

(11) Número de Publicação: **PT 1413297 E**

(51) Classificação Internacional:

A61K 9/48 (2007.10) **A61K 38/13** (2007.10)
A61K 47/14 (2007.10) **A61K 47/08** (2007.10)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 1997.06.19	(73) Titular(es): NOVARTIS AG LICHTSTRASSE 35 4056 BASEL CH
(30) Prioridade(s): 1996.06.19 KR 9622417 1997.03.14 KR 9708750	
(43) Data de publicação do pedido: 2004.04.28	(72) Inventor(es): JONG SOO WOO KR
(45) Data e BPI da concessão: 2008.04.23 146/2008	(74) Mandatário: ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **PREPARAÇÕES CONTENDO CICLOSPORINA**

(57) Resumo:

RESUMO**"PREPARAÇÕES CONTENDO CICLOSPORINA"**

A presente invenção refere-se para a preparação de cápsulas macias contendo ciclosporina o que compreende uma composição contendo ciclosporina como um ingrediente activo; um componente hidrofílico de polietilenoglicol ou um componente não hidrofílico propilenocarbonato ou a sua mistura, uma mistura de um composto esterificado de ácido gordo e álcool primário, ácido gordo de cadeia média triglicérido e ácido gordo monoglicérido como um componente óleo; e um tensioactivo tendo um valor de HBL (Hydrophilic Lipophilic Balance) de 8 a 17, numa concha de gelatina contendo polietilenoglicol e propilenoglicol como um plastificante.

DESCRIÇÃO**"PREPARAÇÕES CONTENDO CICLOSPORINA"**

A presente invenção refere-se para, por exemplo uma preparação de cápsula macia que contém ciclosporina como um ingrediente activo. Mais especificamente, a presente invenção refere-se para uma preparação de cápsula macia que contém uma composição de ciclosporina estável numa concha de cápsula de gelatina contendo um certo plastificante e um processo para o preparar.

A ciclosporina é um composto peptídico cíclico macromolecular específico (peso molecular 1202,64) consistindo de 11 aminoácidos, que têm um largo espectro de actividades farmacológicas úteis, particularmente a actividade imunossupressora e actividade anti-inflamatória. Consequentemente, a ciclosporina tem sido utilizada para supressão de respostas imunológicas inerentes do corpo vivo, de é causado pelo transplante de tecido e órgão, por exemplo, transplante do coração, pulmão, fígado, rim, pâncreas, medula óssea, pele e córnea, e especialmente o transplante de tecidos e órgãos alheios. Além disso, a ciclosporina é útil para a supressão de desordens hematológicas tal como anemia, doenças auto-imunes várias tal como eritematose de lúpus sistémico, síndrome da má absorção idiopática, etc., e doenças inflamatórias tal como artrite, reumatóides de desordens, etc.. A ciclosporina é

útil no tratamento de doenças protozoárias tal como malária, esquistossomose, etc. , e além disso, recentemente também é utilizado em quimioterapia.

A ciclosporina é altamente lipofílica e hidrofóbica. Consequentemente, a ciclosporina é parcamente solúvel em água, e como dissolve bem num solvente orgânico tal como metanol, etanol, acetona, éter, clorofórmio e do género. Devido à baixa solubilidade em água da ciclosporina que tem as propriedades supracitadas, quando a ciclosporina é administrada oralmente, a sua biodisponibilidade é extremamente baixa e pode ser fortemente influenciada pelas patologias de cada paciente individual. Consequentemente, é muito difícil de reter uma concentração terapêutica eficaz. Além disso, a ciclosporina pode apresentar efeitos secundários consideráveis tal como nefrotoxicidade. Assim, a ciclosporina é muito difícil de formular numa preparação para administração oral devido à sua baixa solubilidade de água. Consequentemente, numerosos estudos têm sido extensivamente conduzidos para descobrir uma preparação adequada para uma administração oral eficaz de ciclosporina, que pode fornecer uma dosagem uniforme adequada e biodisponibilidade apropriada.

Na técnica anterior, as preparações adequadas para administração oral de ciclosporina fracamente solúvel em água foi normalmente formulada na forma de uma emulsão pré-concentrada.

Um método típico que utiliza esta combinação é demonstrado no documento Patente EUA N° 4 388 307 emitido que foi publicado no dia 14 de Junho de 1983. Esta patente apresenta uma formulação líquida de ciclosporina que utiliza etanol. De acordo com o método revelado nesta Especificação Patente dos EUA, a ciclosporina é combinada com um veículo que consiste de etanol como um co-tensioactivo; azeite como um óleo vegetal, e um produto de transesterificação de um triglicérido de um óleo vegetal natural e um poliol polialquilenol como um tensioactivo para formar a formulação líquida.

Porém, a formulação líquida resultante é administrada como uma diluição aquosa que torna muito difícil de adaptar o sujeito à sua administração e para fornecer uma dosagem uniforme para administração oral.

