат	6 14,5
Полиглицерил-10-монолаурат	10 15,5
Полиглицерил-10-мономиристал	10 14,0
Полиглицерил-10-моностеарат	10 12,0
Полиглицерил-10-моно-диолеат	10 11,0
Полиглицерил-10-диизостеарат	10 10,0
Полиглицерил-6-мономиристал	6 11,0
Полиглицерил-8-моноолеат	8 11,0
Полиглицерил-10-моноолеат	10 12,0

Вышеупомянутые сложные эфиры полиглицеринов поставляются фирмой Nikko Chemicals Co под торговым наименованием NIKKOL®, фирмой Durkee Foods под торговым наименованием SANTONE® и фирмой Th. Goldschmidt под торговым наименованием ISILAN® или Abitec Corp под торговым наименованием CAPROL®. Поставляемые коммерчески полиглицериновые эфиры могут быть смесями, содержащими преимущественно названный эфир или смесь сложных эфиров, имеющих эквивалентные свойства, что установлено, например, по гидроксильному числу.

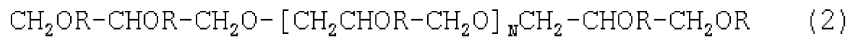
Сложные полиглицериновые эфиры компонентов по п. b) и c) для использования в композициях согласно данному изобретению удовлетворяют следующим требованиям чистоты:

Кислотное число = максимально 6; содержание тяжелых металлов = максимально 10 частей на тысячу; содержание воды = максимально 2%; содержание Na-солей жирных кислот максимально 2% (в виде стеарата Na); общая зола = максимально 1%.

Предпочтительные желатинизирующие соединения по п. b) выбраны из сложных эфиров полиглицерина, образованных C₁₂₋₂₂ насыщенными, ненасыщенными или гидроксильными жирными кислотами, включая миристал, лаурат, олеаты, стеарат, линолеат и линолат. Особенно предпочтительны C₁₆₋₂₂-кислоты. Наиболее предпочтительны C₁₆₋₁₈, которые представляют собой стеарат, олеаты, лаурат, линолеат и линолат. Можно использовать смеси. Наиболее предпочтительны сложные олеатные эфиры или их смеси.

Как было обнаружено, сложные триглицериновые эфиры перечисленных выше кислот в которых N=1, являются особенно подходящими, главным образом для композиции циклоспоринов.

Компонент по п. c), который можно рассматривать как гель-образующее вещество, выбран из сложных полиглицериновых эфиров жирных кислот и/или ненасыщенных жирных спиртов и предпочтительно имеет общую формулу (2)



в которой n равно целому числу от 0 до 10, а R=H или COR", где R" соответствует C₈₋₂₂ насыщенному, ненасыщенному или гидроксильному алкилу, и когда, по крайней мере, одна группа R не является водородом.

Предпочтительные компоненты по п. с) представляют собой сложные эфиры полиглицерина и частичные сложные эфиры жирных кислот и/или жирных спиртов. Предпочтительные компоненты по п. с) имеют величину HLB не более 9. Вещества, подходящие как компоненты по п. с), включают в себя следующее:

Название (INCI)	Число единиц глицерина	HLB
Полиглицерил-3-моноолеат	3	6,5
Полиглицерил-6-диолеат	6	8,5
Полиглицерил-10-тетраолеат	10	6,2
Полиглицерил-10-декаолеат	10	3,5
Полиглицерил-2-моностеарат	2	5,0
Полиглицерил-10-пентастеарат	10	3,5

Вышеприведенные сложные эфиры полиглицерина поставляются фирмой Nikko Chemicals Co под наименованием NIKKOL®; или фирмой Abitec Corp под торговым наименованием CAPROL®.

Предпочтительные компоненты по п. с) включают в себя гель-образующие вещества, выбранные из сложных полиглицериновых эфиров жирных кислот и/или ненасыщенных жирных спиртов, в соответствии с данным изобретением являются веществами, в частности выбранными из C₈₋₂₂ ненасыщенных жирных спиртов. Предпочтительно олеиловый спирт (9-октадекен-1-ол), например, может быть использован, удовлетворяя следующим требованиям чистоты: Mg = 268, 49; показатель преломления = 1,458-1,460; кислотное число <1; гидроксильное число = 205-215; йодное число + 85-95.

Предпочтительно гель-образующие компоненты по п. с) выбраны из сложных полиглицериновых эфиров C₈₋₂₂ насыщенных, ненасыщенных или гидроксильных жирных кислот, включая миристал, лаурат, олеаты, стеарат, линолеат и линолат. Предпочтительны C₈₋₁₈ кислоты, более предпочтительными являются C₈₋₁₆ кислоты, включая лаурат, олеаты и миристал. Можно применять смеси. Наиболее предпочтительными являются олеаты.

Обнаружено, что сложные полиглицерил-10-эфиры, образованные вышеприведенными кислотами, в которых N=8, являются особенно подходящими, главным образом для композиции циклоспоринов.

Компонент по п. d), который, как полагают, может представлять собой ко-желатинизирующий агент, может быть выбран из сложных макроглицериновых эфиров жирных кислот. Компоненты включают в себя сложные эфиры C₈₋₂₂ насыщенных или ненасыщенных жирными кислотами и макроглицеринов.

Особенно предпочтительными являются макроглицерины и растительные масла, например рициновое масло как гидрированное, так и негидрированное, миндальное или кукурузное масло. Их обычно получают в результате реакции различных количеств этиленоксида и соответствующего типа масла при известных условиях. Особенно предпочтительными являются следующие вещества, охарактеризованные по числу молей прореагировавшего этиленоксида (1+m+n+x+y+z) и величине HLB.

