



(19) Országkód

**HU**



**MAGYAR  
KÖZTÁRSASÁG**

**MAGYAR  
SZABADALMI  
HIVATAL**

## **SZABADALMI LEÍRÁS**

(11) Lajstromszám:

**223 073 B1**

(21) A bejelentés ügyszáma: P 95 03868  
(22) A bejelentés napja: 1994. 07. 08.  
(30) Elsőbbségi adatok:  
P 43 22 826.7 1993. 07. 08. DE  
(86) Nemzetközi bejelentési szám: PCT/EP 94/02238  
(87) Nemzetközi közzétételi szám: WO 95/01785

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>

**A 61 K 38/00**

A 61 K 9/48

A 61 K 47/14

A 61 K 47/26

A 61 K 47/44

(40) A közzététel napja: 1996. 07. 29.  
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi  
Közlönyben: 2004. 03. 01.

(72) Feltaláló:  
Posanski, Ulrich, Freiburg (DE)

(73) Szabadalmas:  
Novartis AG, Bazel (CH)

(74) Képviselő:  
Parragh Gáborné dr., S. B. G. & K. Budapesti  
Nemzetközi Szabadalmi Iroda, Budapest

(54)

### **Ciklosporin tartalmazó gyógyszerkészítmény, és eljárás annak előállítására**

#### **KIVONAT**

A találmány tárgya gyógyszerkészítmény, amely ciklosporin(oka)t hordozóanyag-kompozícióban szolubilizálva tartalmaz, amely hordozóanyag-kompozíció – adott esetben más, farmakológiai szempontból elfogadható segédanyagokkal együtt – a következő komponensekből áll:

a) a hordozóanyag-kompozíció tömegére számítva 10–50% mennyiségben társkomponensként alkalmazott felületaktív anyag tisztán vagy elegy formájában, amelynek a hidrofil/lipofil egyensúlyra jellemző Griffin-féle HLB-értéke 10 alatt van, a zsírsav-poliglicerin- és zsírsav-szorbitán-észterek köréből;

b) a hordozóanyag-kompozíció tömegére számítva 5–40% mennyiségben egy tiszta, gyógyászatilag elfogadható olaj vagy ezt tartalmazó keverék, lipofil komponensként valamilyen trigliceriddel, és

c) a hordozóanyag-kompozíció tömegére számítva 10–50% mennyiségben tisztán vagy elegy formájában valamilyen 10 fölötti HLB-értékű nemionos felületaktív anyag.

A találmány tárgyát képezi a gyógyszerkészítmény előállítása is.

A találmány ciklosporint mint vízben rosszul oldódó hatóanyagot tartalmazó gyógyszerkészítményekre, valamint olyan eljárásra vonatkozik, amellyel ilyen gyógyszerkészítményeket elő lehet állítani.

A gyógyászati hatóanyagok orális alkalmazása – például tabletták, kapszulák vagy drazsék formájában – rendszerint bizonyos előnyökkel jár a többi, például a parenterális alkalmazáshoz képest. Az általános vélekedés szerint azok a betegségek, amelyek injekciós kezelést igényelnek, súlyosabbak más betegségekénél. A tablettákkal, kapszulákkal vagy drazsékkel kezelhető betegségeknek nem tulajdonítanak nagy jelentőséget. Ezeknek a kiszerezési formáknak mindenekelőtt az az előnyük, hogy a beteg maga alkalmazhatja őket, míg a parenterális alkalmazáshoz – néhány kivételtől eltekintve – orvos vagy legalábbis képesített egészségügyi asszisztens szükséges.

Az orális gyógyszerkészítmények bevétele és szétesése után a gyomor- és bélcsatornában levő folyadékok – például a gyomornedv és a bélmedv – hatást gyakorolnak az aktív komponensre. Sok olyan, szájon keresztül alkalmazott hatóanyag van, amely – lipofil jellege miatt – rosszul oldódik a gyomor- és bélcsatornában található vizes közegben. Ezeknek a hatóanyagoknak csak egy része szívódik fel, így biológiailag az alkalmazottnál kevesebb hatóanyag hasznosul. Így a hatóanyagot rendszerint nagyobb dózisokban kell alkalmazni, és ennek következményeként nő a biológiai változékonyság a hatásosság egyidejű csökkenése mellett.

A vízben rosszul oldódó hatóanyagok oldhatóságának növelésére ajánlottak már úgynevezett szolubilizálószereket, például hidrophil társoldószereket – így etanol, propilén-glikol és cseppfolyós polietilén-glikolokat – vagy lipofil szolubilizálószereket, így lecitint, zsírsav-poliglikol-észtereket és zsírsav-glicerín-poliglikol-észtereket. Ilyen szolubilizálószerek alkalmazása esetén azonban szembe kell nézni a tűrőképesség csökkenéséből, valamint az alkalmazott kiszerezési forma például szétválásban megnyilvánuló, nem megfelelő stabilitásából származó következményekkel.

Az előzőekben említett nehézségek kiküszöbölésére a 4 005 190 számú német közrebecsátási iratban glicerín zsírsavakkal alkotott parciális észtereinek vagy propilén-glikol parciális észtereinek az alkalmazását javasolják. Ilyen segédanyagokat – vagyis társkomponensként alkalmazott felületaktív anyagokat – azonban nem előnyös felhasználni, minthogy csak szűk – 2 és 3 közötti – HLB-tartományú termékcsála áll rendelkezésre, és így a hordozóanyag-kompozícióban a komponensek arányát – a feloldani kívánt hatóanyagok eltérő oldhatóságához való alkalmazkodás érdekében – csak korlátozott mértékben lehet változtatni.

