

Изобретение касается новых фармацевтических композиций, в частности, составов, в которых активный ингредиент представляет собой один или несколько элементов, выбранных из циклических поли-N-метилованных ундекапептидов класса циклоспорина (см., например, патент Великобритании 222770A и 2228198A и др.).

Как следует из публикаций указанных патентов, с циклоспоринами связаны значительные трудности в отношении введения их в общий и галеновый состав, в частности, проблемы биологической ценности и разнообразия реакций у пациента.

Для исключения вышеуказанных недостатков в патенте GB 222770A представлены фармацевтические составы, содержащие в качестве активного вещества циклоспорин и представляющие собой микроэмульсию или преконцентрат микроэмульсии. Такие составы обычно содержат: 1) гидрофильную фазу, 2) липофильную фазу и 3) поверхностно-активное вещество. Компоненты гидрофильной фазы представляют собой широко известные и коммерчески доступные вещества, имеющие торговое название "транскутол" и "гликофутол", а также 1,2-пропиленгликоль. Предпочтительными компонентами липофильной фазы являются триглицериды жирных кислот со средней цепью, такие как широко распространенные и коммерчески доступные вещества, известные под названиями миглиол, каптекс, миритол, капмил, ниоби и мазол, миглиол 812. Последний является более предпочтительным. Приемлемые поверхностно-активные вещества включают, в частности, продукты взаимодействия натуральных или гидрогенизированных растительных масел и этиленгликоля, известные под торговыми названиями кремофор и никкол, причем продукты типа кремофор RH40 и никкол HCO-40 считаются наиболее предпочтительными.

В патенте GB 2228198A предлагаются альтернативные средства, используемые для устранения упомянутых выше трудностей, связанных с введением циклоспорина. В частности, это касается составов на основе масла, в которых масляный компонент представляет собой смесь триглицеридов и частично этерифицированного глицерина или полностью или частично этерифицированного 1,2-пропиленгликоля, или полностью или частично этерифицированного сорбитола. Известные и имеющиеся в продаже под названием "маисины" (см. патент GB 2284615) представляют собой триглицериды или частично этерифицированные глицериды. Указанные составы дополнительно содержат поверхностно-активные соединения, например, "кремофор RH40", но более предпочтительны соединения, свободные от каких-либо гидрофильных соединений, таких как этанол.

В соответствии с настоящим изобретением неожиданно было установлено, что именно стабильные фармацевтические композиции, включающие циклоспорин, отличаются наиболее ценными биологическими характеристиками и сниженной изменчивостью указанных параметров. Фармацевтические препараты настоящего изобретения соответствуют таким требованиям.

Фармацевтические составы, содержащие циклоспорин в качестве активного вещества, включают вещество-носитель.

Согласно настоящему изобретению, предлагается фармацевтическая композиция в виде микроэмульсии, содержащая циклоспорин и носитель, состоящий из гидрофильной фазы, липофильной фазы и поверхностно-активного вещества, при этом композиция содержит 1-30 мас.% циклоспорина, носитель включает в качестве гидрофильной фазы 1,2-пропиленгликоль, в качестве липофильной фазы - смесь моно-, ди- и триглицеридов жирных кислот C<sub>12</sub>-C<sub>20</sub>, при следующем содержании компонентов в носителе, мас. %:

1,2-пропиленгликоль	1-50
липофильная фаза	5-65
поверхностно-активное вещество	25-75

Обычно в фармацевтической композиции жирные кислоты представляют собой линолевую, линоленовую и олеиновую кислоты, при этом смесь моно-, ди- и триглицеридов представляет собой продукт трансэтерификации растительного масла.

Предпочтительным растительным маслом является кукурузное масло.

Особенно желательно, чтобы композиция включала растительное масло, трансэтерифицированное глицерином.

Фармацевтическая композиция может дополнительно содержать свободный глицерин в количестве не более 10%, предпочтительно менее 1% от массы липофильной фазы.

Как правило, фармацевтическая композиция содержит липофильную фазу, представляющую собой продукт трансэтерификации кукурузного масла глицерином, состоящий преимущественно из моно-, ди- и триглицеридов линолевой и олеиновой кислот, обработанный таким образом, чтобы общее содержание указанных глицеридов составляло 85% и выше от массы продукта.

При этом в фармацевтической композиции липофильная фаза преимущественно включает 30-40% моноглицеридов, 45-55% диглицеридов и, по крайней мере, 5% триглицеридов от общей массы липофильной фазы, предпочтительно липофильная фаза включает 32-36% моноглицеридов, 45-55% диглицеридов и 12-20% триглицеридов от общей массы липофильной фазы.

Как правило, в фармацевтической композиции поверхностно-активное вещество имеет значение HLB, равное, по крайней мере, 10, и представляет собой продукт взаимодействия натурального или гидрогенизированного касторового масла и окиси этилена, например, представляет собой Кремофор RH40.

В указанной фармацевтической композиции носитель дополнительно может содержать сокомпонент гидрофильной фазы, например, этанол.

При этом фармацевтическая композиция предпочтительно приготовлена для использования в одной дозе.

Предпочтительна фармацевтическая композиция, приготовленная в виде желатиновых капсул.

Фармацевтическая композиция может дополнительно содержать воду или водную фазу.

Обычно в фармацевтической композиции количество 1,2-пропиленгликоля в сумме с любым сокомпонентом гидрофильной фазы составляет 10-35% от массы носителя, количество сокомпонента гидрофильной фазы присутствует в количестве 25-75% от общей массы 1,2-пропиленгликоля и сокомпонента гидрофильной фазы, количество липофильной фазы составляет 20-40% от массы носителя, количество поверхностно-активного вещества составляет 30-60% от массы носителя, а циклоспорин в количестве 7,5-15 мас. %.

Преимущественно фармацевтическая композиция в качестве циклоспоринового компонента содержит циклоспорин или [O-(2-гидроксиэтил)-(D)-Ser]<sup>8</sup>-циклоспорин, или [3'-дегидрокси-3'-кето-MeBmt]<sup>1</sup>-[Val]<sup>2</sup>-циклоспорин, или циклоспорин G.

При этом в фармацевтической композиции общее содержание моно-, ди- и триглицеридов пальмитиновой и стеариновой кислот составляет менее 15% от массы носителя.

Таким образом, предлагаемая фармацевтическая композиция, включающая циклоспорин и носитель, состоит из:

- 1) 1,2-пропиленгликоля;
- 2) смеси моно-, ди-, триглицеридов;
- 3) гидрофильного поверхностно-активного вещества.