(1+m+n+x+y+z)	HLB
Макрогол(1540)рицин-олеиновый глицерид	35 12-14
Макрогол(1760) гидрированный рицин-олеиновый глицерид	40 12,5-16
Макрогол(2200) гидрированный рицин-олеиновый глицерид	50 13,5
Макрогол(2640) гидрированный рицин-олеиновый глицерид	60 14,5
Макрогол(3520) гидрированный	

	рицин-олеиновый глицерид	80	15
	Макрогол(4400) гидрированный		
	рицин-олеиновый глицерид	100	16,5
	Макрогол(2640) гидрированный		
5	рицин-олеиновый глицерид	60	15
	Макрогол(2640) кукурузный-олеиновый глицерид	60	15

Характерными физическими и химическими параметрами вышеупомянутых веществ являются: кислотное число ≤ 2 ; гидроксильное число = 40-60; йодное число $< 1^*$, число омыления + 40-70; содержание воды $< 3\%$; (* - для макрогол(1540) ричин-олеинового глицерида = 28-32).

Упомянутые вещества коммерчески поставляются под торговым названием, например Cremophor®, Nikkol®, Simulsol®, Mapeg®, Crovol®.

15 Специальные смешанные сложные моно- и димакроголэфиры моно-, ди и триацилглицерина, поставляемые коммерчески под торговым названием Gelucire®, также являются предпочтительными. Особо предпочтительные продукты поставляются под названием Gelucire® 50/13 и 44/14. Предпочтительными физико-химическими свойствами являются: кислотное число $< 2,00$; число омыления = 65-95; йодное число < 2 ; гидроксильное число = 36-56; пероксидное число < 6 ; щелочные включения < 80 частей на тысячу; свободный глицерин $< 3,00\%$.

Альтернативные композиции, предпочтительные для применения как соединение по п. d), являются сложными макроголовыми эфирами жирных кислот, например макрогол(660)-12-гидроксистеарат, коммерчески поставляемый под торговым названием Solutol® HS 15, характеризующийся кислотным числом < 1 ; содержанием воды $< 0,5\%$; числом омыления = 53-63 и гидроксильным числом = 90-110.

Компонент по п. d) обычно присутствует в композициях в количестве 1-60%, предпочтительно в диапазоне 5-50% и наиболее предпочтительно 15-40%.

30 Компонент по п. e) выбран из C_{2-4} алканолов, предпочтительно этилового спирта фармакопейного качества. Альтернативные алканолы включают в себя изомеры пропенола и бутерола. Можно использовать смеси. Для местных применений пропан-2-ол или 2-метил-1-пропанол являются предпочтительными.

35 Наполнителями, которые можно использовать в композициях согласно данному изобретению, являются наполнители, которые оказывают влияние на физико-химическую стабильность и устойчивость к микробам (например, антиоксиданты, противомикробные добавки, такие как токоферол, метилпарабен), органолептические свойства (например, корректоры вкуса, основанные на естественных или идентичных естественным ароматах) или физические свойства, которые могут лимитировать обработку (например, вязкость или точку плавления). Следующие вещества могут быть включены среди таких веществ: вода или другие фармацевтически приемлемые растворители, гидрофильные коллоиды, 40 например, выбранные из производных целлюлозы, хитозанов, альгината, поликарбофила и тому подобного.

Композиции, основанные на гелевом пре-концентрате, могут быть охарактеризованы в том смысле, что они диспергируют в частицы гелевого характера главным образом нерегулярной формы после применения в водной среде. Высокая биодоступность таких 45 композиций связана с биоадгезией. Как результат их амфифильности описанные частицы менее подвержены соединению и могут гомогенно диспергировать в водной среде. При контакте с липофильной поверхностью они остаются на поверхности и таким образом обеспечивают достаточный градиент концентрации, чтобы сделать возможным проникновение лекарства через мембрану вследствие их вязкости и адгезивности.

50 Кроме того, изобретение охарактеризовано посредством примера, но не в каком-либо ограничивающем смысле, ссылаясь на сопровождающие рисунки из которых: фигура 1 представляет микрофотографию дисперсии в соответствии с WO 98/05309; фигура 2 представляет микрофотографию дисперсии в соответствии с данным

изобретением;

фигура 3 является графиком, демонстрирующим уровни циклоспорина в крови в

Примере 6; и

фигуры 4-8 представляют микрофотографии других дисперсий в соответствии с данным

5 изобретением.

Пример 1

Раствор, содержащий циклоспорин, для перорального и местного применения:

Использованы следующие ингредиенты:

10	a) циклоспорин А	3600 г
	b) полиглицерин-10-монодиолеат	7200 г
	c) олеиловый спирт	7200 г
	d) макрогол(1760) гидрированный	
	рицин-олеиновый глицерид	14400 г
	e) этанол	4000 г
	f) D- α -токоферол	180 г

15

Композицию a) смешивали с композициями e) и c). Затем всю смесь гомогенизировали до тех пор, пока не растворился активный ингредиент. Потом добавляли композиции b) и d) и любые другие вспомогательные ингредиенты. После полной гомогенизации полученный раствор фильтровали через гидрофобную мембрану GVHP (Millipore) с пористостью 0,2-5,0 мкм в газонепроницаемый сосуд в атмосфере инертного газа. Если требуется для применения, отфильтрованный раствор упаковывали в атмосфере инертного газа в 50 мл флаконы, снабженные газонепроницаемыми пробками.