De modo a amenizar a inconveniência de diluir a composição líquida de ciclosporina em água antes da administração oral, uma composição líquida na forma de uma emulsão pré-concentrada tem sido formulado numa preparação de cápsula macia, que está agora comercialmente disponível como SANDIMMUNE (marca registrada). Neste caso a cápsula de ciclosporina macia contém etanol devido aos requisitos de solubilidade da ciclosporina. Porém, uma vez que etanol pode permear a concha de gelatina da cápsula como é volátil mesmo a temperatura normal, para prevenir a volatilização do etanol das preparações de cápsula macias durante armazenamento e distribuição, as preparações de cápsula macias podem ser embrulhadas numa embalagem de material

especial, tal como uma embalagem blister de alumínio-alumínio.

Recentemente foi possível desenvolver uma preparação de ciclosporina que tem uma estabilidade durante o período de armazenamento e ainda não proporciona nenhuma modificação substancial na disponibilidade biológica e suas diferenças entre pacientes individuais, de forma que o efeito biológico da ciclosporina pode ser mantido uniformemente. Uma das preparações desenvolvidas para este propósito é revelada no documento Publicação de Patente Coreana aberta a inspecção pública N° 93-113. Esta Preparação é comercializada sob a marca registada SANDIMMUN Neoral. Porém, uma vez que esta preparação também utiliza etanol, pode ter algumas desvantagens como nas preparações anteriores contendo etanol, na estabilidade de armazenamento, e modificações no conteúdo de etanol.

EP 0 539 319 A2 divulga uma composição farmacêutica compreendendo uma ciclosporina, 1,2-propilenoglicol, uma mistura de mono-, di- e tri-glicérido e um tensioactivo hidrofílico.

W091/15210 divulga composições compreendendo um agente citotóxico, uma mistura para melhorar a permeação que inclui um álcool menor, propilenoglicol ou uma mistura de polietilenoglicóis e um terceiro melhorador de permeação.

Consequentemente, os presentes inventores estudaram numerosas combinações de vários tensioactivos, componentes oleosos, co-tensioactivos etc. para descobrir uma composição de ciclosporina que seja estável, e proporcionar biodisponibilidade mais elevada e menor diferença em níveis de sangue entre pacientes individuais que aquelas das preparações anteriores de ciclosporina devido às suas propriedades farmacocinética. Como resultado, nós identificamos que uma certa composição de ciclosporina consistindo nos componentes como definido a seguir pode satisfazer os requisitos mencionados anteriormente, e então completar a presente invenção.

Consequentemente, é um aspecto da presente invenção proporcionar uma composição adequada para formulação em cápsulas macias, que compreendem (1) ciclosporina como um ingrediente activo; (2) propilenocarbonato; (3) uma mistura de um composto esterificado de ácido gordo e álcool primário e ácido gordo monoglicérido como um componente óleo; e (4) um tensioactivo tendo um valor de HLB (Hydrophilic Lipophilic Balance) de 8 a 17.

Ainda é outro aspecto da presente invenção proporcionar um processo para preparar uma preparação contendo ciclosporina como definido acima.

Embora a presente invenção seja descrita aqui particularmente no que respeita a cápsulas de gelatina macias, deve ser avaliado que a invenção cobre a própria composição que pode ser utilizada como tal por exemplo como

uma solução de bebida, por exemplo como SANDIMMUN Neoral, ou estar em outras formas de dosagem unitárias.

Num aspecto, a presente invenção relaciona-se para uma cápsula contendo ciclosporina que tem uma elevada estabilidade no armazenamento tal que existe pouca variação da composição com o passar do tempo, e tem uma biodisponibilidade aumentada, e que contém uma composição como definido anteriormente.

Para formular tal composição contendo ciclosporina na preparação da cápsula macia, deve ser utilizada uma concha de gelatina. Porém, quando a cápsula macia é formulada com a concha de cápsula geral que contém glicerina como plastificante, a preparação de cápsula macia tem algumas desvantagens no modo como o estado emulsionado da emulsão pré-concentrada pode ser alterado devido ao influxo de glicerina na emulsão e, conseqüentemente, a solubilidade de ciclosporina é significativamente inferior para resultar na precipitação da ciclosporina da emulsão.

Conseqüentemente, na presente invenção, preferencialmente é seleccionado para a concha de cápsula macia, uma concha de gelatina utilizando uma mistura de propilenoglicol e de polietilenoglicol, não de glicerina, como um plastificante o que pode resolver o problema relacionado com influxo de glicerina.

Porém, quando a faixa de concha de cápsula contendo propilenoglicol e polietilenoglicol de acordo com a

presente invenção é preparada por meio de um método de arrefecimento de água que é convencionalmente utilizando para um tambor de arrefecimento, não é facilmente removido do tambor. Tal capacidade de remoção da faixa da concha da cápsula do tambor de arrefecimento pode ser melhorado por um sobre arrefecimento do tambor de arrefecimento por circulação contínua de água de arrefecimento para reduzir a temperatura da faixa para aproximadamente 17 °C. Porém, a faixa de concha de cápsula que é arrefecida para temperatura inferior pode fornecer uma extensão mais baixa de selo durante o processo de encapsulação e pode causar uma menor produtividade.