Термин "фармацевтическая композиция" в используемом здесь значении следует понимать как препарат, в котором отдельные компоненты или ингредиенты сами по себе имеют фармацевтическое применение, то есть, если они предназначены для орального применения, то они приемлемы для орального применения.

Представляемые в настоящем изобретении циклоспорины имеют фармацевтическое применение, например, они могут быть использованы как иммуносупрессивные агенты, средства, убивающие паразитов, и вещества, способные устранять устойчивость к каким-либо лекарствам, известным и описанным в фармацевтике, в частности, циклоспорин A (известный под названием Циклоспорин), циклоспорин G [O-(2-гидроксиэтил)-(D)Ser]<sup>8</sup>-циклоспорин и [3'-дегидрокси-3'-кето-MeBmt]<sup>1</sup>-[Val]<sup>2</sup>-циклоспорин.

Компоненты (2) в представляемых в изобретении составах представляют собой смесь эфиров C<sub>12</sub>-C<sub>20</sub> жирных кислот моно-, ди- и триглицеридов, в частности, моно-, ди- и триглицеридов C<sub>16</sub>-C<sub>18</sub> жирных кислот. Моно-, ди- и триглицериды жирных кислот могут включать в себя радикалы насыщенных и ненасыщенных жирных кислот. Предпочтительно, если они будут содержать преимущественно радикалы ненасыщенных жирных кислот, в частности, радикалы C<sub>18</sub> ненасыщенных жирных кислот, таких как линолиновая, линолевая и олеиновая кислоты. Предпочтительно, если компонент (2) будет содержать не менее 60%, лучше 75%, оптимально 85% или более по весу C<sub>18</sub> ненасыщенной жирной кислоты, например, моно-, ди- и триглицеридов линолиновой, линолевой и олеиновой кислот. Хорошо, если они будут иметь в своем составе менее 20%, оптимально 15% или 10% по весу или менее моно-, ди- и триглицеридов насыщенных жирных кислот, таких как пальмитиновая и стеариновая кислоты.

Компоненты (2) в представляемых в изобретении составах лучше всего использовать в виде смеси моно- и диглицеридов, например, они должны состоять из не менее чем 50%, более предпочтительно 70%, например, 75%, 80%, 85% и более, моно- и диглицеридов на общий вес компонента (2).

Компоненты (2) в составах, представляемых изобретением, могут состоять из 25-50%, предпочтительно от 30 до 40%, например, 35-40% моноглицеридов на общий вес компонента (2).

Компоненты (2) в препаратах, в соответствии с изобретением, могут состоять из 30-60%, предпочтительно 40-60%, например, из 48-50% диглицеридов на общий вес компонента (2).

Компоненты (2) в указанных препаратах могут состоять из минимум 5%, например, из 7,5-15%, оптимально 9-12% вес. триглицеридов.

Компоненты (2), в соответствии с изобретением, могут быть приготовлены из смеси моно-, ди- и триглицеридов в соответствующих пропорциях. Обычно они представляют собой сочетание продуктов трансэтерификации растительных масел, например, таких как миндальное, ореховое, персиковое, пальмовое или предпочтительнее кукурузное, подсолнечное или сафлоровое масло, особенно кукурузное масло, глицерином.

Предлагаемый согласно настоящему изобретению продукт трансэтерификации кукурузного масла глицерином, рафинированный многократным сочетанием процедур замораживания и разделения фаз для удаления глицеридов насыщенных кислот, содержит в качестве основных компонентов не менее 85 мас. % смеси моно-, ди- и триглицеридов линолевой и олеиновой кислот, менее 10 мас. % свободного глицерина и менее 10 мас. % глицеридов пальмитиновой и стеариновой кислот.

Продукт преимущественно содержит 30-40% моноглицеридов, 45-55% диглицеридов и не менее 5% триглицеридов от общей массы всех компонентов и, как правило, он содержит менее 5 мас. % свободного глицерина, предпочтительно, менее 2 мас. % глицерина.

Указанный продукт предназначен для использования в составе фармацевтической композиции.

Таким образом, изобретение относится к продукту трансэтерификации растительного масла глицерином с пониженным содержанием пальмитиновой и стеариновой кислоты. Указанное уменьшение содержания насыщенных кислот и, таким образом, повышение содержания ненасыщенных кислот приводит к улучшению свойств целевого продукта (оптическая прозрачность сохраняется даже после

хранения при низких температурах и т. д.). Это преимущество достигается за счет описанных условий рафинирования (очистки).

Способ получения продукта трансэтерификации кукурузного масла глицерином, охарактеризованного выше, согласно изобретению, заключается в нагревании кукурузного масла с глицерином в присутствии катализатора трансэтерификации, в инертной атмосфере, при перемешивании, с последующим рафинированием продукта многократным сочетанием процедур замораживания и разделения фаз с удалением твердых фаз, содержащих глицериды насыщенных кислот.

Способ получения продуктов трансэтерификации осуществляют обычно при нагревании растительного масла с глицерином при высокой температуре в присутствии соответствующего катализатора в инертной атмосфере, например, в реакторах из нержавеющей стали, путем трансэтерификации или глицеролиза. В дополнение к моно-, ди- и триглицеридным компонентам эти продукты трансэтерификации могут также содержать небольшое количество свободного глицерина. Количество свободного глицерина присутствует в составах в соответствии с настоящим изобретением и составляет не более 10%, лучше 5%, оптимально 1-2% на общий вес свободного глицерина плюс моно-, ди- и триглицериды.

Предпочтительно использовать свободный глицерин, оставшийся, например, при перегонке (безглицериновые пробы), когда получают желатиновые капсулы.

Для использования в составах особенно предпочтительно брать компоненты (2), содержащие указанные ниже компоненты в следующих количествах на общий вес компонента (2):

Моноглицериды: 25 или 30-50%, особенно 30-40%;

Диглицериды: 30 или 40-60%, особенно 40-55%, например, 45-55%;

Моно- плюс диглицериды: 75%, особенно 80%, например, 85%;

Триглицериды: менее 5%.

Свободный глицерин: менее 5%, предпочтительнее, менее 2% или менее 1%.

Особенно предпочтительными компонентами (2) для использования в представляемых в изобретении составах можно считать продукты трансэтерификации кукурузного масла и глицерина, например, коммерчески доступные вещества, известные под торговым названием "маисин". Такие продукты включают в себя преимущественно моно-, ди- и триглицериды ланолиновой и олеиновой кислот вместе с небольшим количеством моно-, ди- и триглицеридов пальмитиновой и стеариновой кислот (кукурузное масло само по себе содержит ~56% по весу линолевой кислоты, ~30% олеиновой кислоты, ~10% пальмитиновой и ~3% стеариновой кислот).