A találmány kidolgozásakor az adott célra különösen megfelelő segédanyagok felhasználásával kívántuk növelni az orálisan adagolható hatóanyagok oldhatóságát és felszívódási képességét (reszorpciós kapacitását), hogy növeljük a biológiailag hasznosítható hatóanyag-mennyiséget.

A kitűzött célt úgy érjük el a találmány segítségével, hogy a hordozóanyag-kompozícióban levő, vízben

rosszul oldódó hatóanyagok szolubilizálódásának elősegítésére különösen előnyös összetételű gyógyszerkészítményeket alkalmazunk. A találmány szerinti hordozóanyag-kompozíció – adott esetben más, farmakológiai szempontból elfogadható segédanyagokkal együtt – a következő komponenseket tartalmazza:

a) a hordozóanyag-kompozíció tömegére számítva körülbelül 10–50% mennyiségben olyan, gyakorlatilag tisztán vagy elegy formájában jelen levő, társkomponensként alkalmazott felületaktív anyagot, amelynek a hidrophil/lipofil egyensúlyra jellemző Griffin-féle HLB-értéke 10 alatt van, azzal a megkötéssel, hogy ez a felületaktív anyag a zsírsavakkal alkotott poliglicerín- és szorbitán-észterek közül kerül kiválasztásra;

b) a hordozóanyag-kompozíció tömegére számítva mintegy 5–40% mennyiségben gyakorlatilag tisztán vagy elegy formájában jelen levő, legfőbb lipofil komponensként valamilyen trigliceridet tartalmazó, farmakológiai szempontból elfogadható olajat; és

c) a hordozóanyag tömegére számítva mintegy 10–50% mennyiségben gyakorlatilag tisztán vagy elegy formájában jelen levő, 10 fölötti HLB-értékű nemionos felületaktív anyagot.

A találmány ismertetésével kapcsolatban eddig használt és a leírás következő részében szereplő szakkifejezések jelentését az alábbiak szerint határozzuk meg.

Gyógyszerkészítményen olyan, vízben rosszul oldódó, farmakológiai szempontból aktív anyagból – amilyen a ciklosporin – vagy ilyen hatóanyagok keverékéből, valamint a már felsorolt komponenseket tartalmazó hordozóanyag-kompozícióból álló keveréket értünk, amely alkalmas arra, hogy szájon keresztül adagolható kiszerezési formákat – célszerűen keményítő-, keményszelatin- vagy lágyzselatin-kapszulákban kiszerezelt gyógyszereket – állítsunk elő belőle.

Vízben rosszul oldódó hatóanyag vagy hatóanyagkeverék szolubilizálása alatt olyan diszpergálási műveletet értünk, amelynek keretében alkalmas szolubilizálószerrel olyan mértékben növeljük meg a hatóanyag diszperziós kapacitását, hogy a gyógykezeléshez szükséges dózisnak megfelelő mennyiségű hatóanyag teljesen feloldódik vagy legalábbis – részleges feloldódás révén – biológiailag hasznosíthatóvá válik.

A „diszperziós kapacitás” azt adja meg, hogy a hatóanyagokból és a segédanyagokból milyen arányban képződnek vízben mikroemulziók, valódi (molekuláris) oldatok, valamint kolloid oldatok – például asszociációs kolloidok vagy molekuláris kolloidok oldatai –, amelyek áttetszők vagy opálosak lehetnek, és célszerűen mintegy 5–10 µm-es pórúsátmérővel rendelkező steril szűrőkön való átszűrésük után nem maradhat semmilyen szilárd részecske vissza, vagy például micellaoldatok vagy szferokolloidok, amelyeket csak ultracentrifugával lehet szétválasztani. A diszperziós kapacitást például mg vagy mmol/liter víz egységekben lehet megadni.

A vízben rosszul oldódó, farmakológiai szempontból aktív anyagnak vagy az ilyen hatóanyagokból álló elegynek a vízdoldhatósága 500 mg/1000 ml-nél, előnyös esetben 200 mg/1000 ml-nél kisebb.

Ezek közül a következő, vízben rosszul oldódó hatóanyagokat emeljük ki:

– makrolidokra jellemző szerkezetű, az immunválaszok elhárítására alkalmazott vegyületek, így az A-ciklosporin, a G-ciklosporin, a rapamicin, a takrolimusz, a dezoxiszpergualin, a mikrofenolát-mofetil és a guszperimusz;

– a szteroidokétől eltérő szerkezetű gyulladáscsökkentő szerek, így az acetyl-szalicilsav, az ibuprofén vagy az (S)-(+)-ibuprofén, az indometacin, a diklórfenak, a piroxikam, a meloxicam, a tanoxicam, a naproxen, a ketoprofen, a flurbiprofen, a fenoprofen, a felbinak, a szulindak, az etodolak, az oxifenbutazon, a fenilbutazon, valamint a nabumeton;

– a szívre és az érrendszerre ható dihidropiridinszármazékok, így a nifedipin, a nitrendipin, a nimodipin, a nizoldipin, az isradipin, a felodipin, az amlodipin, a nilvadipin, a lacidipin, a benidipin, a masznidipin, a furnidipin és a niguldipin;

– ideggyógyászati hatóanyagok, így az alfa-liponsav; 20  
– muramil-peptidok, így a muramil-dipeptid és a muramil-tripeptid, valamint a romurtid;

– zsírolható vitaminok, így az A-, D-, az E- és az F-vitamin;

– alkaloidok, így a vinkopektin, a vinkrisztin, a vinblasztin, a rezerpin és a kodein;