Conseqüentemente, o processo para preparar a faixa da concha de gelatina sem conter plastificante de glicerina de acordo com a presente invenção adota um método de arrefecimento de ar, em vez do anterior método de arrefecimento de água, no qual a faixa de concha de cápsula pode ser arrefecida até à temperatura ótima fornecendo um fluxo de ar de uma ventoinha e conseqüentemente, pode ser prontamente removido do tambor de arrefecimento e de seguida, é mantido à temperatura ótima de cerca de 21 °C para aumentar a extensão de selagem no processo de encapsulação e assegurar uma elevada produtividade.

Como mencionado acima, os presentes produtos podem ser produzidos utilizando a concha da cápsula de gelatina livre de glicerina e aplicando o método de arrefecimento à composição que não contém etanol como um sol-

vente volátil de baixo ponto de ebulição e consequentemente, tem uma elevada estabilidade de armazenamento tal que há apenas uma pequena variação da composição com o passar do tempo, e tem um aumento da biodisponibilidade.

Mais especificamente, a presente invenção refere-se para uma preparação de ciclosporina, que compreende uma composição contendo

- 1) ciclosporina como um ingrediente activo;
- 2) poli ou propilenocarbonato;
- 3) uma mistura de um composto esterificado de ácido gordo como um componente oleoso e
- 4) um tensioactivo que tendo um valor de HLB (Hydrophilic Lipophilic Balance) de 8 a 17,

por exemplo numa concha de gelatina que contém polietilenglicol e propilenglicol como um plastificante.

Tal uma composição, que também é uma composição da invenção pode opcionalmente e adicionalmente compreender qualquer outro componente como descrito aqui, se desejado nas quantidades aqui descritas.

Ciclosporina que é utilizada como o ingrediente farmacêuticamente activo na composição de acordo com a presente invenção é um composto peptídico cíclico tendo actividade imunossupressora útil e actividade anti-inflamatória como descrito acima. Embora a ciclosporina A, B, C, D, G e do género possam ser utilizadas como o com-

ponente ciclosporina da presente invenção. A ciclosporina A é na maioria das vezes preferida uma vez que a sua eficácia clínica e propriedades farmacológicas são bem estabelecidas na técnica.

Como o segundo componente na composição de acordo com a presente invenção, e que pode actuar como um polietilenoglicol tensioactivo que tem um elevado ponto de ebulição, não é volátil, não permeia a concha de gelatina da cápsula macia, e tem uma elevada solubilidade para a ciclosporina, pode ser utilizado como a substância hidrófila. Na composição de acordo com a presente invenção, embora possa ser utilizado qualquer polietilenoglicol possível de ser liquefeito, o polietilenoglicol (PEG) que tem o peso molecular de 200 a 600, particularmente PEG 200, pode ser preferencialmente utilizado.

O propilenocarbonato (p.f. cerca de 242 °C) é utilizado como o componente não hidrofílico. Na presente invenção, também pode ser utilizada a mistura da substância não hidrofílica e da substância hidrófila como definido acima. Quando a mistura de propilenoglicol e propilenocarbonato é utilizada como o componente da presente invenção, eles geralmente podem ser combinados na relação de 1:0,1-5, preferencialmente 1:0,1-3, mais preferencialmente 1:0,2-2, com base do peso.

Na presente invenção, a utilização de propilenoglicol e propilenocarbonato proporciona certas vantagens. Quer dizer, a estabilidade da composição contendo ciclospo-

rina durante o armazenamento é melhorada e conseqüentemente os conteúdos dos componentes nela contidos são substancialmente mantidos uniformes. Além disso, a utilização de propilenocarbonato pode mesmo aumentar a solubilidade do ingrediente activo ciclosporina e pode inibir o influxo de água da concha da cápsula de gelatina na composição proporcionando uma composição mais estável.

Na composição da presente invenção, o segundo componente é preferencialmente utilizado na relação de 0,1 a 10 partes em peso, mais preferencialmente 0,5 a 8 partes em peso, e preferencialmente 1 a 5 partes em peso, por 1 parte em peso de ciclosporina.

O terceiro componente utilizado na emulsão pré-concentrada de acordo com a presente invenção é um componente oleoso. Como o componente oleoso na presente invenção, pode ser utilizada uma mistura de compostos esterificados de ácido gordo e álcool primário, e monoglicéridos de ácido gordo. O composto esterificado de ácido gordo e álcool primário que pode ser utilizado na presente invenção pode incluir um composto esterificado de ácido gordo que tem 8 a 20 átomos de carbono e álcool primário tendo 2 a 3 átomos de carbono, por exemplo, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, linolato de etilo, oleato de etilo, etc., com um composto esterificado de ácido linoleico e etanol sendo particularmente preferido. O monoglicérido de ácido gordo que também pode ser utilizado como o componente oleoso na presente invenção inclui um

monoglicérido de ácido gordo que tem 18 a 20 átomos de carbono, particularmente monoglicérido de ácido oleico.