Ниже представлены физические характеристики маисинол (производство компании Etablissements Gattefosse, Cedex (France)):

Примерный состав дан в табл. 1.

Другие физические характеристики маисинол: кислотное число - макс. 2, йодное число - 85-105, число омыления - 150-175 (по номенклатуре Fiedler "Lexikon der Hilfsstoffe" - 3-е переработанное и дополненное издание. - 1989. - Т. 2. - С. 768). Обычно содержание жирных кислот в маисинах составляет: пальмитиновой кислоты ~11%, стеариновой кислоты ~2,5%, олеиновой кислоты ~29%, линолевой кислоты ~56%, прочих ~1,5%.

Особенно предпочтительно, чтобы компонент (2), например, трансэтерифицированное с глицерином кукурузное масло, было осветлено, то есть проба должна быть выдержана в холодильнике в течение 24 часов при температуре 2-8°, после чего она может в течение часа оставаться прозрачной при комнатной температуре.

Как указано выше, содержание в маисинах пальмитиновой и стеариновой кислот ~11% и 2,5% соответственно. Различия между содержанием компонента насыщенной жирной кислоты в маисинах и по изобретению показаны в табл. 2.

Предпочтительные соединения (2) имеют низкое содержание насыщенных жирных кислот. Компоненты (2), отвечающие этим требованиям, могут, например, быть получены из коммерчески доступных продуктов, например, с применением таких широко известных в фармацевтике методов разделения, как метод вымораживания в сочетании с методом разделения, например, центрифугирования, с целью удаления насыщенных компонентов жирных кислот и увеличения содержания ненасыщенных жирных кислот.

Обычно общее содержание насыщенных жирных кислот должно составлять менее 15%, преимущественно менее 10% или 5% на общий вес компонента (2). После проведения разделения можно наблюдать сокращение содержания насыщенных жирных кислот в моноглицеридной фракции компонента (2). Такие предпочтительные компоненты (2) содержат меньшие количества насыщенных жирных кислот (например, пальмитиновой и стеариновой кислот), и соответственно большие количества ненасыщенных жирных кислот, например, олеиновой и линолевой кислот, чем в исходном продукте.

В соответствии с настоящим изобретением типичные предпочтительные компоненты могут содержать:

32-36% моноглицериды

45-55% диглицериды

12-20% триглицериды

на общий вес всего компонента (2).

Другие предпочтительные характеристики.

Содержание жирных кислот по данным хроматографии, определяемое в виде метилового эфира:

метиллинолеат 53-63%

метилолеат 24-34%

метиллинолеат 0-3%

метиларахат	0-3%
метилпальмитат	6-12%
метилстеарат	1-3%
относительная плотность	0,94-0,96
гидроксильное число	140-210
йодное число	110-120
перекисное число	<4,0
свободный глицерин	<1,0
кислотное число, макс.	около 2
число омыления	150-185

Компоненты, обладающие вышеуказанными характеристиками, получили название "рафинированных, безглицериновых, трансэтерифицированных кукурузных масел". Свежеполученные компоненты (2) в соответствии с предпочтительными характеристиками прозрачны на вид и сохраняют эту прозрачность при хранении при температуре от 20 до 25°C более 20 дней.

Рафинированные безглицериновые трансэтерифицированные кукурузные масла особенно рекомендуются для составов по изобретению. Они могут быть использованы также для растворения других активных агентов и имеют при этом преимущество, состоящее в том, что остаются устойчивыми, то есть прозрачными, в течение длительного времени. При этом трансэтерифицированный продукт кукурузного масла и глицерина, состоящий преимущественно из моно-, ди- и триглицеридов линолевой и олеиновой кислот, подвергается обработке с целью увеличения содержания моно-, ди- и триглицеридов ненасыщенных жирных кислот, вследствие чего содержание глицеридов линолевой и олеиновой кислот составляет в общей сложности 85% и более.

Компоненты (3) в препарате, представляемом настоящим изобретением, должны иметь HLB минимум 10.

Примеры приемлемых компонентов (3) в представляемых изобретением составах:

3.1. Продукты взаимодействия натурального или гидрогенизированного касторового масла и окиси этилена. Такие продукты могут быть получены по известным методам, например, путем реакции натурального или гидрогенизированного касторового масла с окисью этилена в молярных соотношениях от 1:35 до 1:60 с последующим удалением полиэтиленгликолевого компонента из продукта, например, в соответствии с методами, предлагаемыми в заявках на патент Германии 1182388 и 1518819. Особенно предпочтительны различные поверхностно-активные вещества (тензиды), известные под торговым названием "кремофор". Оптимальным можно считать кремофор RH40, имеющий число омыления 50-60, кислотное число более 1, йодное число (по Фишеру) более 2%,  $nD^{60}$  приблизительно 1,453-1,457 и HLB приблизительно 14-16; кремофор RH 60, имеющий число омыления 40-50, кислотное число <1, йодное число более 1, содержание воды (по Фишеру) 4,5-5,5%, и  $nD^{25}$  приблизительно 1,453-1,457 и HLB приблизительно 15-17; и кремофор EL с молекулярным весом (паровая осмометрия) около 1630, числом омыления 65-70, кислотным числом около 2, йодным числом порядка 28-32 и  $nD^{25}$  приблизительно 1,471 (см. Fiedler, номенклатура по "Lexikon der Hilfsstoffe". - 3-е переработанное и дополненное издание. - 1989. - Т. 1. - С. 326). Для использования в этом качестве пригодны другие различные поверхностно-активные вещества (тензиды), известные под торговым названием "никкол" (например, никкол HCO-40 и HCO-60), эмульгин (например, эмульгин R040), малег (например, малег CO-40h), и инкрокас (например, инкрокас-40) (по Фидлеру). Упомянутый выше продукт никкол-60 представляет собой продукт взаимодействия гидрогенизированного касторового масла и окиси этилена, отличающийся следующими характеристиками: кислотное число - 0,3, число омыления ~47,4, гидроксильное число - около 42,5, pH (5%) около 4,6, цвет на APHA около 40, т. пл. 36,0°C, точка замерзания ~32,4°C, содержание воды (% (KF) - 0,03.