– anyarozs-alkaloidok, így a brómkriptin, a dihidroergotamin és a dihidroergokrisztin;

– daganatellenes hatóanyagok, így a klórambucil, az etopozid, a tenipozid, az idoxifen, a tallimusztin, a teloxantron, a tirapazamin, a karzelezin, a dextrinidipin, az intoplicin, az idarubicin, a miltefozin, a trofoszfamid, a teloxantron, a melfalan, a lomusztin, a 4,5-bisz(4'-fluor-anilino)-ftálimid és a 4,5-dianilino-ftálimid;

– az immunrendszert szabályozó hatóanyagok, így a timoktonan és a prezatid-réz-acetát;

– fertőzésgátló hatóanyagok, így az eritromicin, a daunorubicin, a gramicidin, a doxorubicin, a B-amfotericin, a gentamicin, a leukomicin, a sztreptomycin, a ganefromicin, a rifamexil, a ramoplanin és a szpramicin;

– gombaellenes hatóanyagok, így a flukonazol, a ketokonazol, valamint az itrakonazol;

– H<sub>2</sub>-receptor-antagonisták, így a famotidin, a cimetidin, a ranitidin, a roxatidin, a nizatidin, valamint az omeprazol;

– protein-kináz-inhibitorok, így az N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-benzamid és az N-benzoil-sztaurosziporin;

– HIV-1-proteáz-inhibitorok, így a BOC-Phe-Phe-Val-Phe-morfolin és annak O-[2-(2-metoxi-etoxi)-acetoxi]-származéka; valamint

– leukotriénantagonisták, így az N-[4-(5-ciklopentil-oxi-karbonil-amino-1-metil-indol-3-il-metil)-3-metoxi-benzoil]-2-(vinil-oxi)]-benzolszulfonamid.

A hatóanyag vagy a hatóanyag-kombináció koncentrációját az alkalmazandó dózis határozza meg. A hordozóanyag-kompozíció mennyiségére vonatkoztatott koncentrációérték 1–30 m%, célszerűen 5–20 m%, előnyös esetben 5–12 m%.

A felsorolt hatóanyagok bármelyikéhez vagy az azokból készíthető hatóanyag-kombinációkhoz felhasználható hordozóanyag-kompozíciókat a következőkben határozzuk meg.

5 A találmány szerinti gyógyszerkészítményekben a ciklosporin-hatóanyag nemcsak szabad sav vagy bázis alakjában lehet jelen, hanem valamelyik, farmakológiai szempontból elfogadható sója, például hidrobromidja, hidrokloridja, mezilátja, acetátja, szukcinátja, laktátja, tartarátja, fumarátja, szulfátja vagy maleátja – alakjában is.

10 A hordozóanyag-kompozíciókban jelen levő komponensre megadott „gyakorlatilag tiszta” követelmény azt jelenti, hogy az adott komponensnek 90 m%-osnál, célszerűen 95 m%-osnál nagyobb tisztaságúnak kell lennie, mielőtt összekeverjük a hordozóanyag-kompozíció többi komponensével. Ha egy komponens „gyakorlatilag tisztának” minősítünk, előnyös esetben azt jelenti, hogy egyszerűen definiálható szerkezettel és összetétellel rendelkezik.

20 A hordozóanyag-kompozícióban elegy formájában jelen levő komponensek lehetnek természetes anyagok elegyei, amelyeknek az összetételét maga a nyersanyag, valamint annak elválasztása és további feldolgozása határozza meg. Ezeknek az elegyeknek a komponenseit feltüntetik a gyártó cégek által készített termékismertetőikben.

30 Az a) komponensben levő poliglicerin-zsír-sav-észter gyakorlatilag tiszta poliglicerin-zsír-sav-észterből vagy ilyen észterek elegyéből áll, azzal a megjegyzéssel, hogy a poliglicerin-molekuláris rész előnyös esetben legfeljebb 10 glicerinegységet tartalmaz, amelyek 1–10 olyan acilcsoporttal vannak észterezve, amely 8–20 szénatomos páros szénatomszámú, telített vagy telítetlen karbonsavból származik.

35 A poliglicerint észterező, 8–20 szénatomos, páros szénatomszámú, telített karbonsavakból származó acilcsoportok előnyös esetben 12, 14, 16 és 18 szénatomszámúak és egyenes láncúak. Ilyen acilcsoportok a következők: n-dodekanoil-csoport, n-tetradekanoil-csoport, n-hexadekanoil-csoport és n-oktadekanoil-csoport.

40 A poliglicerint észterező, 8–20 szénatomos, páros szénatomszámú, telítetlen karbonsavakból származó acilcsoportok előnyös esetben egyenes láncúak, egy kettős kötést tartalmaznak és 12, 14, 16, valamint 18 szénatomosak. Ilyen acilcsoportok például a következők: 9-cisz-dodecenoil-csoport, 9-cisz-tetradecenoil-csoport, 9-cisz-hexadecenoil-csoport és 9-cisz-oktadecenoil-csoport.