Numa microemulsão pré-concentrada de acordo com a presente invenção, o componente de óleo pode ser utilizado na relação de 1 para 10 partes em peso, preferencialmente 2 a 6 partes em peso, por 1 parte em peso de ciclosporina.

Preferencialmente monoglicérido de ácido gordo e éster de ácido gordo estão presentes como componente de óleo, por exemplo na relação 1:1 a 1:2, por exemplo 1:1 a 1:1,2.

Opcionalmente também está presente o triglicérido de ácido caprílico/cáprico por exemplo numa relação para linoleate de etilo de 1:0,1 a 0,2.

Na mistura de óleo utilizada como o componente de óleo de acordo com a presente invenção, a relação da mistura de monoglicérido de ácido gordo: um composto esterificado de ácido gordo e álcool primário: estar na gama de 1:0,1-5; 0,1-10 preferencialmente na gama de 1:0,1-3,0:0,1-3,0, na base em peso.

O quarto componente utilizado na composição de acordo com a presente invenção é um tensioactivo. Os tensioactivos adequados para utilizar na presente invenção incluem qualquer dos tensioactivos farmacêuticamente aceitáveis tendo um valor de HLB (Hydrophilic Lipophilic Balance) de 8 a 17, os quais são capazes de emulsionar de

maneira estável a porção lipofílica da composição compreendendo o componente de óleo contendo ciclosporina e a porção hidrófila que compreende o co-tensioactivo em água para formar uma microemulsão estável. Exemplos de tensioactivos preferidos de acordo com a invenção presente incluem produtos de polioxietileno de óleos vegetais hidrogenados, ésteres de ácidos gordos de polioxietileno-sorbitano, e do género, por exemplo, NIKKOL HCO-50, NIKKOL HCO_40, NIKKOL HCO-60, TWEEN 20, TWEEN 21, TWEEN 40, TWEEN 60, TWEEN 80, TWEEN 81, etc. Particularmente, pode ser preferencialmente utilizado um polioxietileno (50) óleo de rícino hidrogenado que é comercializado sob a marca registada NIKKOL HCO-50 (NIKKO Chemical Co., Ltd.) e um polioxietileno (20) monolaurato de sorbitano que é comercializado sob a marca registada TWEEN 20 (ICI Chemicals), tendo um valor ácido inferior a 1, um valor de saponificação de cerca de 48-56, um valor de hidroxilo de cerca de 45-55 e um valor de pH (5%) de 4,5-7,0.

O tensioactivo pode incluir qualquer um dos tensioactivos supracitados isoladamente ou, de preferência, numa combinação de dois ou mais tensioactivos seleccionados dos anteriores tensioactivos. Na composição de acordo com a presente invenção, os tensioactivos podem ser utilizados numa relação de 1 a 10 partes em peso, preferencialmente na relação de 2 a 8 partes através em peso, por 1 parte em peso de ciclosporina.

Além disso, quando a mistura de dois tensioactivos, isto é polioxietileno (50) óleo de rícino hidro-

genado e polioxietileno (20) monolaurato sorbitano é utilizado na composição da presente invenção, a relação constitucional do polioxietileno (50) óleo de rícino hidrogenado; polioxietileno (20) monolaurato sorbitano está preferencialmente na gama de 1:0,1-5, mais preferencialmente na gama de 1:0,5-4, na base em peso.

Na composição de acordo com a presente invenção, os quatro componentes estão preferencialmente presentes na relação de ciclosporina: segundo componente; componente de óleo; tensioactivo = 1:0,1-10:1-10:1-10, e mais preferencialmente na relação de ciclosporina: segundo componente: componente de óleo: tensioactivo = 1:0,5-8:2-6:2-8, em peso.

Além desta composição, a composição ilustrada nos seguintes exemplos pode ser mencionada como composições preferidas adicionais de acordo com a presente invenção.

Para administração oral, a composição da presente invenção contendo os componentes supracitados pode ser formulada na forma de uma cápsula macia.

Como a preparação de cápsula macia de acordo com a presente invenção não utiliza etanol como o solvente volátil de baixo ponto de ebulição, é farmacologicamente estável e pode estabelecer as melhorias desejadas incluindo melhoria de biodisponibilidade.

Porém, pode ser difícil de preparar com reprodutibilidade conchas de cápsula macia convencionais por meio de um método convencional de preparação de cápsulas macias. Quando a cápsula macia é formulada com a concha de cápsula convencional que contém glicerina como plastificante, a cápsula macia assim preparada pode ter algumas desvantagens pelo que o estado emulsificado da emulsão pré-concentrada pode variar devido ao influxo de glicerina na emulsão e conseqüentemente, a solubilidade da ciclosporina é significativamente mais baixa o que pode resultar na precipitação de ciclosporina da emulsão.