20

Пример 2

Твердые желатиновые капсулы размера "Удлиненный 0"

25

Использовали следующие ингредиенты:

	a) циклоспорин А	50,0 мг
	b) полиглицерил-10-моноолеат	100,0 мг
	c) полиглицерил-3-моноолеат	15,0 мг
	d) макрогол(2640) гидрированный	
	рицин-олеиновый глицерид	140,0 мг
30	e) этанол	80,0 мг

Наполнитель для твердых желатиновых капсул готовили, используя рабочую процедуру, идентичную процедуре примера 1, и заполняли в твердые желатиновые капсулы размера "ЕО".

35

Пример 3

Раствор, содержащий циклоспорин, для перорального применения

Использовали следующие ингредиенты:

	a) циклоспорин	5,00 г
	b) полиглицерин(10)олеат	9,50 г
	c) полиглицерин(3)олеат	15,50 г
40	d) POE(40) гидрированное касторовое масло	14,00 г
	(макрогол(1760) гидрированный ричин-олеиновый глицерид)	
	e) абсолютный этанол	6,00 г

Компоненты смешивали и гомогенизировали до тех пор, пока не растворился активный ингредиент с последующей фильтрацией и упаковкой в 50 мл флаконы, как описано в примере 1, чтобы обеспечить пероральный раствор с дозой 100 мг/мл.

45

Пример 4

Мягкие желатиновые капсулы

Использовали следующие ингредиенты:

Состав наполнителя:

50	a) циклоспорин	100,00 мг
	b) полиглицерин(10)олеат	210,00 мг
	c) полиглицерин(3)олеат	350,00 мг
	POE(40) гидрированное касторовое масло	315,00 мг
	e) этанол	135,00 мг

Наполнитель для мягких желатиновых капсул готовили по способу, подобному способу примера 1. Желатиновые капсулы готовили смешиванием очищенной воды, глицерина, сорбита и желатина. Гомогенизацию раствора, добавление окрашивающих агентов и

5

Получение капсул с дозировкой 100 мг осуществляли общепринятым способом.

Пример 5

Мягкие желатиновые капсулы размера "Удлиненный 20"

Использовали следующие ингредиенты:

10

а) циклоспорин А	100,0 мг
б) полиглицерил-6-монолаурат	120,0 мг
в) полиглицерил-10-тетраолеат	410,0 мг
г) гелуцир 50/13	300,0 мг
д) этанол	170,0 мг

Наполнитель для мягких желатиновых капсул готовили по способу, идентичному способу примера 1. Наполнитель фильтровали в сосуд емкостью 20 л из нержавеющей стали, снабженный газонепроницаемой пробкой. Между фильтрованием и инкапсулированием наполнитель хранили в атмосфере инертного газа. Инкапсулирование проводили в желатиновую смесь стандартного типа, используя обычный способ.

15

Пример 6

Мягкие капсулы HPMC (Shionogi Qualicaps) размера 3:

20

Использовали следующие ингредиенты:

а) циклоспорин А	25,0 мг
б) полиглицерил-10-мирикат	50,0 мг
в) полиглицерил-10-пентастеарат	70,0 мг
г) макрогол(2640)миндальный-олеиновый глицерид	75,0 мг
д) этанол	30,0 мг

25

Композицию а) смешивали с композициями в) и б). Смесь нагревали до 40-50°C и гомогенизировали до тех пор, пока композиция а) не растворилась. Затем добавляли композицию г). Наконец добавляли композицию в). Смесь непрерывно перемешивали. Во время получения температура смеси не превышала 60°C. После полного растворения и гомогенизации всех ингредиентов продукт фильтровали через фильтр для предварительной очистки и заливали в твердые целлюлозные капсулы размера 3 (например, поставляемые фирмой Syntapharm).

30

Пример 7

Визуализация гелевой эмульсии

35

Пре-концентраты в соответствии с примером 1 заявки на патент WO 98/05309 и описанием в примере 1 данного изобретения, каждый, разбавляли водой в соотношении 1:20 (продукт:вода) и диспергировали на лабораторном вибраторе (IKA HS-B20) в течение 10 минут при температуре 25+/-1°C. Изображения диспергированных образцов снимали камерой СОНУ, соединенной с оптическим микроскопом. Изображения оценивали с помощью программного обеспечения LUCIA™ (Laboratory Imaging Inc). Микрофотография дисперсии эмульсионного типа в соответствии с WO 98/05309 представлена на фигуре 1. Микрофотография дисперсии типа гелевой эмульсии, образующейся из пре-концентрата в соответствии с примером 1 данного изобретения, представлена на фигуре 2.

40

Пример 8

Верификация биодоступности лекарственных продуктов на основе пре-концентрата гелевой эмульсии

45

Композицию согласно примеру 1 сравнивали с коммерческим пероральным раствором микроэмульсионного продукта неорал⁰. Композиции согласно примеру 1 присвоили клинический код L363, пероральный раствор Neoral® тестировали, присвоив код L352.

50

Фармакокинетику сравнивали после введения однократной дозы 100 мг пяти гончим собакам в двухфазном эксперименте. Самцов в возрасте 12-36 месяцев и весом 9-15 кг кормили, используя стандартную гранулированную пищу в количестве 300 г на день с

водой по желанию. Продукт вводили после 18 часов голодания. Образцы крови отбирали из антебрахиальной вены с интервалами 1, 2, 3, 5, 8, 12 и 24 часа. Образцы крови стабилизировали, используя комплексон, и хранили в холодильнике до проведения исследования с помощью неспецифического радиоиммунного анализа. Сравнение средней биодоступности, выраженной посредством средних величин концентрации циклоспорина А в крови, представлено на фигуре 3. Из представленного сравнения ясно, что биодоступность продуктов на основе пре-концентрата гелевой эмульсии, которая после разбавления водой вызывала дисперсию несферических частиц среднего размера 0,2-500 мкм, оказалась сопоставимой или выше биодоступности продуктов, образующих микроэмульсию из частиц среднего размера приблизительно 100 нм.