3.2. Эфиры полиэтилен-сорбитан-жирных кислот, например, моно-, ди- и трилаурил, пальмитил, стеарил и олеиловые эфиры, например, широко распространенный и коммерчески доступный "твин" (по Фидлеру, С. 1300-1304), включая твин-продукты, представляют собой:

- 20 [полиоксиэтилен(20)сорбитанмонолаурат]
- 21 [полиоксиэтилен(4)сорбитанмонолаурат]
- 40 [полиоксиэтилен(20)сорбитанмонопальмитат]
- 60 [полиоксиэтилен(20)сорбитанмоностеарат]
- 65 [полиоксиэтилен(20)сорбитантристеарат]
- 80 [полиоксиэтилен(20)сорбитанмоноолеат]
- 81 [полиоксиэтилен(5)сорбитанмоноолеат]
- 85 [полиоксиэтилен(20)сорбитантриолеат]

Особенно предпочтительными продуктами этого класса для использования в представляемых изобретением составах и препаратах можно считать продукты твин 40 и твин 80.

3.3. Полиоксиэтиленовые эфиры жирных кислот, например, полиоксиэтиленовые эфиры стеариновой кислоты, известные под коммерческим названием "мирдж" (см. Фидлер 2, С. 834-835). Особенно предпочтительным продуктом этого класса для использования в составах по изобретению можно считать продукт мирдж 52, имеющий  $D^{25}$  приблизительно 1,1, т. пл. 40-44°C, значение HLB, равное приблизительно 16,9, кислотное число ~0-1 и число омыления ~25-35.

3.4. Сополимеры и блок-сополимеры полиоксиэтилена-полиоксипропилена, например, известные и коммерчески доступные под названием "плуроник", "эмкаликс" и "полоксамер" (см. номенклатура по Фидлеру 2, С. 959). Особенно предпочтительным продуктом этого класса для использования в представляемых в изобретении составах можно считать продукт плуроник F68, имеющий т. пл. ~52°C и

молекулярный вес ~6800-8975. Также предпочтительным продуктом этого класса для применения в представляемых препаратах является продукт полоксамер 188.

3.5. Диоктилсульфосукцинат или ди-[2-этилгексил]-сукцинат (см. номенклатура Фидлера 1, С. 107-108).

3.6. Фосфолипиды, в частности, лецитины (см. Фидлер, С. 943-944). Лецитины пригодны для использования в представляемых в изобретении препаратах, в частности, лецитин соевых бобов.

3.7. Пропиленгликолевые моно- и диэфиры жирных кислот, такие как пропиленгликольдикаприлат (известный в торговле под названием "миглиол 840"), пропиленгликольдилаурат, пропиленгликольгидроксистеарат, пропиленгликольизостеарат, пропиленгликольлаурат, пропиленгликольрицинолат, пропиленгликольстеарат и т. д. (см. Фидлер 2, С. 808-809).

3.8. Лаурилсульфат натрия.

Наиболее предпочтительными для использования, в соответствии с изобретением, можно считать компоненты, проходящие под п. 3.1.

Предпочтительно, если компоненты (1), (2) и (3) содержатся в композициях настоящего изобретения в соответствующих пропорциях, таких, например, которые обеспечат им состояние так называемого "преконцентрата микроэмульсии", то есть системы, имеющей характеристики прекоцентра микроэмульсий, описанные в патенте Великобритании 222770А, С. 11-12, которые имеют состав, предлагаемый для определения таких систем. Предпочтительно, если представляемые изобретением композиции являются "преконцентрами микроэмульсий", в частности, эмульсиями, приготовленными по типу масло в воде. Настоящее изобретение включает также составы, содержащие компоненты (1), (2) и (3) вместе с (4) водой и приготовленные на их основе микроэмульсии.

Как также следует из патента Великобритании 222770А, гидрофильная фаза прекоконцентратов микроэмульсионных систем, то есть компонент (1) в составах в соответствии с изобретением, может включать один или несколько дополнительных ингредиентов, в качестве гидрофильной фазы, например, низшие С<sub>1-5</sub>-алканолы, в частности, этанол. Такие компоненты обычно используются как частичные заменители компонента (1). Хотя использование этанола в композициях в соответствии с изобретением необязательно, было установлено, что оно отчасти даже перспективно при использовании композиций в виде мягких желатиновых капсул, например, для улучшения хранения, в частности, уменьшения опасности выделения циклоспорина в ходе капсулирования. При использовании низших спиртов в качестве дополнительного компонента гидрофильной фазы устойчивость и срок годности композиции значительно возрастает.

Пригодный для гидрофильной фазы компонент, то есть компонент (1), 1,1-пропиленгликоль или компонент (1) плюс какой-либо сокомпонент гидрофильной фазы, например, этанол, должен присутствовать в композиции по изобретению в количестве от 1,0 или 2,5 до 50%, предпочтительно от 5 до 40%, оптимально от 10 до 35%, например, свыше 15% или от 20 до 30% на общий вес компонентов гидрофильной фазы плюс компоненты (2) и (3).

При использовании в гидрофильной фазе сокомпонента, например, этанола, он должен составлять около 20%, предпочтительно свыше 10 или 15%, например, от 5 до 10 или 15% от веса всего препарата. В то же время он должен составлять от 25 до 75% от общего веса компонента гидрофильной фазы (например, 1,2-пропиленгликоль плюс этанол), более предпочтительно в количестве менее 50%, например, от 25 до 50%, в частности, около 30, 40 или 50%.

Подходящий компонент (2) должен присутствовать в композиции по изобретению, в количестве от 5 до 65%, предпочтительно от 15 до 45%, оптимально от 20 до 40%, например, от 25 до 35% от общего веса гидрофильной фазы плюс компонентов (2) и (3).

Подходящий компонент (3) должен присутствовать в композициях согласно настоящему изобретению в количестве от 25 до 75%, предпочтительнее от 30 до 60%, например, около 55-60% от общего веса компонентов гидрофильной фазы плюс компонентов (2) и (3).

Композиции в соответствии с изобретением должны содержать от 1 или 2 до 30%, предпочтительнее от 5 до 20 или 25%, оптимально от 7,5 до 15%, например, ~10% циклоспорина от общего веса композиции.

На фиг. 1 представлен трехмерный график относительных концентраций гидрофильной фазы, то есть 1,2-пропиленгликоля (2), например, "рафинированного трансэтерифицированного с глицерином кукурузного масла" и компонента (3), например, кремофора RH40, в составах, соответствующих предмету изобретения и содержащих 10% циклоспорина. Относительные концентрации компонента-носителя возрастают в направлении, показанном стрелкой от 0 до 100%.

Для композиций, соответствующих изобретению, относительные пропорции компонентов гидрофильной фазы, компонента (2) и компонента (3) лежат в пределах заштрихованной области X. Таким образом, эти компоненты представляют собой прекоконцентраты микроэмульсии, отличающиеся стабильностью, которые могут добавляться в воду с получением микроэмульсий со средним размером частиц более 1,500 ангстрем и устойчивые в течение более 24 часов. В составах в области A, B и C образуются водные системы, способные к изменению цвета (A), разделению фаз (B) и, соответственно, к помутнению (C). Составы, в соответствии с изобретением, содержат компонент или компоненты гидрофильной фазы и компоненты (2) и (3) в относительных пропорциях, определяемых линией X на фиг. 1, что можно считать наиболее предпочтительным.