Conseqüentemente, noutro aspecto a presente invenção estabeleceu-se que quando a concha de cápsula é formulada utilizando uma mistura de polietilenoglicol e propilenoglicol, não glicerina, como um plastificante, pode ser obtida a preparação de cápsula macia que é estável durante um período longo. Embora qualquer polietilenoglicol que possa ser liquefeito pode ser utilizado como um plastificante, é preferível utilizar polietilenoglicol tendo um peso molecular de 200 a 600.

Particularmente, o polietilenoglicol 200 é preferencialmente utilizado. Na concha da cápsula macia de acordo com a invenção presente, é preferencialmente utilizada a mistura de polietilenoglicol e propilenoglicol na relação de 0,1 a 0,5 partes em peso, mais preferencialmente 0,1 a 0,4 partes em peso e preferencialmente 0,2 a 0,3 partes em peso, com respeito a uma parte por peso de gelatina utilizada para preparar a concha de cápsula. Na mistura de

polietilenoglicol e propilenoglicol como o plastificante, o propilenoglicol é combinado preferencialmente na relação de 1 a 10 partes em peso, mais preferencialmente 3 a 8 partes em peso e preferencialmente 3 a 6 partes em peso, com respeito a uma parte em peso de polietilenoglicol.

De modo a aumentar a capacidade de remoção da banda da concha de cápsula macia do tambor de arrefecimento, o processo para preparar a banda da concha de cápsula de gelatina de acordo com a presente invenção adopta o método de arrefecimento por ar, em vez do método de arrefecimento por água. De acordo com este método de arrefecimento por ar, uma vez que a banda da concha de cápsula não é sobre aquecida e pode ser prontamente removida do tambor de arrefecimento mantendo a temperatura óptima de cerca de 21 °C, a extensão da selagem no processo de encapsulação é elevada para assegurar uma produtividade elevada e conseqüentemente, o processo pode ser administrado eficazmente.

Na preparação da cápsula macia de acordo com a presente invenção, um fluxo de volume de ar adequado para o tambor de arrefecimento para arrefecer a concha de cápsula é preferencialmente de 5 a 15 m³/min., preferencialmente aproximadamente 10 m³/min

Na formulação da composição de acordo com a presente invenção em cápsulas macias, a preparação de cápsula pode ainda conter, se necessário, aditivos farmacologicamente aceitáveis que são convencionalmente utiliza-

dos na preparação de cápsulas macias. Por exemplo, tais aditivos incluem lecitina, regulador de viscosidade, perfume (por exemplo óleo de hortelã, etc.), antioxidante (por exemplo tocoferol, Vitamina E etc.), conservante (por exemplo parabeno, etc.), agente de coloração, aminoácidos, etc.

A preparação de cápsulas macias de acordo com a presente invenção pode ser preparada misturando uniformemente o co-tensioactivo, o componente de óleo e o tensioactivo, dissolvendo nisto a ciclosporina sob agitação e aquecimento suave à temperatura de aproximadamente 60 °C, e de seguida formulando o concentrado resultante, com ou sem os aditivos farmacologicamente aceitáveis supracitados convencionalmente utilizados na preparação de cápsulas macias, com a concha de gelatina que contém polietilenoglicol e propilenoglicol como o plastificante numa máquina para preparar cápsulas macias por meio do método de arrefecimento por água na desejada cápsula macia de ciclosporina adequada.

As composições e preparações da presente invenção são úteis para as mesmas indicações e podem ser administradas da mesma maneira e gama de dosagem como as composições conhecidas de ciclosporina, se necessário ajustando a dose com base em ensaios padrão de biodisponibilidade em animais, por exemplo cães, ou humanos, por exemplo como descrito em seguida.

Na medida em que como detalhes das composições de quaisquer excipientes ou componentes não são aqui especificamente descritos, estes são descritos na literatura, por exemplo H.P.

Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe, Editio Cantor Verlag, Aulendorf, Germany, 4ª Edição 1996, Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association, Washington, e The Pharmaceutical Society, London, 2ª Edição, 1994 e Pedido de Patente Coreana 94-29208 arquivado em 9-11-94.

A presente invenção será ilustrada mais especificamente pelos seguintes exemplos. Porém, deve ser entendido que a presente invenção não está de qualquer maneira limitada por estes exemplos.

EXEMPLO 1:

<u>Componente</u>	<u>Conteúdo (mg/Cap.)</u>
Ciclosporina	25
Polietilenoglicol 200	45
Propilenocarbonato	25
Polioxietileno(50) óleo de rícino hidrogenado	35
Polioxietileno (20) monolaurato sorbitano	85
Linoleato de etilo	40
Triglicéridos do ácido caprílico/cáprico	5
Monoglicérido do ácido oleico	35
Total	295 mg

EXEMPLO 3:

<u>Componente</u>	<u>Conteúdo (mg/Cap.)</u>
Ciclosporina	25
Polietilenoglicol 200	100
Propilenocarbonato	50
Polioxietileno(50)óleo de rícino hidrogenado	35
Polioxietileno(20)monolaurato sorbitano	85
Linoleato de etilo	40
Triglicéridos do ácido caprílico/cáprico	5
Monoglicérido do ácido oleico	35
Total	375 mg