Пример 9

Наполнитель для мягких желатиновых капсул, содержащих паклитаксел

- а) паклитаксел 78,75 мг
- б) полиглицерил-10-монодиолеат 205,00 мг
- в) полиглицерил-3-моноолеат 129,50 мг
- г) олеиловый спирт 205,00 мг
- д) макрогол(1760)гидрированный
- рицин-олеиновый глицерид 302,00 мг
- е) этанол 129,00 мг

Пример 10

Композиция мягких желатиновых капсул

- а) паклитаксел 78,75 мг
- а) [3'кетоМВmt]¹-[Val]²-циклоспорин 52,20 мг
- б) полиглицерил-10-монодиолеат 187,50 мг
- в) олеиловый спирт 187,50 мг
- г) полиглицерил-3-моноолеат 112,50 мг
- д) макрогол(1760) гидрированный
- рицин-олеиновый глицерид 302,00 мг
- е) этанол 129,00 мг

Пример 11

Наполнитель для мягких желатиновых капсул, содержащих нифедипин

Использовали следующие ингредиенты

- а) нифедипин 20,00 мг
- б) полиглицерил-10-монодиолеат 205,00 мг
- в) полиглицерил-3-моноолеат 129,50 мг
- г) олеиловый спирт 205,00 мг
- д) макрогол(1760) гидрированный
- рицин-олеиновый глицерид 302,00 мг
- е) этанол 129,50 мг

Примеры 12-17

В Таблице 1 приведены дополнительные примеры препаратов, иллюстрирующих изобретение. Способ получения идентичен способу из примера 1.

		Таблица 1					
Пример №/ Компонент	A	B ₁	C ₁	C ₂	D	E	
10	10,0	19,0	19,0	12,0	28,0	12,0	
11	10,0	23,0	19,0	15,0	28,0	5,0	
12	10,0	13,0	19,0	8,0	28,0	20,0	
13	0,1	5,0	19,9	15,0	50,0	10,0	
14	10,0	37,0	19,0	12,0	10,0	12,0	
15	10,0	1,0	19,0	30,0	28,0	12,0	
16	0,1	21,1	-	34,7	31,1	13,0	
17	30,0	10,0	15,0	6,0	22,0	17,0	

Следующие неочищенные вещества использовали в Примерах 10-17.

A - циклоспорин А

B - полиглицерил-10-монодиолеат (смесь моно- и диолеатов)

C₁ - олеиловый спирт

C₂ - полиглицерил-3-моноолеат

D - макрогол(1760) гидрированный рицин-олеиновый глицерид

E - этанол

5 Пример 18

Оценка биодоступности и распределения частиц по размеру

При исследовании биодоступности на 12 здоровых волонтерах сравнивали

биодоступность двух различных композиций в мягких желатиновых капсулах, каждая, содержащая по 100 мг циклоспорина (Композиция A-GEM101 и композиция B-GEM304).

10 Исследования выявили дисперсию в диапазоне 1-150 мкм с капсулами Noreal® 100 мг (композиция C). Проводили визуальное изучение новой системы доставки лекарственных средств и точную оценку распределения частиц по размеру.

На основании визуального изучения новая система названа GEM (эмульсия на основе геля).

15

Состав наполнителя капсулы, содержащей циклоспорин:

Композиция A-GEM101:

а) циклоспорин А 1020 г

б) полиглицерил-10-моноолеат 2040 г

с) полиглицерил-3-моноолеат 3380 г

д) макрогол(1760) гидрированный рицин

20

-олеиновый глицерид 3000 г

е) этанол 1330 г

Композиция B-GEM304:

а) циклоспорин А 1020 г

б) полиглицерил-10-моноолеат 2630 г

с) полиглицерил-3-моноолеат 1580 г

25

д) олеиновый спирт 1105 г

д) макрогол(1760) гидрированный

рицин-олеиновый глицерид 2450 г

е) этанол 1300 г

30 Распределение частиц по размеру

Распределение частиц по размеру новых композиций GEM оценивали, используя матричное микросито, модель 2,18 (Malvern Instruments Ltd). Гистограммы распределения частиц по размеру композиции А (GEM101) и композиции В (304) показали, что эффективный диаметр композиции А (соответственно В), выведенный из гистограммы, составлял 92,05 мкм (36,23 мкм).

35

Моделирование изучения биоэквивалентности

30 Широкомасштабное, рандомизированное 3-цикловое перекрестное исследование проектировали для 12 здоровых волонтеров, мужчин кавказцев, в возрасте 18-45 лет и массами тела +/-10% их идеальных масс. Испытываемые лекарственные средства и контрольные лекарственный препарат вводили в безвыборочной последовательности в виде однократных доз волонтерам в голодном состоянии. Каждая доза содержала 200 мг циклоспорина (две капсулы по 100 мг). Продолжительность периода выведения между курсами лечения составлял, по крайней мере, 7 дней. В каждый период исследования брали 14 образцов крови: до введения и после введения через 20, 40, 60 мин и 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 5; 6; 8; 12 и 24 часа. В течение всего исследования следили за появлением побочных эффектов.