50 A következőkben megnevezünk további, poliglicerint észterezésére ugyancsak szokásosan alkalmazott acilcsoportokat is, és a kémiai elnevezés mellett zárójelben szerepeltetjük a közhasználatban levő nevet is: 9-cisz-dodecenoil-csoport (lauroleoilcsoport), 9-cisz-tetradecenoil-csoport (mirisztoleoilcsoport), 9-cisz-hexadecenoil-csoport (palmitoleoilcsoport), 6-cisz-oktadecenoil-csoport (petrozeloilcsoport), 6-transz-oktadecenoil-csoport (petrozelaoidoilcsoport), 9-cisz-oktadecenoil-csoport (oleoilcsoport), 9-transz-oktadecenoil-csoport (elaidoilcsoport), 11-cisz-oktadecenoil-csoport

(vakcenoilcsoport), 9-cisz-ikozenoil-csoport (gadoleoilcsoport), n-dodekanoil-csoport (lauroilcsoport), n-tetradekanoil-csoport (mirisztoilcsoport), n-hexadecenoil-csoport (palmitoilcsoport), n-oktadekanoil-csoport (sztearoilcsoport) és n-ikozanoil-csoport (arachidoilcsoport).

Megfelelő, egyszerűen definiálható poliglicerin-zsír-sav-észterek (zárójelben az angol elnevezésnek megfelelő magyar név feltüntetésével) például a következők: diglicerin-monokaprát, digliceril-monolaurát, diglicerin-diizosztearát, diglicerin-monoizosztearát, diglicerin-tetrasztearát (poligliceril-2-tetrasztearát), triglicerin-monooleát (poligliceril-3-monooleát), triglicerin-monolaurát, triglicerin-monosztearát (poligliceril-3-sztearát), triglicerin-monoizosztearát, hexaglicerin-dioleát (poliglicerin-6-dioleát), hexaglicerin-disztearát (poliglicerin-6-disztearát), dekglicerin-dioleát (poliglicerin-10-dioleát), dekglicerin-tetraoleát (poliglicerin-10-tetraoleát), dekglicerin-dekaoleát (poliglicerin-10-dekaoleát) és dekglicerin-dekasztearát (poliglicerin-10-dekasztearát). (A zárójelben levő elnevezések összhangban vannak a CTFA-nómenklatúrával.) Ezeket az észtereket CAPEOL védjeggyel ellátva hozzák kereskedelmi forgalomba. A védjegy tulajdonosa a Karlsruhams USA Inc. (Amerikai Egyesült Államok, Ohio állam, Columbus). A termékek pontos elnevezései a következők: CAPROL 2G4S, 3GO, 3GS, 6G20, 6G2S, 10G20, 10G40, 10G100, 10G10S. A Solvay Alkali GmbH (D-3002 Hannover) forgalmaz további termékeket is a következő elnevezésekkel: DGLC-MC, DGLC-ML, DGLC-DISOS, DGLC-MISOS, TGLC-ML és TGLC-MISOS.

A különböző poliglicerin-zsír-sav-észtereket tartalmazó elegyek nevei például a következők: dekglicerin-mono- és -dioleát, zsírsavelegyből képzett poliglicerin-észter, zsírsavak poliglicerin-észtere, poliglicerinkaprát, -kokoát, -laurát, -lanolinát, -izosztearát és/vagy -ricinolat. Ezeket az észterelegyeket a következő szójegyekkel hozzák kereskedelmi forgalomba:

– Triodan<sup>R</sup> és Homodan<sup>R</sup> [a védjegyek tulajdonosa a Grinsted Products cég (Grinsted, Dánia)], a pontos terméknevek a következők: TRIODAN 20, 55, R90, valamint HOMODAN MO;

– Radiamuls<sup>R</sup> [a védjegy tulajdonosa a Petrofina (FINA) cég (Brüsszel, Belgium)], a pontos termékneve RADIAMULS Poly 2253;

– CAPROL PGE 860 vagy ET;

– Plurol<sup>R</sup> [a védjegy tulajdonosa a Gattefossé Etablissements (Saint-Priest, Franciaország)], a pontos terméknevek a következők: PLUROL Oleique WL 1173 és PLUROL Stearique WL 1009.

További hasonló termékeket a Solvay Alkali GmbH cégtől (D-3002 Hannover) lehet beszerezni a következő elnevezésekkel: PGLC-C 1010 S, PGLC-C 0810, PGLC-C 1010/S, PGLC-L T 2010, PGLC-LAN 0510/S, PGLC-CT 2010/90, PGLC-ISOS T UE, PGLC-R UE, valamint PGLC-ISOS 0410.

A felsorolt poliglicerin-zsír-sav-észterek kielégítik a Foodchemical Codex FCC III (élelmiszer-ipari kódex) 232. oldalán a „Monographs” (monográfiák) címszó

alatt található előírásokat, amelyek műszaki leírásra („Description”), a minőségi követelményekre („Requirements”) és a vizsgálatokra („Tests”) vonatkoznak. A felsorolt gyártók által kiadott termék-leírások nagyon megfelelőek: részletes adatlapot tartalmaznak az adott termékre vonatkozóan, amelyen közlik például a monoészter-tartalomra, a cseppenéspontra, a szabad glicerin-tartalomra, a szabad zsírsav-tartalomra, a jódszámra, a külső megjelenési formára, az antioxidánsokra, a HLB-értékre és a tárolhatóságra vonatkozó követelményeket.

A poliglicerin-zsír-sav-észterek igen jól megfelelnek az Európai Közösség élelmiszer-adalékokra vonatkozó, E 475. számú előírásában (74/329. számú EK-irányelv), valamint a U. S. FDA Code 21 CFR 172 854. §-ában megadott követelményeknek.

Az a) komponensben szorbitán-zsír-sav-észter előnyös esetben olyan, gyakorlatilag tiszta szorbitán-zsír-sav-észtert vagy különböző ilyen észterekből álló elegyet tartalmaz, amely szorbitánból valamilyen telített vagy telítetlen, egyenes szénláncú, 8 és 20 közötti páros szénatomszámú karbonsavból származó 1–3 acilcsoporttal végrehajtott észterezéssel készült.