EXEMPLO 4:

<u>Componente</u>	<u>Conteúdo (mg/Cap.)</u>
Ciclosporina	25
Polietilenoglicol 200	45
Propilenocarbonato	25
Polioxietileno(50)óleo de rícino hidrogenado	50
Polioxietileno(20)monolaurato sorbitano	100
Linoleato de etilo	40
Triglicéridos do ácido caprílico/cáprico	5
Monoglicérido do ácido oleico	35
Total	325 mg

EXEMPLO 5:

Componente	Conteúdo (mg/Cap.)
Ciclosporina	25
Polietilenoglicol200	45
Propilenocarbonato	25
Polioxietileno(50)óleo de rícino hidrogenado	35
Polioxietileno(20)monolaurato de sorbitano	85
Linoleato de etilo	80
Triglicéridos do ácido caprílico/cáprico	10
Monoglicérido do ácido oleico	70
Total	375 mg

EXEMPLO 6:

A preparação da cápsula macia estava preparada a partir da composição do Exemplo 1 utilizando a seguinte composição para concha de cápsula e de seguida foi observada visualmente a mudança na propriedade e patologia do conteúdo devido ao influxo de glicerina.

6.1 (grupo de controlo)

Componente	Razão em peso
gelatina	20
água purificada	16
glicerina	9

6.2 (grupo de teste)

Componente	Razão em peso
gelatina	20
água purificada	16
propilenoglicol	4
polietilenoglicol 200	1

Os resultados como observados estão descritos na seguinte Tabela 1.

Tabela 1: Estabilidade do conteúdo da preparação de cápsula de acordo com a concha de cápsula

Composição da Cápsula	Logo após formulação	Após 1 dia	Após 2 dias	Após 5 dias	Após 10 dias	Após 30 dias
Grupo de controlo	0	+	+	++	+++	+++
Grupo de teste	0	0	0	0	0	0

Notas: 0 = o conteúdo é estável

+ = emulsificação pobre

++ = precipitação leve

+++ = precipitação

Como pode ser observado dos resultados descritos na tabela 1, a preparação da cápsula preparada utilizando a composição do grupo de controlo 6.1 que contém glicerina como plastificante causa alguns problemas incluindo a formação de precipitação devido ao influxo de glicerina, enquanto que a preparação de cápsula preparada utilizando a

composição do grupo de teste 6.2 que contém polietilenglicol e propilenoglicol como plastificante mantém a patologia estável.

EXEMPLO 7:

A preparação da cápsula macia que tem a composição do Exemplo 1 era utilizando preparado a composição da concha de cápsula do grupo de teste 6.2 utilizada no Exemplo 6 anterior por meio do método de arrefecimento por água (temperatura de água aproximadamente 12 °C) e o método de arrefecimento por ar (fluxo de volume de ar aproximadamente 10 m³/min), respectivamente.

Em cada caso, a capacidade de remoção da banda da concha de cápsula do tambor de arrefecimento foi observado e comparado. O resultado como observado está descrito na Tabela 2 seguinte.

Tabela 2: Capacidade de remoção da banda da concha de gelatina do tambor de arrefecimento dependendo do método de arrefecimento.

(Unidade: graus de ângulo)		
Composição da concha	Método de arrefecimento por água	Método de arrefecimento por ar
Exemplo 6.2	>100 graus (pobre capacidade de remoção)	<50 graus (boa capacidade de remoção)

Como pode ser visto dos resultados descritos na Tabela 2 acima, a preparação de cápsula macia preparada

pelo método de arrefecimento por ar de acordo com a presente invenção apresenta uma maior capacidade de remoção do tambor de arrefecimento em comparação com o preparado pelo método de arrefecimento por água. Especificamente, geralmente é considerado que se o grau de ângulo para remover a banda da concha de gelatina do tambor de arrefecimento é de aproximadamente 70 ou mais, a capacidade de remoção é pobre, e se o grau de ângulo por remover a banda da concha é inferior a aproximadamente 70, a capacidade de remoção é boa. A preparação de cápsula macia preparada pelo método de arrefecimento por água não é removida satisfatoriamente do tambor de arrefecimento até mesmo quando a preparação é removida a um ângulo de 100 graus ou mais.

Ao contrário disto, a preparação de cápsula macia preparada pelo método de arrefecimento por ar de acordo com a presente invenção pode ser facilmente removida do tambor de arrefecimento a um ângulo de 50 graus e menor e consequentemente, pode fornecer uma boa força selagem e produtividade.

EXEMPLO 8:

A biodisponibilidade da preparação preparada por encapsulação da composição do Exemplo 1 com a concha de gelatina tendo a composição do Exemplo 6.2 como a preparação teste foi comparado com a biodisponibilidade do produto comercial contendo etanol, SANDIMMUN Cápsulas, como a preparação de controle para estimar a influência da preparação de ciclosporina de acordo com a presente

invenção na biodisponibilidade da ciclosporina e a sua diferença entre os respectivos sujeitos.