45

Кровь брали из передней локтевой вены в пластиковые пробирки с ЭДТА (Sarstedt Monovettes). Образцы были глубоко заморожены (-20°C).

Концентрации циклоспорина в цельной крови определяли посредством специфического RIA (радиоиммунный анализ). AUC_(0-т) и C_{макс} Определяли как первичную переменную величину для оценки биодоступности. AUC₍₀₋₁₎, t_{макс}, t_{1/2} были вторичными переменными величинами.

50

Из данных концентрация/время исходного соединения определяли фармакокинетические параметры для каждой индивидуальной серии данных посредством

некомпаратментального анализа, используя TopFit 2,0.

$C_{\text{макс}}$ и $t_{\text{макс}}$ были получены непосредственно из установленных данных концентрация/время. Константу скорости элиминации (kel) рассчитывали посредством логарифмического линейного регрессионного анализа наименьших квадратов терминальной части кривой концентрации в плазме-время. Площадь под кривой концентрация-время (AUC_{0-t}) рассчитывали вплоть до последней измеримой точки концентрация-время (t) по правилу линейной трапеции. Экстраполяцию к бесконечности (AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$) производили делением последней определенной концентрации на константу скорости элиминации.

Суммарное представление фармакокинетических данных					
Параметр	$T_{1/2}$ [час]	$T_{\text{макс}}$ [час]	$C_{\text{макс}}$ [нг/мл]	AUC (0-t) [нг.час/кл]	AUC (0-беск) [нг.час/мл]
Композиция А					
Средн.ариф.	6,24	1,33	1372,69	4631,75	4861,85
S.D.	1,3	0,33	351,28	1204,56	1241,87
Средн. геом.	6,12	1,3	1329,84	4483,35	4712,35
Минимальн.	4,06	1	908,1	2635,32	2873,57
Максимальн.	8,24	2	1930,3	6432,76	6684,3
Композиция В					
Средн.ариф.	6,41	1,5	1196,49	4430,33	4696,56
S.D.	1,3	0,48	308,26	1032,91	1143,13
Средн. геом.	6,29	1,43	1161,84	4326,15	4576,94
Минимальн.	4,21	1	851,8	3130,66	3254,08
Максимальн.	8,93	2,5	1785	6206,13	6643,15
Композиция: С/ /Стандарт					
Средн.ариф.	6,13	1,33	1358,95	4647,01	4887,55
S.D.	1,32	0,33	380,35	1358,41	1430,5
Средн. геом.	5,99	1,3	1307,19	447208	4705,55
Минимальн.	3,92	1	820,7	2953,47	3028,58
Максимальн.	7,87	2	1805,3	7330,08	7686,89

Пример 19

Визуализация различных композиций

Различные формы частиц можно получить посредством дисперсии композиций, описанных в данной заявке. При разбавлении следующие композиции образовывали дисперсии полиморфных гелевых частиц. Способ визуализации описан в примере 5.

Композиции А и В из примера 18 визуализировали. Различия между измеренными (матричное микросито: пример 18) и наблюдаемыми размерами частиц вызваны применением различных способов дисперсии и усреднением измеренных величин. Пока образец, оцениваемый с помощью матричного микросита, непрерывно смешивали при высокой скорости перемешивания, образец, просматриваемый посредством оптического микроскопа, мягко встряхивали руками перед размещением под оптическим микроскопом.

Следующие композиции также изучали и визуализировали:

Композиция С

- а) циклоспорин А 9,5%
- б) полиглицерил-10-моноолеат 40,0%
- с) полиглицерин-3-изостеарат 10,0%
- д) макрогол(1760) гидрированный
- рицин-олеиновый глицерид 28,0%
- е) этанол 12,5%

Композиция D

- а) циклоспорин А 10,0%
- б) полиглицерил-10-монолаурат 10,0%
- с) полиглицерин-3-олеат 40,0%
- д) макрогол(1760) гидрированный
- рицин-олеиновый глицерид 28,0%
- е) этанол 12,0%

Композиция E

- а) циклоспорин А 10,0%

- b) полиглицерил-10-монолаурат 27,0%
- c) полиглицерин-3-гептаолеат 31,0%
- d) макрогол(1760) гидрированный
- рицин-олеиновый глицерид 20,0%
- e) этанол 12,0%

5

Пример 20

Оценка вязкости возникающих гелевых фаз

Описанные в данной заявке композиции могут проявлять увеличение вязкости при контакте с водой или водными растворами. Это свойство является особенно важным для обеспечения биодоступности активного вещества, включенного в такую композицию. Вязкость композиций из примеров 18 и 19 оценивали экспериментально.

Реологические свойства выбранных композиций изучали на ротационном вискозиметре Brookfield DV-III при постоянных условиях (температура = 30°C, веретено SC 4-27, ультратермостат Brookfield EC 500, программа реологического расчета, версия 1,3).

Использовали стандартные разведения для сравнения способности образовывать гелевую фазу. Каждый образец разбавляли водой 1:1 (по объему). Вязкость разбавленного раствора оценивали, используя симметрическую реологическую программу подъем/падение. Обнаружено, что все разбавленные образцы не оказались ньютоновскими жидкостями. Неразбавленные образцы имели свойства стандартных жидкостей. Образцы были сопоставимы по одинаковой скорости сдвига. Данные суммированы в таблице ниже.