A szorbitán-észterező, 8 és 20 közötti páros szénatomszámú telített karbonsavból származó acilcsoport előnyös esetben egyenes szénláncú és 12, 14, 16 vagy 18 szénatomos, tehát n-dodekanoil-csoport, n-tetradekanoil-csoport, n-hexadekanoil-csoport vagy n-oktadekanoil-csoport.

A 8 és 20 közötti páros szénatomszámú telítetlen karbonsavból származó acilcsoport előnyös esetben egyenes szénláncú és 12, 14, 16 vagy 18 szénatomos, mint például az oleoilcsoport.

A szorbitán-zsír-sav-észterek közül elsősorban a szorbitán-monolaurát, a szorbitán-monopalmitát, a szorbitán-monosztearát, a szorbitán-trisztearát, a szorbitán-monooleát, a szorbitán-szeszkviolet és a szorbitán-trioleát alkalmas a találmány szerinti készítmények előállítására. Ezek az észterek a következő védjegyekkel kerülnek kereskedelmi forgalomba:

– Span<sup>R</sup> [a védjegy tulajdonosa az Atlas cég (Wilmington, Amerikai Egyesült Államok)], a pontos terméknevek a következők: SPAN 20, 40, 60, 65, 80 és 85;

– Arlancel<sup>R</sup> [a védjegy tulajdonosa a már említett Atlas cég], a pontos terméknevek a következők: ARLACEL 20, 40, 60, 80, 83, 85 és C;

– Crill<sup>R</sup> [a védjegy tulajdonosa a Croda Chemicals Ltd. (Cowick Hall, Snaith Goole, Nagy-Britannia)], a pontos terméknevek a következők: CRILL 1, 3 és 4;

– Dehymuls<sup>R</sup> [a védjegy tulajdonosa a Henkel cég (Düsseldorf, Németország)], a pontos terméknevek a következők: DEHYMULS SML, SMO, SMS, valamint SSO;

– Famodan<sup>R</sup> [a védjegy tulajdonosa a Grinsted Products (Grinsted, Dánia)], a pontos terméknevek a következők: FAMODAN MS és TS;

– Capmul<sup>R</sup> [a védjegy tulajdonosa a Karlsruhams USA Inc. (Amerikai Egyesült Államok, Ohio állam, Columbus)], a pontos terméknevek a következők: CAPMUL S és O;

– Radiasurf<sup>®</sup> [a védjegy tulajdonosa a Petrofina (FINA) cég (Brüsszel, Belgium)], a pontos terméknevek a következők: RADIASURF 7125, 7135, 7145 és 7155.

A szorbitán-zsír-sav-észterek és a poliglicerín-zsír-sav-észterek kielégítik a British Pharmacopeia speciális monográfiájában és a Ph. Helv. VI.-ban előírt követelményeket. A felsorolt gyártók által kiadott termékleírások nagyon megfelelőek: részletes adatlapot tartalmaznak az adott termékre vonatkozóan, amelyen mindenképp az adott termékre vonatkozóan, amelyen mindenképp előtt a külső megjelenési formára, a színre, a HLB-értékre, a viszkozításra, az olvadáspont-emelkedésre és az oldhatóságra írják elő követelményeket.

Az a) komponensnek a HLB-értéke 10 alatt van. Ez a komponens a hordozóanyag-kompozíció teljes tömegére számítva 10–50%, előnyös esetben 15–40%, még előnyösebb esetben 15–20% mennyiségben van jelen a hordozóanyag-kompozícióban. Az a) komponens lehet termékelegy is: egy poliglicerín-zsír-sav-észtereket, szorbitán-zsír-sav-észtereket vagy poliglicerín-zsír-sav-észter(ek)e)t és szorbitán-zsír-sav-észter(ek)e)t együttesen tartalmazó elegy.

A b) komponensként alkalmazott, farmakológiai szempontból elfogadható olaj természetes eredetű triglicerid vagy gyakorlatilag tiszta, szintetikus vagy félig szintetikus triglicerid. Előnyösen használhatók fel a természetes eredetű trigliceridek, amelyek 8 és 20 közötti páros szénatomszámú, telített vagy telítetlen karbonsavakból származó acilcsoportokkal észterezett glicerint tartalmaznak. Az említett acilcsoportok a már megadottak közül kerülnek ki: lehetnek például n-dodekanoil-, n-tetradekanoil-, n-hexadekanoil-, n-oktadekanoil- vagy oleoilcsoportok.

A természetes eredetű trigliceridek közül például a következők felelnek meg: földimogyoró-olaj, szezám-olaj, napraforgóolaj, olívaolaj, kukoricacsíra-olaj, szója-olaj, ricinusolaj, gyapotmagolaj, repceolaj, bogáncs-olaj, szőlőmagolaj, halolaj és semlegesített olaj.

A b) komponens a hordozóanyag-kompozíció teljes tömegére számítva körülbelül 5–40%, előnyösen 10–35% mennyiségben van jelen a hordozóanyag-kompozícióban. A b) komponens ugyanakkor alkothatják termékelegyeket, amelyek farmakológiai szempontból elfogadható olajokból állnak.

A c) komponensként alkalmazott nemionos felületaktív anyag HLB-értéke 10 fölött van. Ez a komponens célszerűen olyan amfifil anyag, amelynek hidrofíli molekuláris része – a 15–60 etilén-oxid-egységnek megfelelően – egy körülbelül 600 és 2500 közötti átlagos molekulatömegű poli(etilén-oxid)-lánc.