Nesta experiência, foram administrados tanto a preparação de teste como a preparação de controlo numa quantidade de 300 mg como ciclosporina por kg de coelho.

Os coelhos foram uniformemente alimentados com a convencional composição de alimento sólido para coelho durante 4 dias ou mais sob as mesmas condições em gaiolas de arame. Quando a preparação oral foi administrada, os coelhos jejuaram durante 48 horas numa gaiola de restrição feita de aço, durante o qual foi permitido aos coelhos tomar água livremente.

O tubo de Levin com um diâmetro de 5 mm foi interposto pela profundidade de 30 cm pelo esófago depois que a superfície do tubo do Levin fosse coberta com vaselina para reduzir fricção. Cada uma das preparações de teste e a preparação de controlo foram emulsionados com 50 mL de água e então introduzidos numa seringa que é presa ao tubo do Levin. As veias das orelha do coelho dilataram utilizando xileno e de seguida tomaram sangue da veia da orelha de cada coelho antes do teste e 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 10 e 24 horas depois por meio de seringa descartável tratada com heparina. A 1 mL de sangue assim obtido foram adicionados 0,5 ml de uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e 2 mL de éter, e de seguida a mistura foi agitada durante 5 minutos e centrifugada com 5000 rpm durante 10 minutos para separarem o sobrenadante (camada de

éter). Foi recolhido 1 mL do sobrenadante e depois desenvolvido num sep-pak® (Waters) de sílica activada. O sep-pak desenvolvido foi lavado com 5 mL de n-hexano e eluído com 2 mL de metanol. O eluído foi evaporado à secura em azoto gasoso sob pressão reduzida. O resíduo foi analisado por meio de HPLC (Cromatografia Líquida de Alta Resolução) [condições do HPLC: coluna μ -Bondapak^R C₁₈ (Waters), fase móvel CH₃CN:MeOH; H₂O-55: 15:30, detecção a 210 nm, razão de fluxo 1,0 mL/min., temperatura da coluna 70 °C, sensibilidade 0,01 Aufs. volume de injeção 100 μ L].

Os resultados obtidos da preparação de teste e da preparação de controlo estão ilustrados na Tabela 3 seguinte:

Tabela 3: Biodisponibilidade da preparação de teste da presente invenção e do produto comercial (SANDIMMUN^R)

Parâmetro	Controlo		Prep. (A)		Teste Prep. (B)		P(B/A)
	M±D.P.	CV%	M±D.P.	CV%	M±D.P.	CV%	
	(n=6)	(D.P./M)	(n=6)	(D.P./M)	(n=6)	(D.P./M)	
AUC (μ g.hr/mL)	13,5±10,0	74,0%	57,0±17,0	29,8%	4,1		
C _{máx} (μ g.hr/mL)	0,8±0,3	37,5%	6,0±1,5	25,0%	7,5		

Nota: AUC = Área sob a curva de concentração de sangue

C_{máx} = concentração máxima de ciclosporina no sangue

M±D.P. = valor médio \pm desvio padrão

CV = Razão do valor médio do desvio padrão

P(B/A) = Razão do valor médio da preparação de teste para o valor médio da preparação de controle

Como pode ser visto da tabela anterior, a preparação de teste apresenta os valores de AUC e $C_{m\acute{a}x}$ aumentados avalia que são aproximadamente 4 vezes ou mais e aproximadamente 7 vezes ou mais, respectivamente, tão elevado quanto os da preparação de controlo. Consequentemente, pode ser identificado que a biodisponibilidade da preparação de teste é significativamente aumentada em comparação com a preparação de controlo. Além disso, a preparação de teste da presente invenção exibe um efeito de redução da diferença entre os respectivos sujeitos de teste (CV%) por aproximadamente 2 vezes ou mais em valores de AUC e por aproximadamente 1,5 vezes no valor $C_{m\acute{a}x}$, em comparação com a preparação de controle.

Consequentemente, poderia ser determinado que quando a preparação da cápsula macia de acordo com a presente invenção é administrada por via oral, apresenta um aumento da biodisponibilidade da ciclosporina por aproximadamente 4 vezes tão elevado quanto isso do produto comercial anterior que contém etanol, SANDIMMUN^R Cápsula e também uma diminuição da diferença entre a biodisponibilidade da ciclosporina nos respectivos sujeitos, e ao mesmo tempo, permanece estável sem qualquer variação durante o longo prazo armazenamento. Assim, fica claro que a preparação da cápsula macia de acordo com a presente invenção fornece uma melhoria significativa no campo da preparação das cápsulas macias de ciclosporina.