Реологические параметры при постоянной Скорости Сдвига = 1,70 сек ⁻¹		
Композиция (состояние разведения)	Напряжение Раздробления (N/м ²)	Вязкость (мПа.сек)
Композиция А (неразбавленная)	0,34	200
Композиция А (разбавленная)	3,91	2300
Композиция С (разбавленная)	6,97	4100
Композиция D (разбавленная)	17,2	10100
Композиция E (разбавленная)	1,53	900

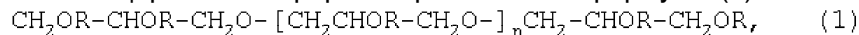
Сделан вывод, что вязкость новых систем может быть увеличена, по крайней мере, в 5 раз при контакте с водой или водными растворами. Такое увеличение вязкости оказывает позитивное влияние на адгезию возникающей фазы и, следовательно, обеспечивает улучшенную биодоступность.

Формула изобретения

1. Фармацевтическая композиция для перорального или местного применения, содержащая

a) 0,1-30,0% гидрофобного активного ингредиента, включающего циклоспорин и/или таксан;

b) 0,1-60,0% одного или нескольких желатинирующих веществ, выбранных из полиглицериновых эфиров жирных кислот формулы (1)



в которой n равно целому числу от 4 до 13, а R представляет собой H или COR', где R' представляет собой C₈₋₂₂ насыщенный, ненасыщенный или гидроксильированный алкил и где, по меньшей мере, одна группа R не является водородом;

обладающих значением HLB не меньшим 10;

c) 0,1-60,0% одного или нескольких гелеобразующих веществ, выбранных из полиглицерил-3-эфиров олеиновой кислоты, обладающих значением HLB не большим 9;

d) 1,0-60,0% одного или нескольких со-желатинирующих веществ, выбранных из макроголглицериновых эфиров триглицеридов, частичных глицеридов или жирных кислот или макроголовых эфиров жирных кислот,

причем среднее количество прореагировавшего в ходе синтеза указанных веществ этиленоксида составляет 50-150 моль, и одновременно отношение между компонентами b) и d) составляет от 0,1:1 до 10:1,

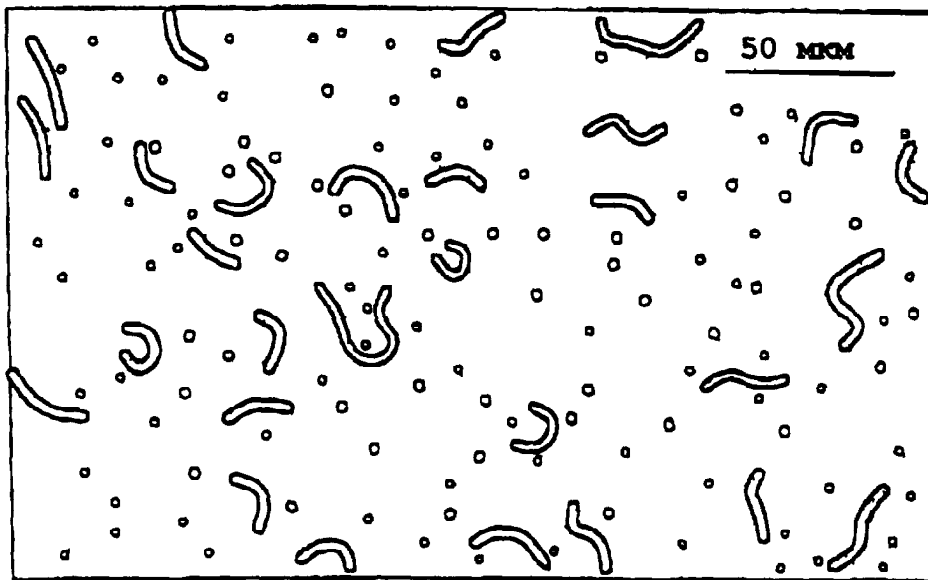
где вышеприведенные проценты составляют в целом 100%
и где при разведении водой композиция образует дисперсию полиморфных
несферических гелевых частиц, имеющих размер от 0,2 до 500 мкм.

2. Композиция по п.1, дополнительно содержащая 5,0-30% одного или
5 нескольких C₂-C₄ спиртов.
3. Композиция по п.2, в которой спирт представляет собой этанол.
4. Фармацевтическая композиция по п.2 или 3, в которой отношение а:с и/или а:
спирт(ы) составляет от 0,001:1 до 10:1.
5. Композиция по любому из предшествующих пунктов, в которой R' представляет собой
10 C₁₆₋₁₈ насыщенный или ненасыщенный алкил.
6. Композиция по п.5, в которой R выбран из группы, состоящей из олеата, линолеата,
стеарата, линолата, миристана, лаурата и их смесей.
7. Композиция по п.6, в которой компонент б) выбран из полиглицерил-10-эфиров
жирных кислот.
8. Композиция по любому из предшествующих пунктов, в которой компонент д)
15 представляет собой макроглицерин гидрированное касторовое масло.
9. Композиция по любому из предшествующих пунктов, в которой компонент б) выбран
из полиглицерил-10-эфиров олеиновой кислоты; компонент с) выбран из полиглицерил-3-
эфиров олеиновой кислоты и компонент д) представляет собой макрогол (1760) глицерин
20 гидрированное касторовое масло.
10. Композиция по любому из пп.2-9, в которой компонент а) выбран из циклоспорина
А, циклоспорина D или циклоспорина G, в которой отношение компонентов а:с + спирт(ы)
составляет от 1,001:1 до 1,5:1.
11. Композиция по любому из предшествующих пунктов, в которой компонент а) выбран
25 из таксанов, особенно доцетаксела или паклитаксела, в которой отношение между
компонентами а:с + спирт(ы) составляет от 0,001:1 до 1,5:1.
12. Композиция по любому из предшествующих пунктов, в которой компонент а)
включает в себя, по меньшей мере, одно вещество, выбранное из циклоспоринов, и, по
меньшей мере, одно вещество, выбранное из таксанов.
13. Композиция по любому из предшествующих пунктов, которая дополнительно
30 содержит наполнители, модифицирующие физическую, химическую стабильность,
устойчивость к микробам, органолептические свойства или свойства физической обработки
композиции.
14. Фармацевтическая дозированная форма, содержащая желатиновую капсулу,
35 включающую в себя композицию, охарактеризованную в любом из предшествующих
пунктов.