В случае, когда 1,2-пропиленгликолевый компонент частично заменен на этанол, как уже было описано выше, область X на фиг. 1 слегка смещается в верхнюю часть графика, то есть в направлении более высокой концентрации компонента (3). Это смещение, однако, составляет всего несколько процентов и существенно не влияет на полученный график.

Составы, в соответствии с изобретением, отличаются хорошими характеристиками в отношении стабильности, например, как показывают испытания на устойчивость, имеют срок годности от 3 лет и выше.

Композиции настоящего изобретения могут также содержать в своем составе другие добавки или ингредиенты, например, антиоксиданты (аскорбилпальмитат, бутилгидроксанизол (БНА), бутилгидрокситолуол (БНТ) и токоферол (витамин Е) в количестве от 0,05 до 1% от общего веса состава или подслащающие и ароматизирующие вещества, например, в количествах от 2,5 или 5% на общий вес препарата.

Композиции, приготовленные в соответствии с настоящим изобретением, как было установлено, отличаются особенно ценными свойствами при оральном введении; это относится как к консистенции, так и к высокому уровню биологической ценности. Это показали результаты стандартных испытаний, например, использование стандартного моноклонального набора для здоровых людей по определению уровня циклоспорина. Так, композиции в соответствии с изобретением для орального применения циклоспорина отличаются значительно лучшими характеристиками, поскольку не связаны с воздействием пищи, что часто отмечается в традиционных формах циклоспорина для орального применения, особенно в сочетании с жирной пищей. Более того, разница фармакокинетических параметров между субъектами и в организме одного человека может быть значительно ниже при приеме композиций в соответствии с изобретением, чем при введении традиционных форм циклоспорина. Особенно это касается фармакокинетических параметров в присутствии или отсутствии пищи, дневного и ночного времени всасывания. Таким образом, композиции по настоящему изобретению становятся значительно более предсказуемыми в отношении фармакокинетических параметров, то есть всасывания, уровня в крови и т. д., что в значительной степени снимает проблемы, связанные с неустойчивым всасыванием циклоспорина. Дополнительно к этому композиции изобретения могут значительно улучшать биологическую ценность для пациентов, страдающих расстройством всасывания, например, у пациентов после трансплантации печени, а также у детей. В частности, было установлено, что такие составы совместимы с тензидами, например, с солями желчных кислот, присутствующими в желудочно-кишечном тракте. Они легко распространяются в водных системах *in situ*, содержащих такие поверхностно-активные вещества, и способны образовывать микроэмульсионные среды, достаточно стабильные и не осаждающие циклоспорина, не имеющие каких-либо других форм распада структуры. Действие таких систем при оральном применении остается независимым от относительного присутствия или отсутствия солей желчных кислот в любое время и у любого индивидуума.

Как показали клинические испытания, проводимые свыше 4 недель, представляемые в изобретении композиции отличаются хорошей выносливостью.

Предпочтительно, чтобы композиции изобретения имели единую форму введения, например, были изготовлены в виде капсул для орального применения, в частности, включены в твердые или мягкие желатиновые оболочки. Иногда, однако, при необходимости, композиции могут быть использованы в виде растворов. В составах же с одноразовой дозировкой каждая доза содержит от 10 до 200 мг циклоспорина, более предпочтительной можно считать дозировку от 10 до 150 мг, то есть 15, 20, 25, 50 или 100 мг циклоспорина. Такая расфасовка может приниматься 1, 2 или от 3 до 5 раз в день (в зависимости от терапевтических показаний, фазы проведения лечения и т. д.).

Альтернативно, композиции в соответствии с настоящим изобретением, пригодные для орального применения, могут включать (4) воду или другие водные системы, используемые для получения микроэмульсий или микроэмульсионных систем для приема.

Настоящее изобретение включает также способ получения фармацевтических композиций, состоящий в смешении компонента (1), компонента (2) и компонента (3), описанных выше, для получения единого смешанного состава и единой дозы и, например, заключением указанной смеси в желатиновую оболочку, например, твердые и мягкие капсулы.

В частности, изобретение включает в себя способ получения фармацевтической композиции в соответствии с приведенными выше характеристиками в виде преконцентрата микроэмульсий или микроэмульсий, состоящих в смешении компонентов (1), (2) и (3) вместе с другими компонентами или добавками, в частности, с сокомпонентом гидрофильной фазы, например, этанолом, с получением однородной смеси указанных компонентов в соответствующих пропорциях в виде микроэмульсий, содержащих определенные количества воды или водных сред, позволяющих получать микроэмульсии.

Приведенные ниже примеры иллюстрируют представляемые изобретением составы, приготовленные в виде единой формы дозировки, которые могут быть рекомендованы для предотвращения отторжения органов при трансплантации или лечения иммунных заболеваний и применяемых в количестве 1-5 доз/день. Описанные примеры относятся, в частности, к циклоспорину. Аналогичным образом могут быть получены и другие эквивалентные составы, включающие циклоспорин, в частности, [O-(2-гидроксиэтил)-(0)-Ser]<sup>8</sup>-циклоспорин] (соединение Z).

Пример 1.

Получение "рафинированного трансэтерифицированного безглицеринового кукурузного масла" (безглицериновое кукурузное масло).

В основном очищенное от глицерина трансэтерифицированное кукурузное масло (иногда после нагревания образуется прозрачная смесь) слегка охлаждают до температуры +20°C и выдерживают при этой температуре в течение ночи. На первой стадии центрифугирования при ускорении 12000 G и скорости потока 103 кг/час в центрифуге получают жидкую фазу (62 кг/час) и фазу, содержащую осадок (41 кг/час). Жидкую фазу слегка охлаждают до +8°C и выдерживают при этой температуре в течение ночи. На второй

стадии центрифугирования при ускорении 12000 G и скорости потока 112 кг/час получают жидкую фазу (76,2 кг/час) и фазу, содержащую осадок (35,8 кг/час). Жидкая фаза представляет собой очищенное от глицерина трансэтерифицированное кукурузное масло. Альтернативно, продукт более высокого качества может быть получен после проведения третьей стадии центрифугирования, например, при +20°C, +10°C и +5°C.

Метод характеризуется незначительным процентным сокращением моноглицеридного компонента в очищенном от глицерина трансэтерифицированном кукурузном масле в сравнении с исходным материалом (например, 35,6% в сравнении с 38,3%).