A találmány keretében felhasználható nemionos felületaktív anyagok közé tartoznak például a természetes vagy a hidrogénezett ricinusolaj etilén-oxiddal alkotott reakciótermékei. Ilyen termékek például a Cremophor<sup>®</sup>, a Niccol<sup>®</sup> és az Emulgin<sup>®</sup> védjegyekkel forgalmazott anyagok. Nemionos felületaktív anyagként ugyanakkor alkalmazhatók a polietoxilezett szorbitán-zsír-sav-észterek (az úgynevezett poliszorbátok), így például a POE-(20)-szorbitán-monolaurát, a POE-(20)-szorbitán-monopalmitát, a POE-(20)-szorbitán-trisztea-

rát, a POE-(20)-szorbitán-monooleát vagy a POE-(20)-szorbitán-trioleát, továbbá a polietoxilezett zsír-sav-észterek, így például a POE-(20, 30, 40, 50)-sztearát. Ilyenek a Tween<sup>®</sup> és a Myjr<sup>®</sup> védjegyekkel forgalmazott termékek is.

A c) komponens a hordozóanyag-kompozíció teljes tömegére számítva mintegy 10–50%, célszerűen 20–45% mennyiségben van jelen a hordozóanyag-kompozícióban. A c) komponens is lehet termékelegy, amely farmakológiai szempontból elfogadható, nemionos felületaktív anyagokat tartalmaz.

A hordozóanyag-kompozíciót adalékolni lehet további, az adott célnak megfelelő, farmakológiailag elfogadható segédanyagokkal, mégpedig olyan mennyiségben, amely 100 m%-ra egészíti ki az a), a b) és a c) komponenseket, valamint a hatóanyag vagy a hatóanyag-kombináció tömegszázalékban megadott mennyiségeinek az összegét. Ilyen kiegészítő segédanyagok mintegy 0–75 m%-ban lehetnek jelen a hordozóanyag-kompozícióban. A kiegészítő segédanyagok felhasználását az szabja meg, hogy milyen farmakológiai kiserelési formát választunk.

Cseppfolyós kiserelési formák – például cseppek, szuszpenziók és kapszulaöltetek – elkészítéséhez farmakológiai szempontból elfogadható hígítószerkeket – például etanolt, propanolt, izopropanolt, propilén-glikolt, polietilén-glikolt, glicerint, vizet vagy a felsoroltak valamilyen elegyét – használunk fel adalékként.

Szokásosan alkalmazott adalékanyagokat is felhasználhatunk, például tartósítószerkeket – így benzil-alkoholt, etanolt, p-hidroxi-benzoészter vagy szorbinsavat –, oxidációgátló adalékokat – így tokoferolokat, butil-hidroxi-anizolt, butil-hidroxi-toluolt, aszkorbinsavat vagy aszkorbil-palmitátot –, stabilizálószerkeket – így citromsavat, borkósavat vagy EDTA-t –, ízesítőszerkeket vagy aromaanyagokat.

A zselatinkapszulákba töltendő anyag konzisztenciájának a beállításához a szokásos adalékokat használjuk, és a stabil zselatinkapszulák gyártásához is hagyományos lágyítószerkeket alkalmazunk. Az említett segédanyagok például a következők közül kerülhetnek ki: szorbit, szorbitán, poli(vinil-pirrolidon), hidroxipropil-metil-cellulóz (HPMC), hidroxipropil-cellulóz, metil-cellulóz és koloid szilícium-dioxid.

A találmány tárgyát képezi a találmány szerinti gyógyszerkészítmények előállítására szolgáló eljárás is, amelyet úgy valósítunk meg, hogy az a), a b) és a c) komponenseket és az adott esetben alkalmazott, farmakológiai szempontból elfogadható további segédanyag(oka)t bármilyen módon összekeverjük, majd az így kapott elegyben diszpergáljuk a vízben rosszul oldódó gyógyhatású anyagot, és – amennyiben szükséges – az így kapott diszperzióból megfelelő, szájon keresztül alkalmazható kiserelési formát készítünk.

A ciklosporin-hatóanyagot tehát azt követően diszpergáljuk, hogy az a), a b) és a c) komponenseket, valamint a többi segédanyagot már összekevertük. Eljárhatunk azonban úgy is, hogy az említett komponensek közül egyben vagy két említett komponens elegyében diszpergáljuk a hatóanyagot, és a többi komponens ez-

után keverjük be. A szolubilizáló/diszpergáló műveletek elvégzését gyorsítani lehet az egyes komponensek vagy azok elegyének a melegítésével. Célszerű olyan reakciókörülményeket biztosítani, amelyek elősegítik egy kolloidálisan diszperz fázis keletkezését.

A keletkezett elegyet ismert módon dolgozhatjuk fel szájon keresztül alkalmazható kiszerezési formává. Ha cseppfolyós orális kiszerezési formákat állítunk elő – például cseppeket, szuszpenziókat vagy emulziókat –, például a „Hagers Handbuch der Pharmazeutische Praxis” vagy a „remington's Pharmaceutical Sciences” című kézikönyvekben leírt ismert módszereket alkalmazhatjuk.