EXEMPLO 9:

Os géis macios são feitos contendo:

	I	II
Ciclosporina A	25 mg	100 mg
Polietilenoglicol 200	45 mg	180 mg
Propilenocarbonato	25 mg	100 mg
Polioxietileno 50-óleo de ricino hidrogenado	40 mg	160 mg
Polissorbato 20	85 mg	340 mg
Linoleato de Etilo	40 mg	160 mg
Gliceril mono-oleato	40 mg	160 mg
Vitamina E	1 mg	4 mg
Total	301 mg	1204 mg

Lisboa, 15 de Julho de 2008

REIVINDICAÇÕES

1. Preparação contendo ciclosporina para administração oral que compreende uma composição contendo:

- (1) ciclosporina como um ingrediente activo
- (2) propilenocarbonato
- (3) uma mistura de um composto esterificado de ácido gordo e álcool primário, e monoglicérido de ácido gordo como um componente de óleo, e
- (4) um tensioactivo que tem um valor de HLB (Equilíbrio Hidrofílico-Lipofílico) de 8 a 17.

2. Preparação contendo ciclosporina da reivindicação 1, em que a referida ciclosporina é ciclosporina A e é uma concha de gelatina contendo polietilenoglicol e propilenoglicol como um plastificante.

3. Preparação contendo ciclosporina da reivindicação 1 ou 2, em que o referido polietilenoglicol é um polietilenoglicol tendo um peso molecular de 200 a 600.

4. Preparação contendo ciclosporina da reivindicação 1, 2 ou 3, em que o referido polietilenoglicol é polietilenoglicol tendo um peso molecular de 200.

5. Preparação contendo ciclosporina de qualquer reivindicação precedente, em que o referido composto esterificado de ácido gordo e álcool primário na mistura oleosa é linoleato de etilo.

6. Composição contendo ciclosporina de qualquer reivindicação precedente que compreende ainda um triglicérido de um ácido gordo de cadeia média numa mistura oleosa que é opcionalmente triglicérido do ácido caprílico/cáprico.

7. Preparação contendo ciclosporina de qualquer reivindicação precedente, em que o referido monoglicérido de ácido gordo é um monoglicéride de ácido oleico.

8. Preparação contendo ciclosporina de qualquer reivindicação precedente, em que a razão de mistura do monoglicérido de ácido gordo e o composto esterificado do ácido gordo e álcool primário na mistura oleosa é 1:0,1-5 em peso.

9. Preparação contendo ciclosporina de qualquer reivindicação precedente, em que o referido tensioactivo é um produto polioxietileno óleo vegetal hidrogenado ou um éster de ácido gordo polioxietileno sorbitano.

10. Preparação contendo ciclosporina da reivindicação 9, em que o referido tensioactivo é uma mistura de tensioactivo consistindo de polioxietileno(50)óleo de rícino hidrogenado:polioxietileno(20)monolaurato de sorbitano numa razão de mistura de 1:0,1-5.

11. Preparação contendo ciclosporina de qualquer

reivindicação precedente, em que a referida ciclosporina, referido componente (2), referido componente de óleo e referido tensioactivo estão presentes na relação de 1:0,1-10: 1-10: 1-10 em peso.

12. Preparação contendo ciclosporina da reivindicação 11, em que a referida ciclosporina referido componente (2), referido componente de óleo e referido tensioactivo estão presentes na relação de 1:0,5-8:2-6:2-8 em peso.

13. Preparação contendo ciclosporina de qualquer reivindicação precedente, em que a mistura de polietilenglicol e propilenoglicol como plastificante é utilizado na razão de 0,1 a 0,5 partes em peso de gelatina.

14. Preparação contendo ciclosporina de qualquer reivindicação precedente, em que o plastificante propilenoglicol é combinado na razão de 1-10 partes em peso em relação uma parte em peso de polietilenglicol.

15. Processo para preparar uma preparação contendo ciclosporina de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14 que compreende misturar uniformemente o componente (2), o componente de óleo e o tensioactivo, dissolvendo a ciclosporina neste agitando e aquecendo suavemente à temperatura de aproximadamente 60 °C, e se desejado encapsular o concentrado resultante numa concha de gelatina contendo polietilenglicol e propilenoglicol como

plastificante numa máquina para preparar cápsulas macias e de seguida arrefecer a cápsula macia produzida num tambor de arrefecimento por meio do método de arrefecimento de ar.

16. Processo da reivindicação 15, em que o arrefecimento de acordo com o método de arrefecimento ar é realizado a um fluxo de volume de ar de uns 5 a 15 m³/min.

Lisboa, 16 de Julho de 2008

REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO

Esta lista de referências citadas pelo requerente é apenas para conveniência do leitor. A mesma não faz parte do documento da patente Europeia. Ainda que tenha sido tomado o devido cuidado ao compilar as referências, podem não estar excluídos erros ou omissões e o IEP declina quaisquer responsabilidades a esse respeito.

Documentos de patentes citadas na Descrição

- US 4386307 A
- KR 93113
- EP 0539315 A2
- WO 9115210 A
- KR 9419208

Literatura que não é de patentes citada na Descrição

- FIEDLER, Lexikon der Hilfsstoffe, 1996
- Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association, Washington, and The Pharmaceutical Society, 1994