Результаты типового сравнения результатов анализа осадка и прозрачного раствора следующие (табл. 3).

Типовые варианты содержания (состава) компонентов в очищенном продукте, полученном по такой методике, представлены в приведенной ниже табл. 4.

Пример 2.

Получение единой дозы для орального применения (табл. 5).

Циклоспорин растворяется при перемешивании при комнатной температуре в (1), после чего также при перемешивании добавляется (2) и (3). Полученная смесь заключается в твердые желатиновые капсулы размера 1 и упаковывается по специальной технологии.

Составы и препараты, содержащие 50 и 100 мг циклоспорина, были приготовлены аналогичным методом при использовании указанных ниже ингредиентов в указанных количествах.

В этом примере термин "рафинированное масло" следует понимать как не содержащее глицерина трансэтерифицированное кукурузное масло или маисин, то есть значительно очищенный от глицерина маисин.

Препараты, содержащие 100 мг циклоспорина, в частности, циклоспорина (табл. 6 и 7).

Как уже было указано выше, могут быть получены эквивалентные составы, содержащие соединение Z вместо циклоспорина. Так, можно приготовить препарат D, содержащий 50 мг соединения вместо циклоспорина.

Композиции, содержащие 50 мг циклоспорина (табл. 8).

Пример 3.

Биологическая ценность для собак.

Биофармацевтические свойства композиций настоящего изобретения сравнивались с имеющимися в продаже мягкими желатиновыми капсулами Циклоспорина. Сравнение проводилось после орального введения 12 самцам собак породы гончая по перекрестному методу. Фармакокинетические параметры циклоспорина определялись в крови животных в течение 24 часов. Определялись площади под кривыми для концентраций в крови в зависимости от времени (AUC),  $C_{\text{макс}}$  и  $T_{\text{макс}}$ .

Дозировка: 100 мг циклоспорина на одну собаку.

Композиция X (коммерческая форма, мягкие желатиновые капсулы) (табл. 9).

Введение собакам.

Была проведена успешная серия испытаний на 10 самцах собак породы гончая, весом около 12 кг. За 12 часов до начала эксперимента животные получали пищу и до самого начала могли беспрепятственно потреблять необходимое для них количество воды. Лекарство вводилось животному с утра (примерно 8 часов), после чего давали 200 мл NaCl 0,9% раствора. Через 3 часа после введения животные снова получали свободный доступ к воде и пище. Между двумя периодами введения лекарства устанавливался однонедельный период выведения.

Пробы крови.

Производили отбор проб в количестве 2 мл (или 5 мл для холостой пробы) из вены передних конечностей животного. Для отбора проб использовали стерильную иглу (диаметр 1,2 мм), собирая отобранное количество крови в 5-мл пластмассовую трубочку, заполненную этилендиаминтетрауксусной кислотой при -15°C. Отбор производили за 15 минут до еды и далее через 30 мин, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 12 и 24 часов после еды. Пробы крови хранили при -18°C до анализа на препарат. Пробы крови анализировали с помощью радиоиммуноаналитического метода, специфического для циклоспорина. Средние концентрации циклоспорина в крови собак представлены в виде графика на фиг. 2. Отражена зависимость концентраций от времени, рассчитанная по правилу трапеции (AUC). Приведено сравнение статистических характеристик для средних значений AUC,  $C_{\text{макс}}$  и  $T_{\text{макс}}$  по методу Tukey.

Полученные результаты представлены в табл. 11.

Поведение и вес животных оставались неизменными, что показали результаты контроля в ходе эксперимента. Никакой потери веса не отмечалось.

Выводы.

Составы, полученные в соответствии с изобретением (препарат 1), отличаются значительно более высокой биологической ценностью (коэффициент 1,5), чем традиционные мягкие желатиновые капсулы циклоспорина.

На фиг. 2 представлены средние значения концентраций циклоспорина в цельной крови, установленные с применением специфического моноклонального метода после орального введения состава X и состава 1 по 100 мг каждого. Концентрация веществ в крови (в нг/мл) наносилась по вертикали, время соответственно по горизонтали.

Пример 4.

Биологическая ценность препарата для человека.

Проводили сравнение данных, касающихся биологической ценности циклоспорина, полученного в соответствии с изобретением, и традиционных мягких желатиновых капсул, содержащих циклоспорин. Форма введения лекарственного препарата: 100 мг циклоспорина на капсулу.

Композиция X (имеющийся в продаже препарат в виде мягких желатиновых капсул) (табл. 12).

Композиция 8 (в соответствии с примером 2 содержащая безглицериновое трансэтерифицированное кукурузное масло) в виде мягких желатиновых капсул.

Метод.

Исследованию подвергались 48 здоровых мужчин. Каждый из исследуемых получал 4-8 доз (по 2 дозы препарата 8 и соответственно по 2 дозы композиции X).

Исследуемые разделялись на 2 группы по 24 человека в каждой, которые обследовались параллельно. Субъекты первой группы получали дозы в 200 и 600 мг циклоспорина, субъекты второй группы - соответственно 400 и 800 мг препарата.

В каждой из групп исследование проводилось по 4-стадийному перекрестному методу с интервалом выведения композиции из организма между лечениями в 2 недели.

Пробы крови для определения содержания циклоспорина в цельной крови отбирались за минуту до введения композиции и соответственно через 15, 30, 45 минут, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 6, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40 и 48 часов после введения.

Концентрации циклоспорина в крови (цельной) отдельных субъектов определялись в каждой пробе крови при использовании радиоиммуноаналитического метода.

Предельные количества составляли 12,5 нг/мл.

Концентрации в крови и соответственно предельные значения, а также характеристики  $AUC_{(0-48 \text{ ч})}$  циклоспорина после введения композиции 8, чем после введения препарата X при любых дозировках. Пиковые концентрации  $C_{\text{макс.}}$  для 200, 400 и 600 мг-доз быстрее, достигались в случае введения композиции 8 (см. табл. 13).

Средние ( $\pm$ )-значения  $AUC_{(0-48 \text{ ч})}$ ,  $C_{\text{макс.}}$  и  $T_{\text{макс.}}$  после однократного орального введения различных доз препаратов X и 8.

Исходя из значений  $AUC_{(0-48 \text{ ч})}$  было установлено, что относительная биологическая ценность композиции 8 в сравнении с композицией X составляет от 170 до 233%, в зависимости от введенной дозы (см. следующую таблицу). Относительная биологическая ценность композиции 8 в сравнении с композицией X (табл. 14).

Выводы.