A kapszulák előnyös esetben két darabból álló zselatinkapszulák, amelyeket adott esetben glicerin vagy szorbit hozzáadásával állítunk elő. Ezek a kapszulák készletelés nélkül feloldódnak a gyomormedvekben. Keményítő-kapszulákat is felhasználhatunk, például a Capsugel/Warner Lambert cég Capill<sup>®</sup> védjeggyel ellátva forgalmazott termékeit. A kapszulák anyagához további kötőanyagokat és töltőanyagokat – például laktózt és keményítőt –, valamint csúsztatóanyagokat – például keményítőt vagy magnézium-sztearátot – keverhetünk. A lágykapszulák tartalmazhatnak még kiegészítésként folyadékokat, például lecitint, zsírokat, olajokat, paraffinolajat vagy cseppfolyós polietilénlikolt. A két darabból álló kapszulák közül – a dózistól függően – a 0–4-es vagy – előnyös esetben – a 0–2-es felel meg. A találmány szerinti gyógyszerkészítmények kiszerezéséhez alkalmasak például a Shionogi, a Capsugel és a Scherer cég kereskedelmi forgalomban levő termékei.

Nifedipint tartalmazó keményszelatin- vagy keményítő-kapszula előállítása esetében a következő komponenseket

nifedipin (DAB 10)	20,0
POE-(20)-szorbitán-monooleát	168,0
[poliszorbát 20 (Pharm. Eur.), TWEEN 20]	
triglicerín-mono/dioleát	28,0
(FCC-CAPRON 3GO)	
semlegesített olaj	84,0
(MYGLYOL 812, CAPTEX 300/400)	

célszerű összekeverni 45 °C-on, egy 300 l-es duplikátorban tiszta oldat keletkezéséig. A lehűtött tiszta oldatból titán-dioxiddal és vas-oxiddal átlátszatlaná tett, 1-es méretű keményszelatin-kapszulákba 300 mg-os adagokat lehet tölteni.

A nifedipin fényérzékeny, az eljárás valamennyi műveletét a fény kizárásával kell elvégezni.

Nimodipint tartalmazó, szájon át becsépegethető oldat előállítására a következő komponensekből, amelyeknek a mennyiségét g-ban adjuk meg, lehet kiindulni:

nimodipin	3,0
POE-(60)-hidrogénezett ricinusolaj	15,0
(CREMOPHOR RH 60,	
NICCOL HCO 60, SIMULSOL 1294)	
szorbitán-monolaurát (BPC 1973, SPAN 20)	8,5
napraforgóolaj (DAP 10)	8,5
propilénlikol	5,0

A kapott oldat előnyösen csepegtető barna üvegekben tölthető.

Takrolimuszt tartalmazó lágyzselatin-kapszulákat a következő komponensekből – 1 kapszulára mg-ban megadva – lehet előállítani:

takrolimusz	10,0
5 POE-(35)-ricinusolaj	72,0
(CREMOPHOR EL)	
szorbitán-monooleát (SPAN 80)	72,0
semlegesített olaj	32,0
alfa-tokoferol	1,0
10 propilénlikol (DAB 10)	5,0

A propilénlikol különösen alkalmas arra, hogy elősegítse a kapszulafal megfelelő konzisztenciájának kialakulását.

Az oxigénérzékenységet – az alfa-liponsavtartalom miatt – a következő készítmény esetében is tekintetbe kell venni:

alfa-liponsav	100,0
POE-(40)-sztearát (US/NF, MYRF 52 S)	80,0
tetraglikol-sztearát (FCC, TRIODAN 55)	215,0
20 szezámolaj	160,0
butil-hidroxi-anizol	0,5

A mg-ban feltüntetett mennyiségek egy 0-s méretű kapszulába kerülő töltetre vonatkoznak.

Rapamicint tartalmazó kész lágyzselatin-kapszula – mg-ban megadva – a következő komponensekből készíthető el:

rapamicin	20,0
POLYSORBAT 80 (TWEEN 80)	150,0
szorbitán-monooleát	25,0
30 semlegesített olaj	75,0
aszkorbil-palmitát	0,5
benzil-alkohol (DAB 10)	5,0

Egy etopozidot tartalmazó kész kapszula – mg-ban megadva – a következő komponensekből készíthető el:

35 etopozid	100,0
POE-(40)-hidrogénezett ricinusolaj	400,0
di/tri/tetraglicerín-laurát	160,0
(TGLC-laurate T2010,	
Solvay Alkali GmbH)	

40 kukoricacsíra-olaj	230,0
etanol	100,0

Ibuprofént tartalmazó lágyzselatin-kapszula alakú gyógyszerkészítmény egy kész kapszulában – mg-ban megadva – a következő komponenseket tartalmazhatja:

45 S(+)-ibuprofen	100,0
POLYSORBAT 60 (TWEEN 60)	210,0
hexaglicerol-dioleát (CAPROL 6G20)	130,0
ricinusolaj (DAB 10)	60,0

50 Az általánosságban már bemutatott találmányt a korlátozás szándéka nélkül a következő példával szemlél-tetjük.

#### 1. példa

55 *Lágyzselatin-kapszula kiszerezési forma előállítása*

„22 minims oblong” formátumú lágyzselatin-kapszulákat használunk fel. Egy kész kapszula – mg-ban megadva – a következő komponenseket tartalmazza:

60 1. A-ciklosporin (USP XII/Pharm. Eur.)	100,0
---	-------

- |   |       |
|---|-------|
| 2. POE-(40)-hidrogénezett ricinusolaj<br>(CREMOPHOR RH 40,<br>NICCOL HCO 40, SIMULSOL 1293) | 400,0 |
| 3. Di/tri/tetraglicerin-zsír-sav-észter<br>(FCC/TRIODAN 20)                                 | 238,0 |
| 4. Szezámolaj (DAB 10)  | 160,0 |
| 5. Alfa-tokoferol (DAB 10)  | 2,0   |
| 6. Etanol (DAB 10)  | 100,0 |