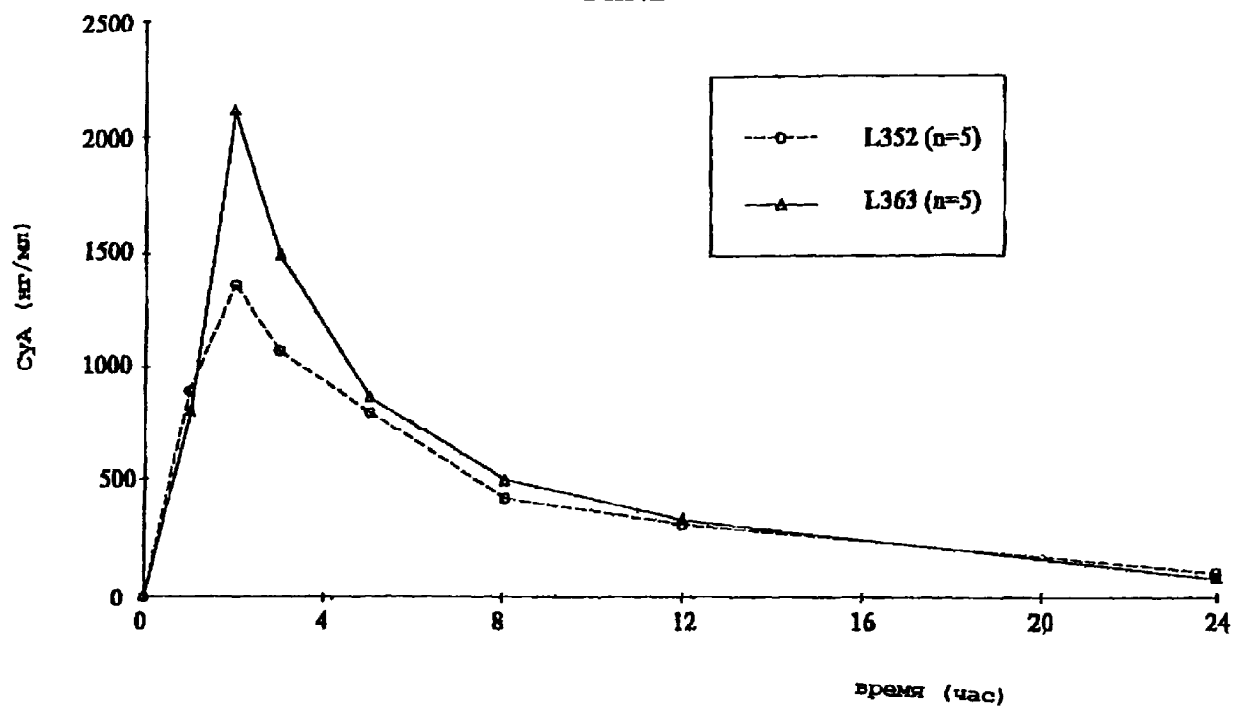
40

45

50

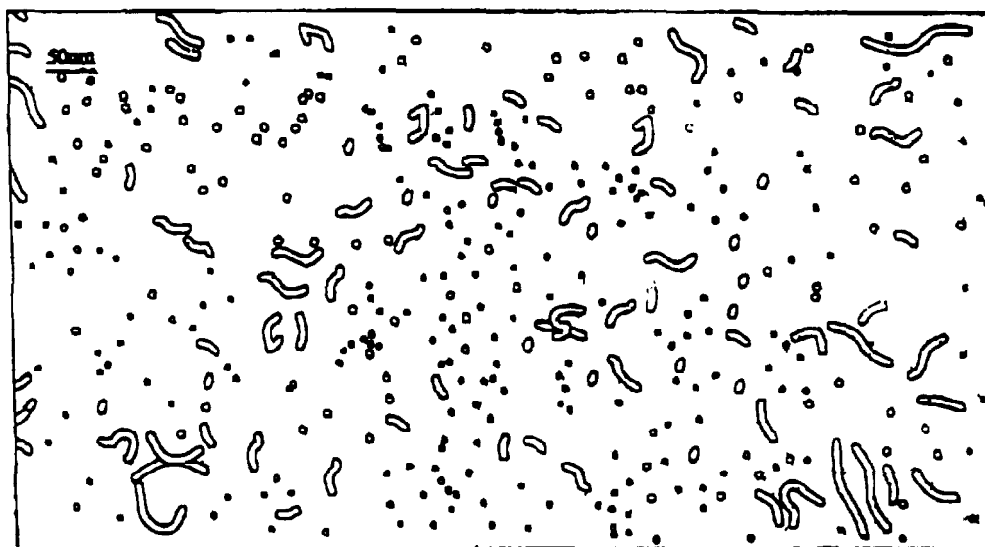


Фиг.2



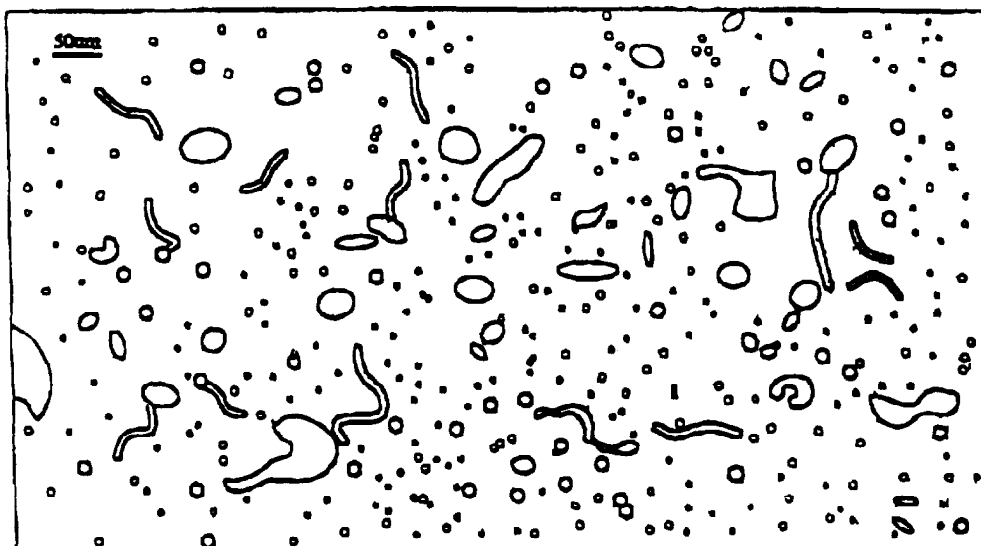
Фиг.3

образование А