Препарат, соответствующий предмету настоящего изобретения (композиция 8), отличается значительно более высокой (по меньшей мере, коэффициент 1,7) биологической активностью для человека, чем соответствующий традиционный состав (композиция X).

Представленный на фиг. 3 график отражает средние значения  $AUC_{(0-48 \text{ ч})}$  для композиции X (вверху) в сравнении с соответствующими значениями для композиции 8. По вертикали даются значения  $AUC$  (в нг/час/мл) циклоспорина, по горизонтали - дозировка композиции (данные взяты из примера 4).

Увеличение всасывания композиции 8 в значениях  $AUC_{(0-48 \text{ ч})}$  не зависит от дозы препарата, в то время как повышение всасываемости композиции X снижается с увеличением дозы (см. фиг. 3).



Таблица 1

Свободный глицерин	10% макс. (обычно 3,9-4,9% или в безглицериновых составах 0,2%)
Моноглицериды	35% (обычно 30-40% или в безглицериновых составах 32-36%, то есть, например, 36%)
Диглицериды	50% (или в безглицериновых составах 46-48%)
Триглицериды	10% (или в безглицериновых составах 12-15%)
Содержание свободной олеиновой кислоты	1%

Таблица 2

	Маисины	Очищенное кукурузное масло (пример)	% уменьшения к маисинам
Пальмитиновая кислота	11%	7,8%	29%
Стеариновая кислота	2,5%	1,7%	32%
Всего	13,5%	9,5%	30%

Таблица 3

Соединение	Осадок (%)	Прозрачный раствор (%)
1. Монопальмитат	19,1	3,4
2. Монолинолят+моноолеат	23,4	27,0
3. Моностеарат	5,7	<2
4. Дилинолят+диолеат	35,4	44,7
5. Другие диглицериды	7,7	10,4
6. Триглицериды	8,7	12,5

Таблица 4

Компоненты	Очищенное от глицерина трансэтерифицированное кукурузное масло
Глицериды:	
моно-	33,3
ди-	52,1
три-	14,6
Жирные кислоты:	
пальмитиновая кислота (C16)	7,8
стеариновая кислота (C18)	1,7
олеиновая кислота (C18:1)	31,6
линолевая кислота (C18:2)	57,7
Содержание глицерина	<1%

Таблица 5

Компонент	Количество (мг/капсулу)
Циклоспорин, т. е. Ciclosporin	100
1) 1,2-пропиленгликоль	200
2) рафинированное масло	320
3) кремофор RH40	380
Всего:	1,000

Таблица 6

Композиция	2	3	4	5	6
Компонент	Количество (мг/капсулу)				
1) 1,2-пропиленгликоль	200	270	180	180	90
2) рафинированное масло	350	180	180	360	360
3) кремофор RH40	350	450	540	360	450

Таблица 7

Композиция	7	8	9	10
Компонент	Количество (мг/капсулу)			
1) 1,2-пропиленгликоль	150	100	200	200
1а) этанол	100	100	100	100
2) рафинированное масло	345	320	320	290

3) кремофор RH40	405	380	380	360
------------------	-----	-----	-----	-----

Таблица 8

Состав	A	B	C	D	E	F
Компонент	Количество (мг/капсулу)					
1) 1,2-пропиленгликоль	100	135	45	90	100	50
1а) этанол						50
2) рафинированное масло	160	90	180	180	67	160
3) кремофор RH40	190	225	225	180	167	190

Таблица 9

Циклоспорин	100 мг
Лабрифил	300 мг
Этанол	100 мг
Маисовое масло	416 мг
Всего:	926 мг/дозировку

Таблица 10

Циклоспорин	100 мг
1) 1,2-пропиленгликоль	75 мг
1а) этанол	150 мг
2) очищенное от глицерина трансэтерифицированное кукурузное масло	345 мг
3) кремофор RH40	405 мг
Всего:	1075 мг/дозировку

Таблица 11

Состав	AUC <sub>0-24 ч</sub> (нг/ч/мл)	CV (%)	C <sub>макс.</sub> (нг/ч/мл)	CV (%)	T <sub>макс.</sub> (ч)	CV (%)
X	6695	27	1053	25	1,3	20
I	10064	24	1539	18	1,6	29

Таблица 12

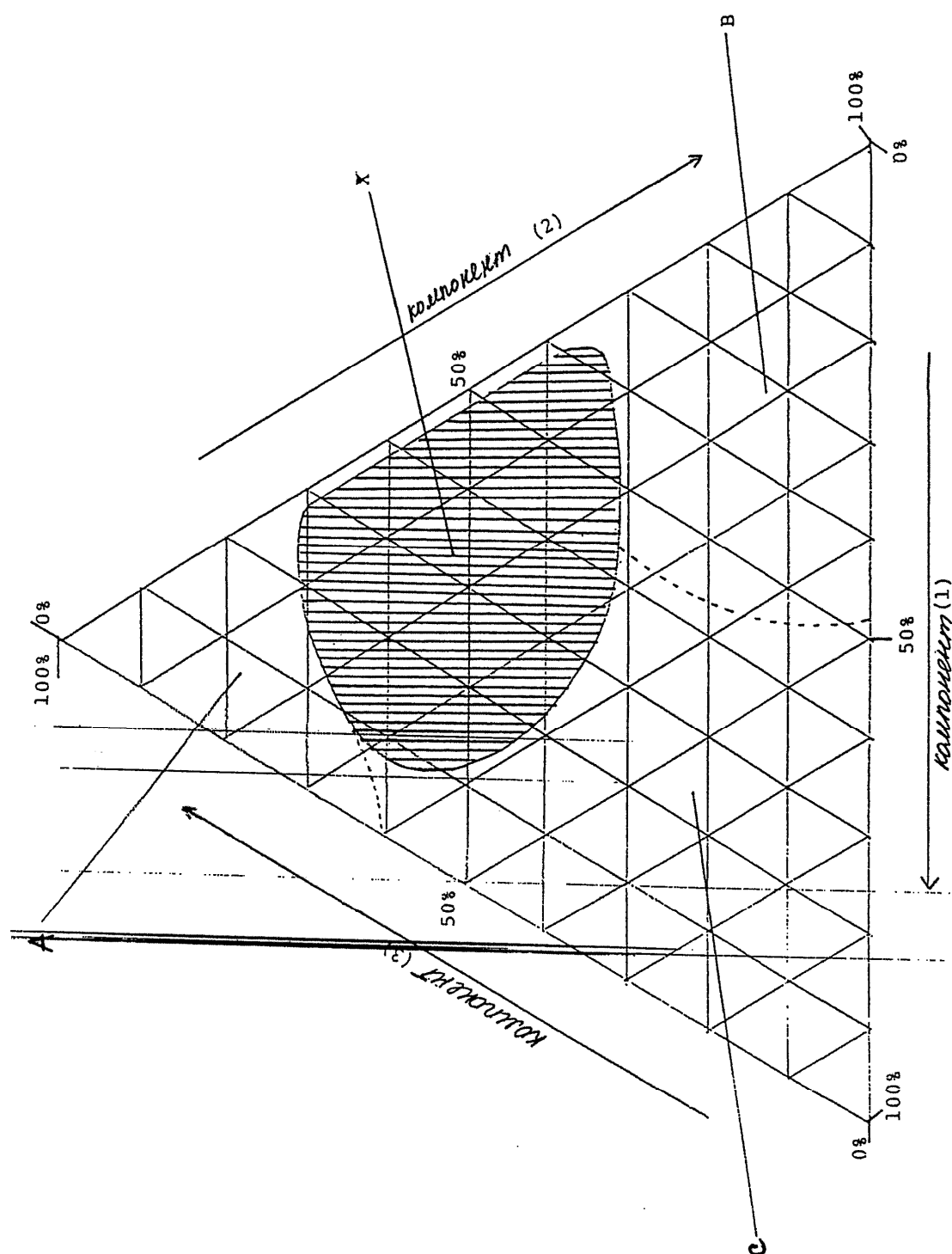
Циклоспорин	100 мг
Лабрифил	300 мг
Этанол	100 мг
Маисовое масло	426 мг
Всего:	926 мг/капсулу