A 2., a 3. és a 4. komponenst egy rozsdamentes acélból készült, keverővel ellátott edényben összekeverjük, miközben az anyagot 40 °C-ra melegítjük. Az oldatból csökkentett nyomás alkalmazásával távolítjuk el a gázt. Az antioxidánsként használt 5. komponenst hozzáadjuk a tiszta oldathoz, amelyben ezután diszpergáljuk a hatóanyagként alkalmazott A-ciklosporint. Az etanol beadagolása után az egész elegyet addig kevertetjük, amíg tiszta oldatot nem kapunk. Az oldatot körülbelül 20 °C-ra hűtjük, majd lágyzselatin-kapszulákba töltjük. A párolgási veszteség ellensúlyozása érdekében 30–60 mg-mal több etanolt tartalmaz minden kapszula annál a mennyiségnél, amelyet a komponensek felsorolásakor megadtunk.

A lágyzselatin-kapszulák fala a zselatinon kívül tartalmaz még olyan segédanyagokat, amelyek a konzisztenciát befolyásolják. Ilyen segédanyag például a glicerin és/vagy a propilén-glikol vagy a szorbit és/vagy a mannit. Tartalmazhat még a kapszula fal pigmenteket vagy színezőanyagokat is, például titán-dioxidot, vas-oxidot, kinolinsárgát vagy A-kokcinellavöröst.

## SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Gyógyszerkészítmény, amely ciklosporin(oka)t egy hordozóanyag-kompozícióban szolubilizálva tartalmaz, amely hordozóanyag-kompozíció – adott esetben más, farmakológiai szempontból elfogadható segédanyagokkal együtt – a következő komponenseket tartalmazza:

a) a hordozóanyag-kompozíció tömegére számítva 10–50% mennyiségben társkomponensként alkalmazott felületaktív anyag tisztán vagy elegy formájában, amelynek a hidrofíll/lipofíll egyensúlyra jellemző Griffin-féle HLB-értéke 10 alatt van, a zsír-sav-poliglicerín- és zsír-sav-szorbitán-észterek köréből;

b) a hordozóanyag-kompozíció tömegére számítva 5–40% mennyiségben, egy tiszta, gyógyászatilag elfogadható olaj vagy ezt tartalmazó keverék, lipofíll komponensként valamilyen trigliceriddel, és

c) a hordozóanyag-kompozíció tömegére számítva 10–50% mennyiségben tisztán vagy elegy formájában valamilyen 10 fölötti HLB-értékű nemionos felületaktív anyag.

2. Az 1. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény a hordozóanyag-kompozíció teljes tömegére számítva 1–30% mennyiségű szolubilizált ciklosporin-tartalommal, amelynek oldhatósága 500 mg/1000 ml tiszta víz értéknél alacsonyabb.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amely szolubilizált ciklosporin A-t tartalmaz.

4. Az 1–3. igénypontok bármelyike szerinti gyógyszerkészítmény, amelyben az a) komponens tiszta poliglicerín-zsír-sav-észter vagy ilyen észtert tartalmazó keverék, ahol a domináns poliglicerín-molekuláris rész előnyösen legfeljebb 10 glicerin egységet foglal magában, és ez a molekuláris rész 1–10 telített vagy telítetlen karbonsav-acil-csoporttal van észterezve, amely 8 és 20 közötti páros szénatomszámú.

5. A 4. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amelyben az a) komponens tiszta poligliceril-2-tetrasztearát, -3-monooléát, -3-sztearát, -6-dioleát, -6-disztearát, -10-dioleát, -10-tetraoleát, -10-dekaoleát, -10-dekasztearát vagy a felsorolt vegyületek keveréke.

6. Az 1–3. igénypontok bármelyike szerinti gyógyszerkészítmény, amelyben az a) komponens tiszta szorbitán-zsír-sav-észter vagy olyan keverék, amelyben a domináns szorbitánmolekula 1–3, 8 és 20 közötti páros szénatomszámú telített vagy telítetlen karbonsav acil-csoportjával van észterezve.

7. A 6. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amelyben az a) komponens poligliceril-zsír-sav-észter tiszta poligliceril-2-tetrasztearát, -3-monooléát, -3-sztearát, -6-dioleát, -6-disztearát, -10-dioleát-10-tetraoleát, -10-dekaoleát, -10-dekasztearát vagy a vegyületek keveréke.

8. Az 1–7. igénypontok bármelyike szerinti gyógyszerkészítmény, amelyben a farmakológiai szempontból elfogadható olaj mint b) komponens földimogyoróolaj, szezámolaj, napraforgóolaj, olívaolaj, kukorica-csiraolaj, szójaolaj, ricinusolaj, gyapotmagolaj, repceolaj, bogáncsolaj, szőlőmagolaj, halolaj vagy semlegesített olaj, a c) komponens pedig olyan nemionos felületaktív anyagot tartalmaz, amelynek a hidrofíll komponense 15–60 etilén-oxid-egységből áll.

9. Eljárás az 1. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény előállítására, *azzal jellemezve*, hogy az a), a b) és a c) komponenseket, valamint adott esetben a farmakológiai szempontból elfogadható, vízben oldódó segédanyagokat tetszőleges sorrendben összekeverjük, majd az így kapott elegyben diszpergáljuk a vízben rosszul oldódó, gyógyhatású anyagot, és a diszperziót kívánt esetben szájon át beadható kiszerezési formává dolgozzuk fel.

10. A 9. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a diszperziót keményítő-, keményszelatin- vagy lágyzselatin-kapszulákba töltjük.