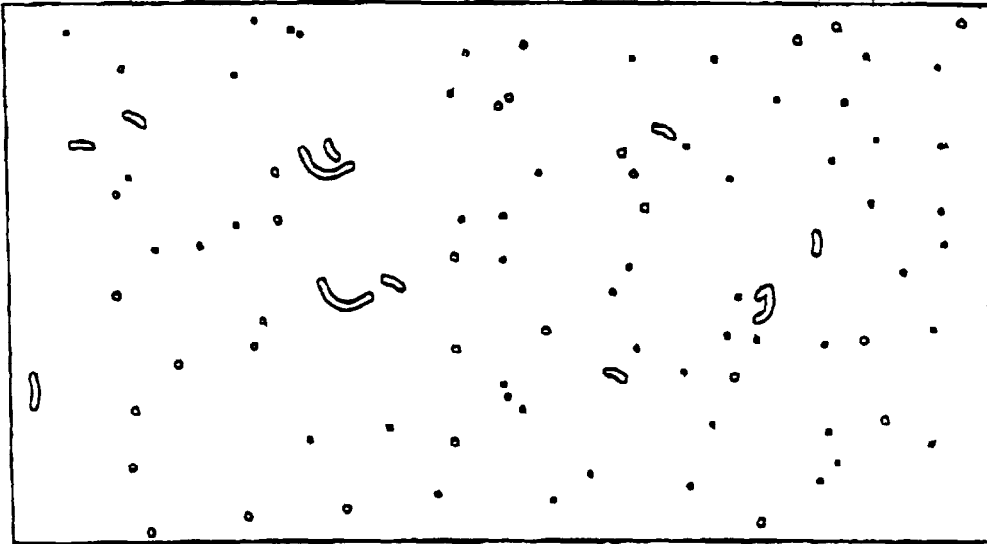
Фиг.4

образование В



Фиг.5

образование С



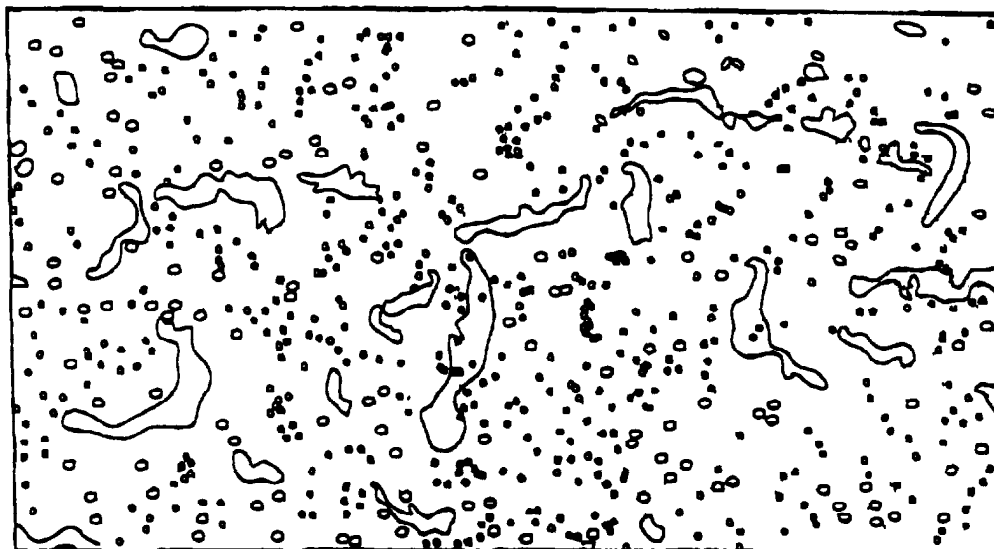
Фиг.6

образование D



Фиг.7

образование E



Фиг. 8