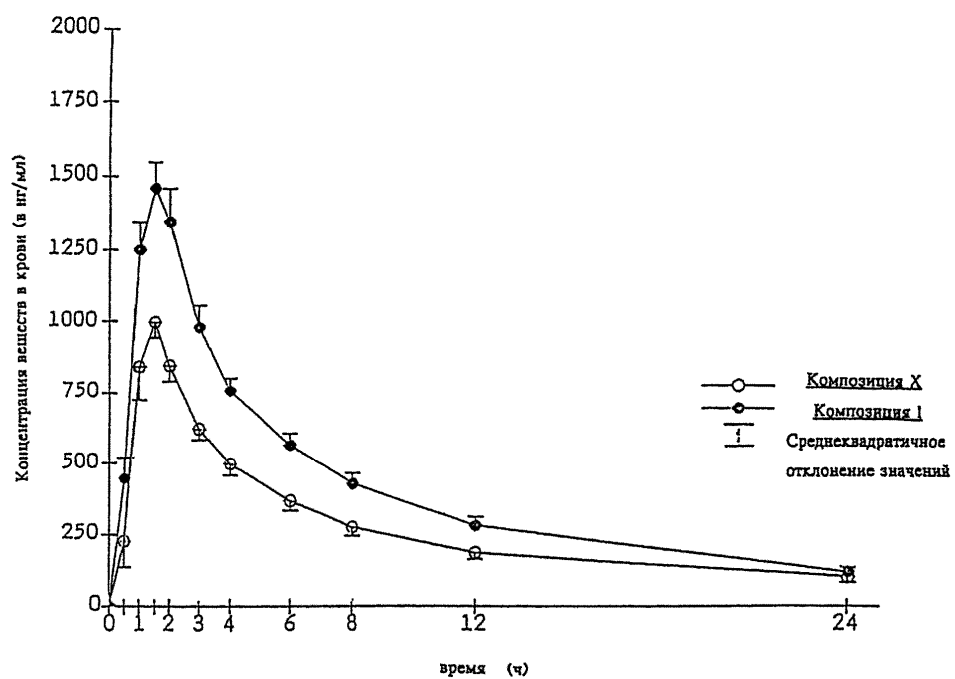
Таблица 13

Форма	AUC <sub>(0-48 час)</sub> (нг/час/мл)	C <sub>макс.</sub> (нг/мл)	T <sub>макс.</sub> (час)
200 мг преп. X	2028±608	558±228	2,1±0,7
200 мг преп. 8	3468±1000	1025±218	1,65±0,4
400 мг преп. X	3326±1115	785±252	2,1±0,9
400 мг преп. 8	6944±1468	1557±286	1,4±0,4
600 мг преп. X	4501±1217	917±236	2,3±1,0
600 мг преп. 8	9689±2282	1812±400	1,7±0,6
800 мг преп. X	5209±1554	1045±264	2,4±1,0
800 мг преп. 8	12162±3059	2143±576	2,1±0,8

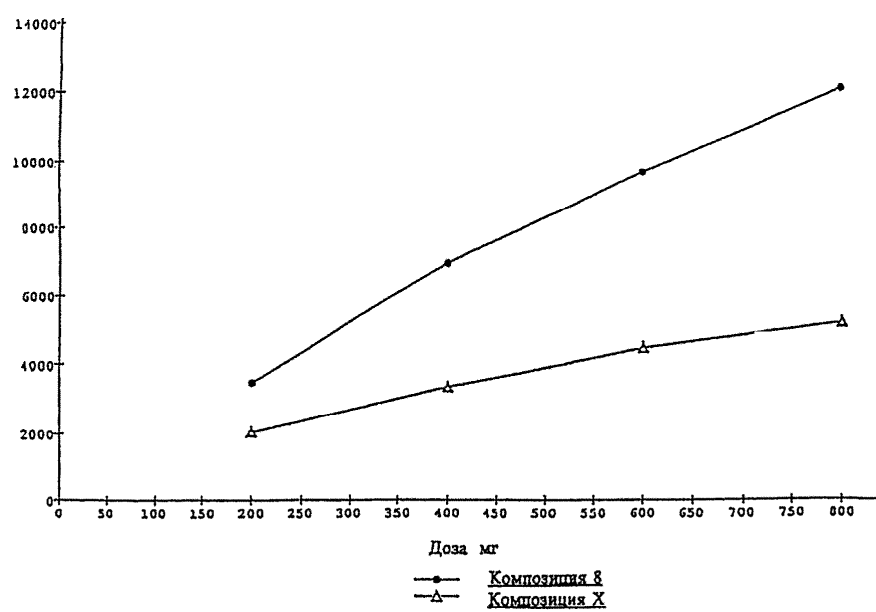
Таблица 14

Доза препарата	Среднее значение соотношения AUC <sub>(0-48 час)</sub> Композиция 8 / Композиция X	Коэффициент конверсии Композиция X / Композиция 8
200	1,70	0,59
400	2,09	0,48
600	2,15	0,47
800	2,33	0,43





Фиг. 2



35559

**Фиг. 3**